

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Фалетрова Светлана Васильевна

**Оценка маркеров окислительного стресса и системного воспаления у  
больных с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью  
легких и их сочетанием при нормальной и избыточной массе тела**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Урясьев Олег Михайлович

Рязань – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1. Клинические, патогенетические особенности совместного течения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких .....	17
1.2. Избыточная масса тела и ожирение .....	22
1.2.1. Эпидемиология и социальная значимость ожирения.....	22
1.2.2. Влияние избыточной жировой ткани на дыхательную систему .....	24
1.3. Окислительный стресс и воспаление – важные звенья патогенеза при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, избыточной массе тела и ожирении .....	25
1.3.1. Окислительный стресс и роль активных форм кислорода .....	25
1.3.2. Маркеры окислительного стресса .....	27
1.3.3. Маркеры воспаления.....	28
1.3.4. Взаимосвязь окислительного стресса и воспаления.....	29
1.3.5. Роль окислительного стресса в патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких .....	30
1.3.6. Системное воспаление при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких .....	32
1.3.7. Воспаление жировой ткани и системное воспаление при ожирении .....	33
1.3.8. Особенности системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких при избыточной массе тела и ожирении .....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	39
2.1. Общая характеристика исследования .....	39
2.2. Клиническая характеристика исследуемых групп .....	42
2.3. Характеристика клинических и лабораторных методов исследования .....	46
2.3.1. Антропометрия.....	46
2.3.2. Пульсоксиметрия.....	46
2.3.3. Спирометрия.....	47

2.3.4. Определение уровня маркеров системного воспаления в плазме крови ....	47
2.3.4.1 Определение уровня С-реактивного белка в плазме крови.....	48
2.3.4.2. Определение уровня интерлейкина 6 в плазме крови.....	48
2.3.4.3. Определение уровня интерлейкина 8 в плазме крови.....	49
2.3.4.4. Определение уровня фактора некроза опухоли-альфа в плазме крови....	50
2.3.5. Оценка уровня маркеров окислительного стресса .....	50
2.3.5.1. Оценка окислительной модификации белков .....	50
2.3.5.2. Расчет резервно-адаптационного потенциала.....	52
2.4. Статистическая обработка материалов.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	54
3.1. Показатели системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с бронхиальной астмой.....	54
3.2. Показатели системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....	56
3.3. Показатели системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.....	61
3.4. Сравнительная оценка уровней показателей системного воспаления, окислительного стресса между изучаемыми группами .....	65
3.5. Прогнозирование частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....	89
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	100
ВЫВОДЫ .....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В современной медицине огромное внимание уделяется проблеме сочетанной патологии и коморбидности. Уже в молодой возрастной группе (25 –44 года по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)), чаще встречаются пациенты с двумя и более заболеваниями [29,235]. Увеличение продолжительности жизни сопровождается возрастанием доли пожилых людей в обществе. В старшей возрастной группе у пациентов выявляется три и более заболевания [29,31,235]. Следует обратить внимание, что сочетание ряда заболеваний встречается чаще, чем это можно было бы ожидать при случайной полиморбидной патологии [29,235]. Коморбидные состояния усиливают бремя болезни, оказывая взаимоотягощающее влияние, приводят к модификации клинической картины, что затрудняет лечебно-диагностический процесс, ухудшает прогноз [29,83,89].

Хронические заболевания дыхательной системы широко распространены в мире и являются одной из основных причин раннего выхода на инвалидность, преждевременной смерти взрослого населения [144,167].

Бронхиальная астма (БА) – хроническое гетерогенное респираторное воспалительное заболевание. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в мире от БА страдают 348 миллионов человек, что составляет от 1 до 18% от населения в разных странах [172, 173]. Заболеваемость БА растет с каждым годом. Ежегодно от астмы умирает около 400 тысяч человек [167,172, 173,271].

Несмотря на современные достижения науки, четверть больных БА (20 – 30%), получая многокомпонентную базисную терапию, соответствующую пяти ступеням согласно Глобальной инициативе по астме (GINA – Global Initiative for Asthma), имеют частично контролируемое или неконтролируемое течение заболевания (БА с избыточным весом и ожирением, БА курящих, БА с фиксированной обструкцией, с поздним дебютом, сочетание БА и хронической

обструктивной болезни легких (ХОБЛ)), что влечет за собой частые обращения за медицинской помощью, ухудшает прогноз [172,173,205]. Другим, социально значимым респираторным заболеванием, является ХОБЛ. В мире зарегистрировано 384 млн больных с ХОБЛ. Ежегодно умирает 3 миллиона человек [133, 173, 174]. В списке причин смерти ХОБЛ занимает четвертое место в мире [272]. Одним из главных этиологических факторов ХОБЛ до настоящего времени является курение. Потребление табака растет с каждым годом. Несмотря на адекватную терапию, с течением времени происходит прогрессивное снижение функции внешнего дыхания, отягощение клинической картины системными проявлениями [37,90,173]. Обострения ХОБЛ и коморбидность способствуют быстрому прогрессированию заболевания, ассоциированы с ростом летальности. В связи с этим важен поиск новых методов оценки степени тяжести патологического процесса у пациентов с ХОБЛ с учетом коморбидной патологии для разработки новых эффективных методов диагностики и лечения [173]. Отдельной проблемой диагностики и лечения хронических респираторных заболеваний является сочетание БА и ХОБЛ (ACO – asthma – chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap). За последние 10 лет активно оценивалась распространенность сочетания БА и ХОБЛ. В 2015 году в России было проведено многоцентровое исследование SUPPORT, одной из целей которого был анализ распределения пациентов с ХОБЛ по фенотипам [96]. Установлено, что эпидемиология сочетания БА и ХОБЛ в популяции составляет 13%, что соответствует результатам эпидемиологических исследований в США и Испании [96,124,148,201,255]. У данной категории пациентов нередко имеет место частично контролируемое и неконтролируемое течение БА и ХОБЛ, с прогрессирующим усугублением степени тяжести каждого из заболеваний [124,148].

По данным ВОЗ в мире более 1,9 миллиарда взрослого населения (почти 13%) имеют избыточный вес. Из них более 650 миллионов страдают ожирением. С 1990 года в два раза увеличилось количество взрослых с ожирением. [213,221]. Ожирение является одним из факторов риска развития серьезных хронических

неинфекционных заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем [101,102,103,215].

Высокая распространенность БА, ХОБЛ, избыточного веса и ожирения предполагает значительный процент возможного сочетания их у одного пациента, что обуславливает важность изучения особенностей патогенеза и клинической картины данной синтропии. Следует отметить, что чрезмерное развитие жировой ткани усугубляет степень тяжести обструктивных заболеваний легких не только вследствие механических факторов, но и посредством модификации патогенетического процесса [101,102,103].

Одним из главных звеньев патогенеза воспаления любой этиологии является окислительный стресс. Нормальная физиология метаболических процессов в организме сопровождаются образованием активных форм кислорода (АФК). Система редокс-гомеостаза контролирует образование АФК. Любой патологический процесс приводит к нарушению баланса между прооксидантными и антиоксидантными процессами, что сопровождается усилением генерации АФК, которые оказывают деструктивное воздействие на биомолекулы [23,24].

Окислительный стресс в организме поддерживает системную воспалительную реакцию. Именно в легких, в силу основной физиологической функции – осуществлении газообмена, происходит непосредственный контакт биомолекул с кислородом. Сопутствующая хроническим обструктивным заболеваниям легких гипоксия, является дополнительным фактором, приводящим к увеличению генерации АФК [50,75]. Кроме того, табачный дым является дополнительным фактором, усугубляющим степень окислительного повреждения тканей легких [173].

Для БА, ХОБЛ и ожирения характерно хроническое местное и низкоинтенсивное системное воспаление, сопровождающиеся повышением уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8), фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ )) [11,25,64,77,79,82]. Провоспалительные цитокины IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  играют важнейшее значение в патогенезе некоторых фенотипов БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ, ожирения, что послужило

предпосылкой для изучения уровней IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  в нашем исследовании [11,25,64,77,79,82]. В свою очередь, провоспалительные цитокины стимулируют генерацию АФК фагоцитирующими клетками. Персистирующее местное и системное воспаление приводят к необратимым морфологическим изменениям в тканях [4,8,17]. В качестве маркера окислительного стресса при БА, ХОБЛ, ожирении наиболее интересным представляется оценка уровня окислительно-модифицированных белков (ОМБ) [1,3,22,23,91].

Окислительно-модифицированные белки – собирательное понятие, которое включает в себя обратимые и необратимые модификации. К обратимым модификациям белков относят изменения цистеиновых остатков: образованием дисульфидных мостиков, реакциями S-сульфенации, реакциями S-нитрозилирования, реакциями S-глутатионилирования. К необратимым модификациям относят карбонилирование белков, связанное с реакциями аминокислотных остатков аргинина, гистидина, лизина, пролина, треонина, цистеина [17,23,24].

Оценка уровня ОМБ наиболее широко используется как мера окисления белка и окислительного стресса при старении и заболеваниях. В отличие от продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты), ОМБ более устойчивы. Кроме того, продукты ПОЛ сами могут окислительно модифицировать белки [3,17,92]. Особое внимание следует обратить на то, что уровень карбонилированных белков не зависит от пола, в отличие от МДА [168].

Таким образом, ОМБ представляют собой более интегральный показатель, отражающий повреждение структур клеток в рамках окислительного стресса. Оценка и сравнение уровней ОМБ при спонтанном (S ОМБ) и металл-катализированном окислении белков (МК ОМБ) позволяет получить производное от уровня ОМБ – резервно-адаптационный потенциал окислительной модификации белков (РАП ОМБ), который является маркером дезадаптации механизмов клеточной регуляции, характеризует интенсивность окислительного повреждения и может быть использован для количественной характеристики

окислительного стресса [91,92,171,173,250]. Важным прикладным аспектом является возможность определения РАП ОМБ в плазме венозной крови, что делает этот подход доступным для рутинной практики.

Причинно-следственная связь между воспалением и продукцией АФК позволяет предположить, что уровень продуктов реакций окислительного стресса, в частности ОМБ, может в некоторой степени отражать интенсивность воспалительного процесса и, предположительно, тяжесть заболевания, при котором воспаление играет ключевую роль в патогенезе [2,4,14].

Возможность использования биомаркеров окислительного стресса для объективной оценки воспаления может быть полезной для пациентов с бронхообструктивными заболеваниями (БА, ХОБЛ, сочетание БА и ХОБЛ), где местный воспалительный процесс на начальных этапах может не повлиять на системную воспалительную реакцию.

Изучение особенностей патогенетических механизмов сочетанного течения БА, ХОБЛ, избыточного веса и ожирения может помочь в разработке инновационных методов диагностики и персонализированной терапии данной категории пациентов, изменить внутреннюю мотивацию пациентов, позволит повысить уровень контроля над заболеваниями, повлиять на качество жизни, снизить летальность.

### **Степень разработанности темы исследования**

Теоретические и практические основы научного исследования, посвященные оценке уровней маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА, ХОБЛ и их сочетанием (с учетом ИМТ), нашли свое отражение в ряде научных работ.

У пациентов с БА и ожирением уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) выше, а противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-12) ниже, чем у пациентов с БА и нормальным весом, и клинически это проявляется низким

уровнем контроля над заболеванием [11,25,82,87,95]. Выявлена прямая зависимость между ИМТ и уровнем TNF $\alpha$  у пациентов с БА [249].

В ряде работ проведена оценка показателей окислительного стресса у пациентов с тяжелой БА и авторы пришли к выводу, что уровень маркеров окислительного повреждения выше у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Таким образом, жировая ткань усугубляет степень тяжести окислительного повреждения [106,192,224].

Установлено, что у пациентов с ХОБЛ повышен уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), а высокие концентрации IL-6, IL-8 ассоциированы с тяжелой ХОБЛ и частыми обострениями [5,28,43,72]. Для ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением характерен более высокий уровень ряда провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и выраженный оксидантно-антиоксидантный дисбаланс, в сравнении с пациентами с нормальным весом [46,206].

Доказано модифицирующее влияние жировой ткани на интенсивность системного воспаления у пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА [22,192,210]. Результаты оценки показателей системного воспаления при изолированном течении БА и ХОБЛ совпадают с исследованиями у пациентов с сочетанием этих заболеваний [14,25,52,79,82].

В опубликованных работах проанализированы показатели системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) отдельно в группах пациентов с ХОБЛ, БА, при сочетании ХОБЛ и БА с избыточной массой тела и ожирением [121,147,192,228]. Проводилось определение некоторых продуктов окислительного стресса (маркеры ПОЛ, карбонилированные белки) у пациентов с БА, ХОБЛ и их сочетанием [3,61,67,75,147,224].

Нет работ по оценке уровня ОМБ у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в период обострения при избыточной массе тела и ожирении. Не проводились исследования, в которых у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ оценивался уровень РАП ОМБ, как показателя, характеризующего степень окислительного повреждения, наряду с ОМБ. Не осуществлялся корреляционный

анализ взаимосвязи уровней маркеров окислительного стресса (ОМБ, РАП ОМБ) и системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с учетом индекса массы тела.

Наше исследование позволяет дополнить существующие данные об особенностях патогенеза сочетания БА и ХОБЛ, БА, ХОБЛ, при нормальной и избыточной массе тела.

### **Цель исследования**

Оценить уровни маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ), системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и исследовать их взаимосвязь у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> при неинфекционном обострении.

### **Задачи исследования**

1. Провести оценку уровней маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

2. Провести оценку уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

3. Изучить возможные связи маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

4. Оценить возможность прогнозирования частых обострений у пациентов с ХОБЛ на основании анализа уровней маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ), уровня маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и степени тяжести бронхиальной обструкции.

## Научная новизна исследования

1. Впервые проведена оценка уровней S ОМБ, РАП ОМБ в плазме венозной крови у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> при неинфекционном обострении.
2. Впервые проведен сравнительный анализ взаимосвязи маркеров системного воспаления (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) и маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> при неинфекционном обострении.
3. Впервые показатель S ОМБ рекомендован в качестве маркера неинфекционного обострения БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ.
4. Впервые проведена комплексная оценка показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), уровней IL-8, РАП ОМБ у пациентов с ХОБЛ и предложен способ прогнозирования частых обострений ХОБЛ (патент № 2023111209/14(023955)).
5. Создана программа для ЭВМ (№ 2024613193) «Программа прогнозирования частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких».

## Теоретическая значимость работы

Полученные данные дополняют существующие представления об особенностях окислительного повреждения белков у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ.

Результаты исследования расширяют представления о влиянии избыточной массы тела на интенсивность системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ. Проведенный анализ взаимосвязи значений провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8), уровней маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) позволяет расширить существующие представления об особенностях процессов окислительного повреждения и

системного воспаления у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ. Результаты исследования могут послужить теоретической основой для дальнейшего изучения патогенетических особенностей сочетания БА, ХОБЛ и ожирения.

### **Практическая значимость работы**

Определение уровня спонтанно S ОМБ у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ может служить дополнительным критерием для объективной оценки уровня системного воспаления в клинической практике.

Комплексная оценка уровней IL-8, РАП ОМБ в совокупности с показателем ОФВ<sub>1</sub> может быть использована для прогнозирования развития частых обострений у пациентов с ХОБЛ (Патент на изобретение №2808485).

По результатам исследования разработана программное обеспечение для автоматизированной оценки уровней IL-8, РАП ОМБ, показателей ОФВ<sub>1</sub> с целью прогнозирования частых обострений ХОБЛ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024613193).

### **Методология и методы исследования**

Основанием для включения в исследование служило подписанное информационное согласие. Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО РязГМУ (протокол №2 от 07.10.2016, протокол №12 от 25.05.2021). Для решения поставленных задач всем участникам исследования проведено обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование, антропометрия, с расчетом ИМТ. Выполнено лабораторное исследование, с определением уровня маркеров воспаления (СРБ, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), маркеров окислительного стресса (ОМБ, РАП ОМБ), определение сатурации кислорода в крови, спирометрия, интегральная оценка степени тяжести с использованием шкалы mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale).

Исследование проводилось в период с октября 2016 года по май 2022 года по нескольким направлениям:

- поперечное неинтервенционное исследование (определение уровней S ОМБ, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , СРБ в плазме венозной крови, оценка РАП ОМБ),
- проспективное исследование (оценка количества обострений ХОБЛ за 12 месяцев с момента последнего обращения за медицинской помощью по поводу обострения).

### **Личный вклад соискателя**

Непосредственное участие автора заключалось в планировании научной работы, изучении публикаций отечественных и иностранных авторов по теме диссертационного исследования, разработке дизайна исследования и его реализации, наборе клинического материала, выполнении лабораторных исследований (определение уровней маркеров окислительного стресса: S ОМБ, РАП), проведении функциональных исследований (спирометрия), формировании базы данных и проведении статистической обработки полученных результатов, формулировке выводов и практических рекомендаций, написании и публикации статей по теме диссертации, представлении результатов исследования на конгрессах и конференциях.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Избыточная масса тела у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в период неинфекционного обострения ассоциирована с усилением окислительного повреждения белков.

2. Избыточная масса тела у пациентов с БА, ХОБЛ, с сочетанием БА и ХОБЛ в период неинфекционного обострения ассоциирована с усилением воспалительного ответа.

3. Интенсивность системного воспаления у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в период неинфекционного обострения коррелирует с интенсивностью окислительного стресса.

Интенсивность системного воспаления у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> в период неинфекционного обострения коррелирует с интенсивностью окислительного стресса.

4. Комплексная оценка значения ОФВ<sub>1</sub>, уровня РАП и IL-8 в плазме крови позволяет прогнозировать частые обострения у пациентов с ХОБЛ.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), а именно пункту 2. «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований».

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных результатов основывается на достоверности информации в первичной документации, анализе изученной литературы по теме диссертации, строгом соблюдении методик исследования, обработке результатов исследования с помощью современных статистических методов.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения пульмонологии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская

клиническая больница № 11», терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская поликлиника № 6», а также используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша и кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации представлены на IV Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Рязань, 2018); 64-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Рязань, 2019); ERS International Congress (Virtual) (Vena, 2020); Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (Рязань, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Избранные вопросы внутренних болезней» (Рязань, 2021); XI Международном Форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2022); XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2022); XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2023); XVIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023).

### **Сведения о публикациях по теме диссертации**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, из них 2 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, 2 – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science; получен 1 патент РФ на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа построена по классическому плану, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 275 источников, в том числе 103 отечественных и 172 зарубежных авторов.

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 17 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Клинические, патогенетические особенности совместного течения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких**

В современной медицине проблеме сочетанной патологии, коморбидности уделяется особое внимание. Впервые понятие “коморбидность” введено в 1970 г. американским врачом А. Файнштейном [163]. Коморбидность предполагает сочетание у одного больного нескольких заболеваний, этиопатогенетически связанных между собой, или имеющих временное совпадение или последовательность [29,235].

Установлено, что уже в молодой возрастной группе (25–44 года по классификации ВОЗ), трудно найти пациентов с одним заболеванием. А в старшей возрастной группе у пациентов, как правило, выявляется более двух заболеваний [29,31,134,146,235].

Наличие двух и более заболеваний у одного человека не является случайным совпадением, а имеет генетическую основу, определяющую ту или иную синтропию [203]. Доказано, что реализацию определенного сочетания заболеваний, регуляцию физиологических и биохимических механизмов в организме обуславливают синтропные корегулируемые гены [62].

Наличие у одного пациента нескольких заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой, обуславливает трудности, возникающие на этапе постановки диагноза и определения тактики ведения вследствие модификации клинической картины, так как нет единого методологического подхода к оценке коморбидных состояний [7,29,89,235].

Отсутствие четких диагностических критериев коморбидных состояний создает трудности при подборе базисной терапии, разработке реабилитационной программы, определении клинического и трудового прогноза. Следует отметить, что коморбидность является независимым фактором риска летального исхода [31,83]. Персонафицированная медицина требует разработки новых методов

диагностики, критериев оценки степени тяжести заболеваний у коморбидного пациента, планирование долгосрочных реабилитационных мероприятий, что поможет эффективно влиять на взаимоотношающиеся патогенетические процессы, предвидеть и предотвращать развитие ряда осложнений, повышать качество жизни [30,89,201].

БА и ХОБЛ – наиболее часто встречающиеся обструктивные заболевания респираторной системы [85,144]. В мире страдают БА 348 миллионов человек – каждый 20-й житель планеты [172,173,175]. Неблагоприятная экологическая ситуация в мире (урбанизация, загрязнение атмосферы), нестабильное материальное положение людей, характер питания, ухудшение качества пищевых продуктов неуклонно ведут к росту заболеваемости БА. Исходя из результатов аналитико-прогностических исследований, вследствие стремительной урбанизации, к 2025 году БА разовьется дополнительно у 100–150 млн человек [41].

Выделяют «трудные» фенотипы бронхиальной астмы (20–30%), когда имеет место низкая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), неконтролируемое течение заболевания, высокая потребность в препаратах неотложной помощи, частые обострения, требующие стационарного лечения. При этом возникает не полностью обратимая бронхиальная обструкция, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхолегочной системы: БА с избыточным весом и ожирением, БА у курящих пациентов, сочетание БА и ХОБЛ [12,171].

ХОБЛ называют «медленным убийцей». При легком течении и средней тяжести заболевания по результатам значений постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) I–II степени) нет выраженных симптомов, вследствие чего пациенты обращаются за медицинской помощью на более поздних стадиях заболевания.

Оним из основных этиологических факторов до настоящего времени остается курение [173, 174]. В 2020 г. в мире курили 36,7% мужчин и 7,8% женщин [86,98]. Рост потребления табака закономерно сопровождается ростом заболеваемости

ХОБЛ. По результатам «Исследования глобального ущерба от заболеваний» в 1990 г. ХОБЛ занимала 6-е место в структуре смертности [196]. В 2016 году ХОБЛ вышла на третье место в списке причин смерти в мире [272].

Коморбидные заболевания у пациентов с ХОБЛ ухудшают прогноз, способствуют формированию фенотипа «ХОБЛ с частыми обострениями». Результаты исследования «ECLIPSE» впервые указали на роль частых обострений, как значимого прогностического фактора неблагоприятных событий у больных с ХОБЛ, что привело к выделению клинического фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями (два и более амбулаторных обострений в год, или одного, приведшего к госпитализации), значительно изменило ранее существовавший способ классификации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [173,257].

Поиск предикторов частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких представляет важную клиническую задачу, решение которой позволит своевременно проводить коррекцию проводимой терапии, повысить качество жизни, снизить смертность и процент инвалидизации [27,65].

Клиническая гетерогенность больных с хронической обструктивной болезнью легких не позволяет достоверно прогнозировать частые обострения только на основании данных спирометрии, выраженности клинических симптомов с применением опросника mMRC и тесту САТ (COPD Assessment Test) [65,257]. В связи с этой особенностью ХОБЛ важен поиск новых критериев оценки индивидуального риска неблагоприятных событий для каждого пациента. Превентивные мероприятия, лечение пациентов должны быть направлены на эндотипы, которые отражают подтипы пациентов, характеризующиеся определенными патофизиологическими механизмами [151]. Особый интерес представляет эндотип ХОБЛ с персистирующим системным воспалением, для которого характерны постоянно повышенные уровни ряда биомаркеров воспаления (СРБ, IL-6, IL-8). В ряде работ подчеркивается важная роль IL-8, определяющего нейтрофильный характер воспаления в патогенезе ХОБЛ

[120,270]. Данный эндотип характеризуется более частыми обострениями и высокой смертностью от всех причин [173]. Таким образом, имеются убедительные предпосылки для разработки комплексных подходов прогнозирования частоты обострений у пациентов с ХОБЛ,

В 2014 г. выделен фенотип сочетания у одного пациента БА и ХОБЛ – АСО, установлено наличие ряда общих черт при различных механизмах развития каждого из заболеваний, разработаны диагностические критерии, лечебная тактика [18,199]. Сочетание БА и ХОБЛ у одного пациента встречается в 20 – 30% случаев среди всех пациентов с хроническими бронхообструктивными заболеваниями [169,178,268].

До настоящего времени, по мнению разных исследователей, патофизиологические механизмы АСО остаются не до конца изученными, а отсутствие эффективного подхода к раннему выявлению таких пациентов, оставляет их длительное время без адекватной терапии [268].

Морфологической основой БА и ХОБЛ является хроническое воспаление в бронхиальном дереве, нарушающее целостность эпителиального слоя, обуславливающее запуск бронхоконстрикторных реакций, приводящее к необратимой бронхиальной обструкции, присущей как тяжелой БА, так и ХОБЛ [52]. При этом характер воспаления при БА и ХОБЛ имеет принципиальные различия.

При БА триггером становится сенсibiliзирующее вещество. Воспаление охватывает все дыхательные пути (и бронхи с диаметром менее 2 мм) [42,93], но физиологические последствия особенно ярко проявляются в бронхах среднего калибра, без распространения на интерстициальную ткань и паренхиму легких [188]. Воспаление характеризуется аллергическим, Th2-обусловленным фенотипом [9,73]. Отдельные фенотипы БА (БА у курящих пациентов, БА и ожирение) [88] характеризуются сочетанием эозинофильного и нейтрофильного воспаления, что усугубляет степень тяжести заболевания, снижает уровень контроля [128,135].

При ХОБЛ воспаление в дыхательных путях и легочной паренхиме вызывают ингаляционные раздражители. В основе патогенетического процесса при ХОБЛ лежит преимущественно нейтрофильное воспаление (Th1-иммунный ответ) [183], которое охватывает и крупные, и мелкие бронхи, но изначально локализовано в малых дыхательных путях. По мере прогрессирования процесс распространяется на интерстициальную ткань, приводит к деструкции эластического каркаса стенок альвеол и формированию эмфиземы легких. Происходит аккумуляция нейтрофилов, цитотоксических CD8+ Т-клеток и макрофагов [9,256].

У некоторых пациентов с ХОБЛ возможен смешанный характер воспаления в дыхательных путях, характеризующийся повышением уровня эозинофилов в бронхах и в крови, высоким уровнем экспрессии генов Th2-типа [119].

Выделяют общие факторы риска развития БА и ХОБЛ [18,137,259]:

I. Внутренние:

- 1) генетически детерминированная бронхиальная гиперреактивность;
- 2) нарушение роста и развития плода во время беременности;

II. Внешние:

- 1) ингаляционные воздействия – табачный дым, профессиональные вредности, загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений, атмосферные загрязнители;
- 2) инфекции.

Особое внимание следует уделить воздействию табачного дыма. Среди лиц с частично контролируемой и неконтролируемой БА высока доля активных курильщиков. У курящего астматика риск развития ХОБЛ выше, хотя суммарная интенсивность курения ниже по сравнению с людьми, страдающими только ХОБЛ [136]. В настоящее время накоплены данные, указывающие на то обстоятельство, что патофизиология тяжелой БА, как и ХОБЛ, связана с малыми дыхательными путями. У курящих пациентов с БА и у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ поражение мельчайших бронхов приводит к неполностью обратимой обструкции, формированию воздушных ловушек и гиперинфляции [136]. Кроме того, табачный

дым – источник оксидантов. Оксидативный стресс вызывает необратимые повреждения структур паренхимы легких вследствие дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз». Эти механизмы составляют основу развития ХОБЛ и способствуют формированию необратимого компонента обструкции при БА [60,198].

Установлено, что в мире процент сочетания БА и ХОБЛ колеблется от 12,1% до 55,2% среди пациентов с ХОБЛ и 13,3% – 61,0% среди пациентов с БА [265,267]. Сочетание БА и ХОБЛ характеризуется более частыми и тяжелыми обострениями, увеличением потребности в бронхолитиках по требованию, в сравнении с пациентами с ХОБЛ такого же возраста с аналогичной степенью бронхиальной обструкции, ростом затрат на пожизненную базисную терапию и экстренную медицинскую помощь, неуклонным снижением качества жизни, высоким процентом выхода на инвалидность [113,136,274]. При совместном течении БА и ХОБЛ возникают трудности в выборе тактики ведения, определении объема стартовой и базисной терапии, так как при сочетании эозинофильного и нейтрофильного воспаления снижается эффективность ИГКС [41,60]. Высокая распространенность совместного течения данных заболеваний в общей популяции объясняет важность изучения особенностей патогенеза сочетания БА и ХОБЛ у одного пациента для разработки новых методов оценки степени тяжести каждого из заболеваний, поиска критериев оценки уровня местного и системного воспаления, совершенствования подходов к базисной терапии с целью повышения качества жизни, улучшения прогноза, снижения летальности.

## **1.2. Избыточная масса тела и ожирение**

### **1.2.1. Эпидемиология и социальная значимость ожирения**

За последние десятилетия в мире значительно выросла заболеваемость ожирением [47]. Первичное ожирение развивается в результате дисбаланса между

потреблением и расходом энергии и характеризуется избыточным развитием жировой ткани.

Урбанизация, значительное уменьшение двигательной активности в связи с изменениями условий труда и способов передвижения, нерациональное питание с использованием высококалорийных, дешевых продуктов, привели ожирение к статусу болезни цивилизации [39,208].

Ранее считалось, что избыточный вес и ожирение чаще встречаются в странах с высоким уровнем дохода. В настоящее время ожирение более распространено в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городах.

По данным экспертов ВОЗ в мире с 1980 года более чем удвоилось число лиц, страдающих ожирением [48]. В 2016 году зарегистрировано около 1,9 миллиарда (39%) взрослых людей в возрасте 18 лет и старше с избыточным весом. Из них у 650 миллионов (13%) человек имело место ожирение (11% мужчин и 15% женщин) [48]. По прогнозам, предполагается, что к 2025 году от ожирения уже будут страдать 40 % мужчин и 50 % женщин [248], к 2030 году у 60% населения Земли (то есть 3,3 миллиарда человек) может быть избыточный вес или ожирение [170].

Социальная значимость ожирения заключается в угрозе развития на его фоне тяжелых хронических неинфекционных заболеваний. Особый акцент следует сделать на том, что ожирением страдают преимущественно лица трудоспособного возраста [57,262]. При ожирении нарушены функции всех органов и систем в организме: дыхательной, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата. Закономерно, что с увеличением степени ожирения у пациентов с коморбидной патологией отмечается значительное снижение качества жизни, растет процент инвалидизации, возрастает смертность [40,214].

Классификация массы тела осуществляется по ИМТ. Согласно рекомендациям ВОЗ 1997 года ИМТ равен отношению массы тела в килограммах к росту, выраженному в метрах и возведенному в квадрат. Нормальная масса тела – ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела – ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> [274]. По определению ВОЗ ожирение – состояние, при котором ИМТ равен или больше

30 кг/м<sup>2</sup> [40,48,76,84]. Ожирение I степени – ИМТ от 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение II степени – ИМТ от 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение III степени – ИМТ  $\geq$  40 кг/м<sup>2</sup> [250].

### **1.2.2. Влияние избыточной жировой ткани на дыхательную систему**

Установлено, что избыточная масса тела и ожирение оказывают негативное влияние на физиологию дыхания. У людей с ожирением метаболические потребности организма возрастают, это сопровождается увеличением потребности в кислороде и продукции углекислого газа, повышению работы дыхания для обеспечения адекватной альвеолярной вентиляции [40].

Факторы, негативно влияющие на функцию внешнего дыхания (ФВД) при ожирении, можно систематизировать следующим образом:

- механические факторы (уменьшение легочных объемов, сужение дистальных дыхательных путей);
- нарушение физиологического газообмена [35,76].

Подкожный жир на грудной клетке приводит к ограничению ее объема на вдохе и выдохе. Увеличение массы жировой ткани в средостении и брюшной полости ограничивает подвижность легких, абдоминальное ожирение негативно влияет на экскурсию диафрагмы. Легочная вентиляция находится в прямой зависимости от метаболических потребностей организма. Рост энергетических затрат для преодоления ригидности грудной клетки приводит к возрастанию нагрузка на дыхательную мускулатуру с постепенным развитием утомления мышц [103,246]. Дыхательные движения становятся поверхностными, увеличивается их частота.

При исследовании показателей функции легких выявляются следующие нарушения:

- значительно снижается ОФВ<sub>1</sub>,
- уменьшаются статические легочные объемы (резервный объем вдоха, резервный объем выдоха, остаточный объем), которые важны для поддержания проходимости дистальных дыхательных путей.

При значительном снижении статических объемов происходит коллапс бронхиол, гиповентиляция, повышается бронхиальное сопротивление, уменьшается функциональная остаточная емкость легких, что приводит к нарушению соотношения кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе [103,156,218,246].

В результате, у пациентов с ожирением снижается вентиляционно-перфузионный показатель, развивается гипоксемия и гиперкапния. Часть альвеол снабжается кровью, но не вентилируется, в альвеолярном воздухе увеличивается парциальное давление углекислого газа и снижается парциальное давление кислорода, газообмен не осуществляется, насыщения крови кислородом не происходит, что ведет к гипоксии. Кроме того, при ожирении, для обеспечения сокращения дыхательных мышц, значительно увеличивается расход кислорода. В результате около 15% полученного организмом кислорода не участвует в обмене веществ [103,218].

### **1.3. Окислительный стресс и воспаление – важные звенья патогенеза при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, избыточной массе тела и ожирении**

#### **1.3.1. Окислительный стресс и роль активных форм кислорода**

Окислительный стресс – это процесс, при котором скорость образования АФК превышает антиоксидантные возможности организма (снижение активности или недостаток антиоксидантов), в результате чего происходят необратимые структурные изменения клеток, их гибель [250]. Кислород – самый распространенный химический элемент, без которого невозможно существование живых организмов. Основой жизнедеятельности каждой клетки организма являются окислительно-восстановительные процессы, сопровождающиеся образованием свободных радикалов. Одними из основных представителей свободных радикалов являются АФК и их производные, которые выполняют роль сигнальных молекул,

вливают на рост, дифференцировку, апоптоз клеток [250]. АФК – это продукты неполного восстановления кислорода. Для полного восстановления кислорода до воды требуется 4 электрона, которые присоединяются поэтапно. В итоге последовательно образуются АФК: гидроксильный радикал ( $\cdot\text{OH}$ ), супероксид анион-радикал ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ), гипохлорит ( $\text{HOCl}$ ) [250,252]. Основным источником АФК в клетке являются митохондрии [226,240,261] (Рисунок 1).

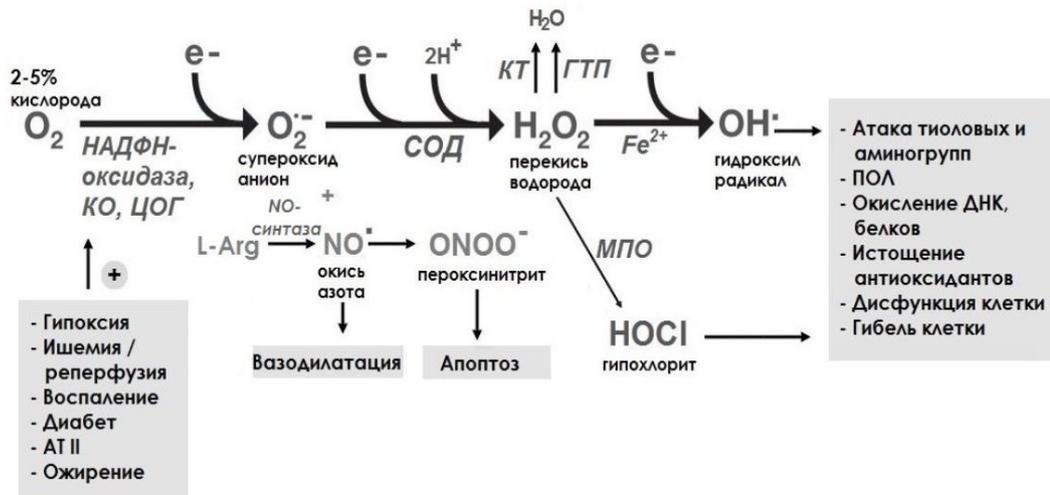


Рисунок 1 – Образование активных форм кислорода и их воздействие на клетку. (Цит. по: Пожилова Е.В. и соавт., 2015) [125]

Примечание – КО – ксантинооксидаза, ЦОГ – циклооксигеназа, АТ II – ангиотензин II, L-Arg – L-аргинин, СОД – супероксиддисмутаза, КТ – каталаза, ГТП – глутатионпероксидаза, МПО – миелопероксидаза, ПОЛ – перекисное окисление липидов.

Генерация АФК являются важной частью редокс-регуляции физиологических процессов в клетках [275]. В норме образование и утилизация АФК сбалансированы. Любой патологический процесс в организме сопровождается повышением уровня АФК в клетках. Происходит это вследствие повышенного образования или нарушения использования АФК в процессах окисления субстратов.

Дисбаланс в системе редокс-гомеостаза сопровождается деструктивным воздействием АФК на биомакромолекулы, инициацией окислительной модификации белков, нуклеиновых кислот, перекисного окисления липидов, что опосредует нарушение их функций, приводит к острому повреждению тканей или усугублению уже имеющихся в организме патологических процессов [44,239,251].

### 1.3.2. Маркеры окислительного стресса

АФК, образующиеся в процессе окислительно-восстановительных реакций, реализуют свои функциональные возможности в двух направлениях: участие в физиологических реакциях организма или инициирование окислительного стресса с развитием патологических процессов [209,238]. Интенсивность окислительного стресса меняется на разных этапах развития патологического процесса (острое или хроническое заболевание, обострение или ремиссия) [195,232]. Окислительный стресс является одним из важнейших факторов риска развития заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной системы. С помощью маркеров окислительного стресса можно оценить степень нарушений, вызванных воздействием АФК, прогнозировать течение патологического процесса уже на амбулаторном этапе [59]. Изучение особенностей патобиохимических процессов, индуцируемых в результате окислительного стресса при конкретных заболеваниях, позволит разрабатывать патогенетическую терапию, основанную на регуляции свободнорадикального окисления и работающую на уровне начальных этапов повреждения клеток [21].

В ряде работ, посвященных изучению патогенетических особенностей БА и ХОБЛ, особое внимание уделяется оценке биомаркеров окислительного стресса [61,67,147,224]. Оценку биомаркеров проводят в тканях, биологических жидкостях, в выдыхаемом воздухе. В амбулаторных условиях доступны для исследования кровь, мокрота, выдыхаемый воздух. Использовать АФК в качестве маркеров для оценки интенсивности окислительного стресса в рутинной практике невозможно, так как продолжительность жизни этих молекул менее секунды. В связи с этим производят оценку степени повреждения белков, аминокислот, липидов в результате воздействия АФК [8].

Особый интерес представляет оценка уровня окислительного повреждения белков, так как белки содержатся в большом количестве во всех тканях организма и выполняют множество важнейших функций (строительная, защитная, транспортная, каталитическая, энергетическая, регуляторная) [182]. За последнее

десятилетие множество исследований посвящено определению уровня карбонилированных белков, которые являются результатом окислительной модификации белков в рамках окислительного стресса. Именно с их помощью предпринимаются попытки оценить интенсивность окислительного стресса при различных заболеваниях [17,36,91,92,250,252]. Для белков характерна высокая скорость взаимодействия с АФК. ОМБ образуются в большом количестве и являются химически стабильными субстанциями, по сравнению с продуктами перекисного окисления липидов, объективно отражают степень окислительного повреждения клеток, связанного с воспалением и гипоксией [250]. Большой интерес вызывает оценка РАП ОМБ, который характеризует интенсивность окислительного повреждения и может быть использован для количественной характеристики окислительного стресса [63].

Возможность определения уровня ОМБ и РАП ОМБ в плазме венозной крови, как наиболее доступном биологическом субстрате, создает предпосылки для использования их в качестве биомаркеров окислительного стресса у пациентов с БА, ХОБЛ, с сочетанием БА и ХОБЛ в рутинной практике на амбулаторном этапе и в стационаре [63,236] с целью объективизации тяжести состояния [32,56,173].

### **1.3.3. Маркеры воспаления**

Воспаление, являясь одной из составляющих врожденного иммунного ответа, играет важную роль в патогенезе острых и хронических заболеваний [141, 243]. При определенных условиях (длительное воздействие инициирующего неинфекционного фактора, нарушение процессов разрешения воспаления) развивается стерильное метаболическое воспаление. Для оценки интенсивности воспалительного процесса широко используют маркеры воспаления – цитокины [2,112,184,194]. Специфических биомаркеров воспаления при БА и ХОБЛ нет, но опубликовано множество работ, в которых использовали цитокины (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) в качестве маркеров местного и системного воспаления при БА, ХОБЛ [5,34,77,173] и их сочетании.

Определение уровня провоспалительных цитокинов может позволить проводить раннюю диагностику обострения заболевания, дополнительно к другим лабораторным и инструментальным методам, используемым при обследовании пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ, поможет в оценке степени тяжести обострения, подборе персонализированной терапии, может служить дополнительным критерием для назначения таргетной терапии при неконтролируемом течении БА в сочетании с ХОБЛ, и при БА с преобладанием нейтрофильного компонента воспаления [117,165].

При сочетании у одного пациента БА, ХОБЛ и ожирения течение обструктивных заболеваний, как правило, частично контролируемое или неконтролируемое, характерны частые обострения, требующие госпитализации в силу своей тяжести, прогноз хуже, чем при изолированном течении каждого из заболеваний [105].

Одним из важнейших механизмов патогенеза БА, ХОБЛ и ожирение является системное и местное воспаление. Именно у коморбидных пациентов оценка маркеров воспаления поможет в осуществлении контроля над заболеваниями, подбора адекватной терапии [154,155,233].

#### **1.3.4. Взаимосвязь окислительного стресса и воспаления**

Окислительный стресс и воспаление являются звеньями одной цепи [4,26, 100]. Окислительный стресс, связанный с нарушением редокс-регуляции в клетках иммунной системы, вносит вклад в персистирование хронического воспаления [250].

Окислительные процессы – это основа нормальной физиологии каждой клетки в живом организме. Избыточное образование АФК, вследствие экзогенных и эндогенных причин, сопровождается необратимым повреждением белков, с нарушением их структуры и функции. Окислительно-модифицированные белки являются одними из важнейших участников редокс-регуляции жизнедеятельности

клетки [36]. Персистирующее избыточное образование АФК опосредует развитие и поддержание системного малоинтенсивного воспаления [80,223].

В ряде работ показано, что БА, ХОБЛ, ожирению присуще системное воспаление [56,61]. АФК активируют транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor Каппа В, ядерный фактор каппа-В – универсальный фактор транскрипции) и AP-1 (activating protein-1), которые контролируют экспрессию генов, участвующих в кодировании провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 [129,264]. Цитокины реализуют свои функции посредством интракринного, аутокринного, паракринного, эндокринного воздействия на клетки. Один цитокин может воздействовать на различные клетки-мишени, стимулируя образование других цитокинов, увеличивать или уменьшать экспрессию рецепторов для новых цитокинов. Запускается цитокиновый каскад [54], происходит рекрутирования нативных иммунных клеток в зону воспаления [189,242]. Иммунные клетки продуцируют провоспалительные цитокины, хемокины, которые, в свою очередь, усугубляют окислительный стресс [55,66,227]. Длительный окислительный стресс приводит к хроническому, слабоинтенсивному системному воспалению [17,252]. Формируется порочный круг. Окислительный стресс способствует развитию местного и системного воспаления в организме. Воспаление, индуцированное окислительным стрессом, приводит к повышению образования прооксидантов [80,223].

### **1.3.5. Роль окислительного стресса в патогенезе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких**

Окислительный стресс является одним из важнейших звеньев воспалительного процесса любой этиологии [24]. Особое значение придается окислительному стрессу в патогенезе заболеваний органов дыхания – БА и ХОБЛ. Это объясняется тем, что легкие непосредственно контактируют с воздушными поллютантами и табачным дымом, и это приводит к образованию внутриклеточных и внеклеточных АФК [75,97].

Табачным дым является одним из важнейших экзогенных факторов, провоцирующих окислительный стресс в легких [37, 90]. Установлено, что курение сигарет, даже у здоровых людей, связано с увеличением уровня биомаркеров окислительного стресса [207]. При этом хорошо известно, что в табачном дыме содержатся как самих АФК, так и вещества, индуцирующие избыточное образование АФК в клетках тканей бронхов и паренхиме легких [125]. Агрессивные компоненты табачного дыма активирует фагоцитирующие гранулоциты (нейтрофилы, макрофаги), в том числе альвеолярные макрофаги, которые начинают синтезировать в большом количестве провоспалительные цитокины, что приводит к увеличению образования АФК [67,97,131]. Избыточная продукция АФК фагоцитирующими гранулоцитами, усиление экспрессии провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют образованию АФК, приводят к дисбалансу в системе прооксиданты-антиоксиданты при БА и ХОБЛ [50,90].

У пациентов с ХОБЛ значимым фактором гиперпродукции АФК является прооксидантное воздействие табачного дыма, вторичная митохондриальная дисфункция, респираторная гипоксия, сопутствующая обструктивным заболеваниям легких [75,271].

Интересным является тот факт, что поллютанты, провоцирующие окислительный стресс, являются одним из факторов, способствующих развитию БА [20,33]. При исследовании выдыхаемого воздуха у больных БА выявлены высокие концентрации АФК, что в очередной раз подтверждает главенствующую роль окислительного стресса в патогенезе БА [140]. Есть данные, что чем тяжелее бронхиальная астма, тем сильнее выражен окислительный стресс [61]. Доказана зависимость уровня ОМБ от интенсивности аллергического воспаления при БА, вследствие способности эозинофилов продуцировать АФК [3, 90,130,159].

Окислительный стресс является одной из причин, приводящих к ингибированию диацетилазы гистонов, что приводит к низкой эффективности ИГКС у пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ [190,222]. Изучение особенностей

окислительного стресса у больных с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ, оценка уровня маркеров окислительного стресса (ОМБ, РАП ОМБ) в рутинной практике позволят улучшить результаты комплексной терапии обструктивных заболеваний легких (каждого в отдельности и при совместном течении) [6,237].

### **1.3.6. Системное воспаление при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких**

В патогенезе БА и ХОБЛ важная роль отводится местному и системному воспалению [121,143]. Данные литературы свидетельствуют о том, что при ХОБЛ воспаление развивается не только в дыхательных путях, но имеет место и системное воспаление, и это подтверждается повышенными уровнями циркулирующих маркеров воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у данной категории пациентов [46,68,69,72,116,191].

Выявлена прямая зависимость между уровнем местного и системного воспаления при ХОБЛ [258]. Особая роль в инициации и поддержании системного воспаления у пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ отводится IL-6, IL-8, уровень которых растет при увеличении интенсивности воспаления [15,68, 79,121]. В ряде работ показана роль IL-6 в патогенезе БА, в частности, как регулятора Th2 - зависимого ответа [82,104,122]. У некоторых пациентов с тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями было выявлено повышение уровня IL-6, IL-8 [68]. Следует отметить, что у курящих пациентов с ХОБЛ уровни IL-6, IL-8 в системном кровотоке выше, чем у некурящих [15,158,260]. У курящих пациентов с БА повышен уровень IL-6, IL-8, преобладает нейтрофильный компонент воспаления [145]. Есть результаты исследования, показывающие роль хронического воспаления и его связи с окислительным стрессом при БА [51].

Таким образом, оценка уровня IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  у пациентов с ХОБЛ и АСО позволяет судить о степени тяжести патологического процесса.

### 1.3.7. Воспаление жировой ткани и системное воспаление при ожирении

Длительное время считалось, что основной функцией жировой ткани является регуляция энергетического гомеостаза и механическая защита. В настоящее время установлено, что жировая ткань – это активно функционирующий эндокринный орган, секретирующий огромное количество адипокинов – биологически активных веществ, посредством которых осуществляется коммуникация со всеми органами и тканями. Адипоциты секретируют более 700 адипокинов [70,114]. Ряд адипокинов (лептин и адипонектин) образуются преимущественно в жировой ткани. TNF $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, С-реактивный белок (СРБ) синтезируются как в жировой, так и в других тканях организма [212].

Выделяют две группы адипокинов – провоспалительные и противовоспалительные. Ключевыми адипокинами, участвующими в регуляции энергетического гомеостаза организма посредством влияния на глюконеогенез, катаболизм жиров, являются адипонектин (противовоспалительный адипокин) и лептин (провоспалительный адипокин) [157]. Доказано, что уровень адипонектина у людей с избыточной массой тела и ожирением снижен. Имеется обратно пропорциональная зависимость между количеством адипонектина и ИМТ [81]. Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает уровень триглицеридов. Описаны антиоксидантные и противовоспалительные свойства адипонектина, вследствие его влияния на экспрессию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8, IL-10) [263]. В свою очередь, провоспалительные цитокины ингибируют выработку адипонектина [108,109,162].

Лептин, являясь фактором насыщения, уменьшает аппетит, способствует увеличению расхода энергии, активируя симпатическую нервную систему и термогенез жировой ткани, вызывает апоптоз адипоцитов [138,244]. При ожирении уровень лептина повышен, но функция регуляции пищевого поведения нарушена, снижается чувствительность тканей к лептину [149,204]. Кроме того, лептин инактивируется, связываясь с СРБ, уровень которого повышается при ожирении, что приводит к повышению аппетита [94,132].

Являясь плейотропным цитокином, лептин участвует в индукции и поддержании системного воспаления. Лептин передает сигналы через лептиновые рецепторы, расположенные на мембранах клеток-мишеней. Процесс взаимодействия с лептиновыми рецепторами сопровождается усилением секреции провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8), и уменьшением уровня противовоспалительного IL-10 [127,187,254].

При ожирении нарушен адипогенез (происходит непрерывная гипертрофия адипоцитов). На начальных этапах развития ожирения запускается компенсаторная стимуляция ангиогенеза, выработка адипоцитами проангиогенных субстанций. Длительный процесс проангиогенеза постепенно приводит к эндотелиальной дисфункции, что сопровождается привлечением иммунокомпетентных клеток (преимущественно макрофагов). В условиях хронической гипоксии нарушается дифференцировка предшественников адипоцитов, начинается процесс фиброгенеза в жировой ткани [110,164]. Увеличение объема жировой ткани сопровождается нарушением кровоснабжения, развитием фиброза, усилением провоспалительной активности адипоцитов, повышением уровней провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , [185,197]. Есть данные, что в организме треть циркулирующего IL-6 вырабатывается адипоцитами [193].

Адипоциты при ожирении начинают активно вырабатывать провоспалительные цитокины (TNF $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, CRP и др.). Запускается процесс рекрутирования и инфильтрации жировой ткани иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, моноциты), которые несут на своей мембране множество рецепторов к адипокинам, и в свою очередь, сами являются источником провоспалительных цитокинов [74,161].

Особая роль отводится макрофагам, так как среди иммунных клеток в жировой ткани их популяция самая многочисленная. Выделяют макрофаги M1, экспрессирующие провоспалительные цитокины (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) и макрофаги M2, экспрессирующие противовоспалительные цитокины (IL-10, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ )). При ожирении происходит значительное увеличение количества провоспалительных макрофагов в жировой

ткани как за счет макрофагов-рекрутов, так и за счет переключения с M2-фенотипа на M1-фенотип [114,186,202,245].

Экспрессируемый адипоцитами, макрофагами IL-8 является хемоаттрактантом для нейтрофилов, которые, в свою очередь, продуцируют TNF $\alpha$  и IL-6 [126,139,152]. Уровень синтезируемого адипоцитами провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  при ожирении повышен. TNF $\alpha$  стимулирует липолиз, воздействуя на преадипоциты, способствует повышению экспрессии лептина, провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и уменьшает синтез адипонектина [99, 107,220]. Провоспалительные цитокины приводят к дальнейшей активации резидентных и рекрутированных макрофагов, формируется порочный круг, характеризующийся стойким дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [40,70,99,179].

Провоспалительный цитокин IL-6 является аутокринным и паракринным регулятором функции адипоцитов, и при ожирении его уровень повышается. В ряде работ показано, что IL-6 приводит к снижению уровня адипонектина [38,99, 219,181]. Любопытным является факт, что IL-6 вызывает липолиз, а снижение секреции IL-6 может способствовать развитию ожирения [180]. Доказано, что провоспалительные цитокины TNF $\alpha$  и IL-6 оказывают взаиморегулирующее действие: IL-6 может подавлять продукцию TNF $\alpha$ , а последний стимулирует образование IL-6 [64].

Латентное воспаление жировой ткани носит хронический, самоподдерживающийся характер вследствие необратимых морфологических изменений. В жировой ткани происходят процессы, инициирующие и поддерживающие воспаление: секреция адипоцитами провоспалительных цитокинов, хемокинов, инфильтрация иммунокомпетентными клетками (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), повышение выработки липидов в адипоцитах, активный ангиогенез, хроническая гипоксия, фиброз [71,185,253] (Рисунок 2).

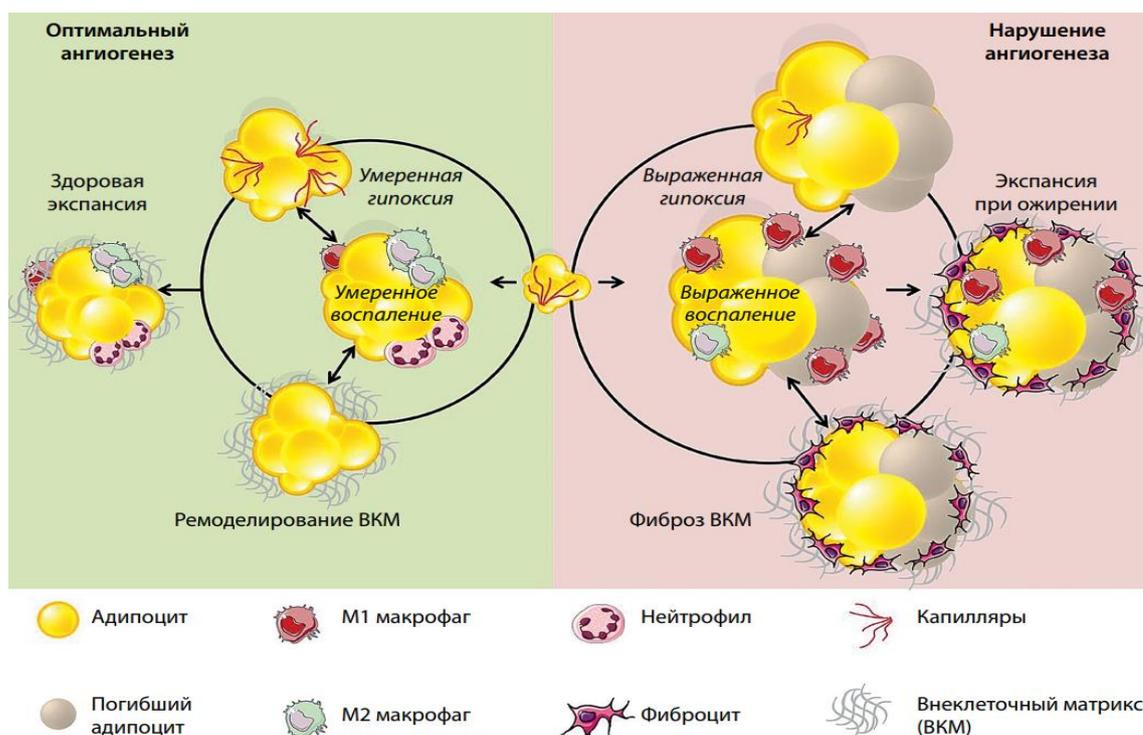


Рисунок 2 – Роль ангиогенеза, гипоксии и фиброза в генезе метавоспаления жировой ткани (Цит. по: С. Crewe и соавт., 2017) [142]

Увеличение массы жировой ткани сопровождается не только местным хроническим воспалением, но и системной воспалительной реакцией, что подтверждается повышением уровня провоспалительных цитокинов в системном кровотоке [53,139,187,231,263,266].

### 1.3.8. Особенности системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких при избыточной массе тела и ожирении

Коморбидность препятствует объективной оценке степени тяжести состояния пациента, сопровождается снижением эффективности рациональной базисной терапии [166]. В связи с этим в последние годы множество работ посвящено изучению особенностей этиопатогенеза коморбидных состояний.

В доступных источниках показано, что около 40% пациентов с ХОБЛ страдают ожирением, а коморбидность БА и ХОБЛ составляет 21% [123,142,174]. Избыточное количество жировой ткани вследствие механического воздействия

приводит к нарушению функции внешнего дыхания, снижению диффузионной способности легких [22,211,247]. БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением протекает тяжелее, нежели у пациентов с нормальным весом, трудно поддается контролю, имеет худший прогноз [115,211,217]. В ряде исследований демонстрируется модифицирующее влияние избыточной жировой ткани на интенсивность генерализованного воспаления в сторону его усиления при ХОБЛ и БА [22,69,101,142,210].

Системное воспаление и окислительный стресс – важнейшие составляющие патогенеза БА, ХОБЛ, ожирения. Звенья патогенеза, взаимодействуя между собой, оказывают взаимоотношающее влияние. В ряде работ показано, что при сочетании БА, ХОБЛ, ожирения уровень маркеров системного воспаления и окислительного стресса выше, чем при каждом заболевании отдельно [46,69,160,206]. Изучение особенностей окислительного стресса у пациентов с БА, ХОБЛ показало, что с увеличением степени ожирения выше интенсивность окислительного стресса при БА [121,228] и ХОБЛ [121,143].

Среди потенциальных биомаркеров воспаления при БА, ХОБЛ, ожирении фигурируют цитокины, специфично опосредующие тип иммунного ответа и участие клеток различных типов в воспалительной реакции, среди которых часто оценивают IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  [22,69,200, 210]. Известно, что ожирение способно значительно влиять на патогенез БА, меняя тип воспаления с Th2 на Th1 и Th17, что приводит к низкой эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов, не полностью контролируемому течению заболевания, частым обострениям, требующим госпитализации [45,247]. В ряде работ показано, что для сочетания БА с ожирением характерно системное воспаление с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, TNF $\alpha$ ) [11,13,25].

В последние годы выполнен ряд работ, посвященных изучению особенностей синтропии ХОБЛ и ожирения, оценке уровня субклинического системного воспаления, присущего каждому из заболеваний [102,111,116,206]. Оценка уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у пациентов с ХОБЛ и ожирением показала, что интенсивность системного воспаления у данной

категории больных выше, чем в группе без ожирения [46,111,206]. Согласно результатам исследования ECLIPSE, у 16,0% пациентов с ХОБЛ не выявлено признаков системного воспаления, а в группе ХОБЛ с ожирением у всех исследуемых выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов [116, 230]. Следует особое внимание уделить парадоксу ожирения у больных ХОБЛ. L.Peltola и соавт. продемонстрировали, что выживаемость больных с сочетанием БА и ХОБЛ при избыточной массе тела сопоставима с таковой у пациентов с ХОБЛ и избыточной массой тела [229].

Различными группами исследователей продемонстрирована связь между интенсивностью локального и системного воспаления при БА и ХОБЛ и уровнем маркеров окислительного стресса в клетках и плазме крови [63,147]. Для понимания особенностей коморбидности ХОБЛ, БА, ожирения важна оценка взаимосвязи основных звеньев патогенеза, которые оказывают взаимоотношающее влияние, что позволит совершенствовать диагностические и лечебные мероприятия, осуществлять контроль над заболеваниями, ориентируясь на персонафицированную терапию [118,234]. Вместе с тем, не проводились исследования, демонстрирующие изменения уровня маркеров окислительного стресса, а именно ОМБ и РАП, у больных с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в период обострения при нормальной и избыточной массе тела, остается малоизученной взаимосвязь избыточной массы тела и гипоксии [251].

Таким образом, широкое распространение БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ, потребность в поисках новых биомаркеров, отсутствие сведений о взаимосвязи уровней маркеров окислительного стресса (ОМБ, РАП ОМБ) и системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) указывают на целесообразность изучения показателей окислительного стресса и системного воспаления у данной категории пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Исследование проводилось в период с октября 2016 года по май 2022 года на кафедре факультетской терапии имени профессора Гармаша В.Я. ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Проведенное исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №2 от 07.10.2016, протокол №12 от 25.05.2021) и соответствует требованиям Надлежащей Клинической Практики (GoodClinicalPractice – GCP) и Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования».

В исследование было включено 136 человек:

- добровольцы без заболеваний органов дыхания,
- пациенты, находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении ГБУ РО «Областная клиническая больница» с верифицированным диагнозом БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в период неинфекционного обострения,
- пациенты, находившиеся на лечении в ГБУ РО «Городская клиническая поликлиника б» с верифицированным диагнозом БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в период неинфекционного обострения.

Сформированы 4 группы:

- 1-я группа (основная) – пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ (АСО) (n=30),
- две группы сравнения:
  - 2-я группа – пациенты с БА (n=36),
  - 3-я группа – пациенты с ХОБЛ (n= 29),
- 4-я группа (контрольная) – добровольцы без заболеваний органов дыхания (n=41).

В зависимости от ИМТ каждая группа разделялась на две подгруппы с индексом массы тела (ИМТ)  $< 25 \text{ кг/м}^2$  и  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ .

Основанием для включения в исследование служило подписанное информационное согласие.

Критерии включения в 1-ю группу (сочетание БА и ХОБЛ (АСО)):

- возраст от 40 до 70 лет,
- наличие в анамнезе установленного диагноза БА и ХОБЛ (АСО диагностирован при наличии 3 признаков, характерных для БА, и 3 признаков, характерных для ХОБЛ) [153],
- заболевание в период неинфекционного обострения.

Критерии включения во 2-ю группу (БА):

- возраст от 40 до 70 лет,
- верифицированный диагноз БА в анамнезе (согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы 2021 (GINA 2021),
- заболевание в период неинфекционного обострения,

Критерии включения в 3-ю групп (ХОБЛ):

- возраст от 40 до 70 лет,
- пациенты с ХОБЛ II-III степени (оценка степени тяжести обструкции осуществлялась на основании «GOLD», 2020), интегральная оценка степени выраженности одышки осуществлялась с использованием шкалы mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) [173],
- исходный постбронходилатационный модифицированный индекс Тиффно  $\leq 0,7$ ,
- заболевание в период неинфекционного обострения.

Критерии включения в 4-ю группу (контрольную):

- возраст от 40 до 70 лет,
- отсутствие задокументированных хронических заболеваний легких в анамнезе.

Критерии исключения для всех групп:

- возраст младше 40 и старше 70 лет,
- ИМТ  $\leq 18$  кг/м<sup>2</sup>, ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>,
- острые респираторные заболевания в течение предыдущего месяца,
- в анамнезе контакт с людьми, имеющими симптомы острой респираторной вирусной инфекции,
- температура тела  $>37^{\circ}\text{C}$ ,
- антибактериальная терапия в течение месяца, предшествующего исследованию,

- фармакотерапия системными глюкокортикоидами до начала исследования,
- вторичное ожирение,
- патология органов дыхания, отличная от ХОБЛ, БА, АСО,
- гипертоническая болезнь 3 стадии,
- сердечно-сосудистая патология с хронической сердечной недостаточностью IIА стадии и выше,
- сахарный диабет,
- другие сопутствующие хронические заболевания и их осложнения,
- алкоголизм, наркомания.

Критерий исключения для групп БА, ХОБЛ, сочетание БА и ХОБЛ – инфекционный характер обострения:

- острые респираторные заболевания в течение предыдущего месяца
- в анамнезе контакт с людьми, имеющими симптомы острой респираторной вирусной инфекции,
- температура тела  $>37^{\circ}\text{C}$ ,
- антибактериальная терапия в течение месяца, предшествующего исследованию,
- желто-зеленый цвет мокроты,
- уровень высокочувствительного СРБ более 5 мг/л.

Всем участникам нашего исследования проведено обследование, включающее сбор жалоб, сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, объективное обследование (осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, измерение артериального давления), производилось взвешивание и определение роста участников исследования, с последующим расчетом ИМТ, определение сатурации кислорода в крови с помощью пульсоксиметра SpirotelSpO<sub>2</sub>, оценка функции внешнего дыхания с помощью спирометра MicroLab, лабораторное исследование – определение уровня окислительной модификации белков, определение уровня резервно-адаптационного потенциала окислительной модификации белков, оценка уровней IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , СРБ в плазме венозной крови.

Забор крови для лабораторных исследований осуществлялся до начала лечения системными глюкокортикоидами. Процедура проводилась утром натощак. Забор крови осуществлялся из кубитальной вены с использованием вакуумных систем для забора крови в пробирки вакуумные с Na-гепарином (для исследования плазмы) объемом 9 мл, фирмы Минимед.

79 участников исследования имели в анамнезе гипертоническую болезнь II стадии: в группе с сочетанием БА и ХОБЛ – 73,3% от общего количества (n=22), БА – 75% (n=27), ХОБЛ – 48,3% (n=14), участники исследования без заболеваний органов дыхания – 39% (n=16).

Классификация гипертонической болезни осуществлялась в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH – 2023) и Европейского Общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC – 2018). Все пациенты с гипертонической болезнью получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ (n=30), пациенты с ХОБЛ (n=29) приняли участие в параллельном исследовании. В этих группах осуществлялась оценка количества неинфекционных обострений ХОБЛ в течении 12 месяцев с момента последнего обращения за медицинской помощью по поводу обострения в соответствии с рекомендациями GOLD [173].

## **2.2. Клиническая характеристика исследуемых групп**

Клиническая характеристика исследуемых групп (контроль, БА, ХОБЛ, сочетание БА и ХОБЛ) представлена в Таблице 1. В исследование включено 136 человек: 72 мужчины (53%), 64 женщины (47%) в возрасте от 49 до 65 лет. Группы сопоставимы по возрасту. В группе БА преобладают женщины. В группе с сочетанием БА и ХОБЛ преобладают мужчины. В группе ХОБЛ мужчины составили 100%. Есть результаты исследования, в которых показано, что у пациентов с ХОБЛ уровни провоспалительных цитокинов зависят от возраста, но в

одной возрастной группе нет разницы между уровнями цитокинов у мужчин и женщин [16].

Группа 1 (сочетание БА и ХОБЛ): 30 пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в период обострения, находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении Областной клинической больницы и в Городской поликлинике №6 г. Рязани. Среди них 13,3 % (n=4) составили женщины, 86,7% (n=26) мужчины. В зависимости от показателей индекса массы тела больные были разделены на подгруппы 1А (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, n=17) и 1В (ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>, n=13).

Группа 2 (группа БА): 36 пациентов с БА в период обострения, находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении Областной клинической больницы и в Городской поликлинике №6 г. Рязани. Среди них 78 % (n=28), женщины, 22% (n=8) мужчины. В зависимости от показателей индекса массы тела больные были разделены на подгруппы 2А (n=24, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) и 2В (n=12, ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>). Курящих, экскуривльщиков нет.

Группа 3 (группа ХОБЛ): 29 пациентов с ХОБЛ в период неинфекционного обострения, находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении Областной клинической больницы г. Рязани и в Городской поликлинике №6 г. Рязани. Среди них мужчины составляли 100 % (n=29). В зависимости от показателей индекса массы тела больные были разделены на подгруппы 3А (n= 10, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) и 3В (n=29, ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>).

Группа 4 (контрольная): 41 респондент без заболеваний органов дыхания в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст  $60,5 \pm 4,1$ ). Из них 78% (n32) составляли женщины, 22% (n9) мужчины. Контрольная группа разделена на 2 подгруппы с учетом ИМТ 4А (n= 30, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) и 4В (n=11, ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>). Курят – 2, не курят – 39.

В группах с сочетанием БА и ХОБЛ, ХОБЛ показатели ОФВ<sub>1</sub>, SpO<sub>2</sub> статистически значимо выше, чем в группах контроля и БА. Подгруппы, разделенные по ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>, были статистически сопоставимы по возрасту, ОФВ<sub>1</sub> насыщению крови кислородом.

В группе с сочетанием БА и ХОБЛ пациенты с ХОБЛ II степени (степень тяжести обструкции по GOLD 2023) – n=12, пациенты с ХОБЛ III степени – n=8. В группе ХОБЛ: ХОБЛ II степени – n=7, ХОБЛ III степени – n=22. (степень тяжести обструкции по GOLD 2023).

Таблица 1 – Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Сочетание БА и ХОБЛ, n=30 (группа 1)	БА, n=36 (группа 2)	ХОБЛ, n=29 (группа 3)	Контроль, n=41 (группа 4)
Возраст, годы	64,5 [57,25; 65] p <sub>1-2</sub> =0,34874 p <sub>1-3</sub> =1 p <sub>1-4</sub> =1	58 [49; 63,25] p <sub>2-3</sub> =0,13999 p <sub>2-4</sub> =0,34874	65 [63; 65] p <sub>3-4</sub> =1	59 [57; 65]
ИМТ <25 кг/м <sup>2</sup> · n	13	12	19	11
ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> · n	17	24	10	30
Возраст по ИМТ, годы:				
<25 кг/м <sup>2</sup>	59 [57; 60]	55 [44,25; 62,25]	65 [62; 65]	58 [56; 64]
≥25 кг/м <sup>2</sup>	60 [58; 65,25] p=0,3025	60,5 [49,0; 64,0] p=0,4079	65 [63,5; 65] p=0,5122	60,5 [59,0; 65,75] p=0,2828
Ожирение I . n	6	3	2	11
Ожирение II .n	2	8	2	3
Пол:				
Мужской . n	26	8	29	9
Женский . n	4	28	0	32
Курение:				
Курильщики . n	16	0	22	2
Экскурильщики.n	14	0	7	0
не курившие .n	0	36	0	39
ОФВ <sub>1</sub> , %	43 [36; 57] p <sub>1-2</sub> <0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,2678 p <sub>1-4</sub> <0,0001	83,5 [68; 90,5] p <sub>2-3</sub> <0,0001 p <sub>2-4</sub> =0,0046	39 [32;47] p <sub>3-4</sub> <0,0001	92 [89;96]
ОФВ <sub>1</sub> , по ИМТ %				
<25 кг/м <sup>2</sup>	43 [34;59,5]	85[52,75;91,25]	37 [32;44]	95 [89;98]
≥25 кг/м <sup>2</sup>	48 [37;61] p=0,4253	82[66;92,25] p=0,9538	39,5[36;64,5] p=0,2407	92[88;94,25] p=0,1242

SpO <sub>2</sub> , %	93 [89;94] p <sub>1-2</sub> <0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,7613 p <sub>1-4</sub> <0,0001	97 [97;98] p <sub>2-3</sub> <0,0001 p <sub>2-4</sub> >0,9999	91 [84;93] p <sub>3-4</sub> <0,0001	98 [97;98]
SpO <sub>2</sub> по ИМТ, % <25 кг/м <sup>2</sup> ≥25 кг/м <sup>2</sup>	92 [89; 94] 93 [91; 96] p=0,3185	98 [97; 98] 97 [97; 98] p=0,1147	91 [86; 94] 87 [83,75; 91,5] p=0,1444	98 [97; 99] 98 [97; 98] p=0,2461
Примечание – p <sub>1-2</sub> – сравнение групп АСО и БА, p <sub>1-3</sub> – сравнение групп АСО и ХОБЛ, p <sub>1-4</sub> – сравнение групп АСО и контроль, p <sub>2-3</sub> – сравнение групп БА и ХОБЛ, p <sub>2-4</sub> – сравнение групп БА и контроль, p <sub>3-4</sub> – сравнение групп ХОБЛ и контроль.				

Пациенты на момент включения в исследование получали следующий объем терапии:

1. Сочетание БА и ХОБЛ (n=30): бекламетазон 250 мкг 2 дозы 3 раза в день, ипратропия бромид + фенотерол 20/50 мкг (беродуал Н) 2 дозы 3 раза в день,

2. БА (n=36): 32 пациента – бекламетазон 250 мкг 2 дозы 3 раза в день, ипратропия бромид + фенотерол 20/50 мкг (беродуал Н) 2 дозы 3 раза в день, 4 пациента – будесонид + формотерол (форадил комби) 12/400 мкг 2 раза в день.

3. ХОБЛ (n=29): ипратропия бромид + фенотерол 20/50 мкг (беродуал Н) 2 дозы 3 раза в день.

Все участники исследования с диагнозом Гипертоническая болезнь принимали на момент включения в исследование ингибиторы ангиотензинпреарацирующего фермента (ИАПФ).

В группах пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ оценивалась частота обострений заболевания. Частые обострения – больше 2-х амбулаторных обострений в год или 1 и более 1-го, приведшего к госпитализации (Таблица 2).

Пациенты с ХОБЛ в течение 12 месяцев после достижения ремиссии получали ежедневно тиотропия бромид/олодатерол 2,5/2,5 мкг (Спиолто Респимат) 2 дозы 1 раз в день.

Пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ в течение 12 месяцев после достижения ремиссии получали ежедневно тиотропия бромид/олодатерол 2,5/2,5 мкг (Спиолто

Респимат) 2 дозы 1 раз в день + Будесонид 200 мкг (Пульмикорт турбухалер) 2 дозы 2 раза в день.

Таблица 2 – Характеристика групп для оценки частоты обострений.

	Степень тяжести обструкции (GOLD 2023)	n	Всего
Сочетание БА и ХОБЛ	ХОБЛ II ст.	12	59
	ХОБЛ III ст.	18	
ХОБЛ	ХОБЛ II ст.	7	
	ХОБЛ III ст.	22	

В группах с сочетанием БА и ХОБЛ, ХОБЛ по требованию, для купирования приступа удушья, использовался фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал Н, дозированный аэрозольный ингалятор) 2 дозы.

## 2.3. Характеристика клинических и лабораторных методов исследования

### 2.3.1. Антропометрия

Рост измеряли стоя с помощью ростомера.

Для оценки веса использовали весы медицинские ВЭМ–150–«Масса–К» (МАССА–К, Россия).

ИМТ рассчитывали по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

### 2.3.2. Пульсоксиметрия

Определение степени насыщения крови кислородом ( $SpO_2$  – Saturation of Peripheral Oxygen) проводилось неинвазивным методом с помощью пульсоксиметра MD300C23 (Little Doctor, Китай).

### 2.3.3. Спирометрия

Исследование проводилось на спирометре MicroLab MK8 (MicroMedical, Великобритания) с использованием системы должных величин Европейского общества угля и стали [European Community for Steel and Coal: ECCS1993] на основе рекомендаций ATSERS (2005) (American Thoracic Society/European Respiratory Society – Американского Торакального Общества/Европейского Респираторного Общества).

Спирометрия проводилась до начала терапии системными глюкокортикоидами, утром, натощак, после отдыха в течение 30 минут.

Рекомендовано использование короткодействующих бронхолитиков не менее чем за 6 часов, для длительнодействующих бронхолитиков не менее чем за 12 часов до начала исследования. Курение исключалось не менее, чем за час до исследования.

В ходе исследования определяли  $ОФВ_1$  в % от должной величины. Должная величина  $ОФВ_1$  – это статистически установленная норма показателя для человека данного пола, возраста, роста и этнической принадлежности [78].

Исследование проводилось через 20 минут после ингаляции сальбутамола в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг с интервалом 30 секунд) с помощью спейсера.

Дыхательные маневры выполнялись каждым участником исследования не менее трех раз до получения воспроизводимых результатов.

### 2.3.4. Определение уровня маркеров системного воспаления в плазме крови

Лабораторные тесты выполнены перед началом лечения.

Исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ (ЦНИЛ).

### **2.3.4.1 Определение уровня С-реактивного белка в плазме крови**

Исследование выполнено перед началом лечения. Определение концентрации С-реактивного белка проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Nycocard READER II (Abbott Technologies Technologies AS, США) с помощью набора для определения С-реактивного белка.

Тест основан на методе твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа. В рабочей ячейке реакционной камеры находится мембрана, покрытая моноклональными антителами к СРБ.

Образец вносится в рабочую ячейку. СРБ связывается с антителами. В ячейку добавляется конъюгат частиц золота, которые фиксированный на мембране СРБ связывает. Несвязавшийся конъюгат удаляется с мембраны промывающим раствором.

В присутствии патологических количеств СРБ мембрана рабочей ячейки окрашивается в красно-коричневый цвет, интенсивность окраски пропорциональна концентрации СРБ в образце. Интенсивность окраски определяется количественно с использованием Nycocard Reader II.

### **2.3.4.2. Определение уровня интерлейкина 6 в плазме крови**

Определение концентрации IL-6 проводилось на приборе «Иммуноферментный планшетный анализатор STATFAX 2100» (Awareness Technology, США) методом иммуноферментного анализа с помощью набора HUMAN IL-6.

Антитела, специфичные к IL-6, сорбированы в ячейках планшета. IL-6 образцов связывается с антителами в ячейках планшета. Добавляется конъюгат Биотин-моноклональные анти-IL-6-антитела, который связывает IL-6, захваченный первыми антителами.

После инкубации и промывки ячеек добавляется конъюгат стрептавидин-пероксидаза, связывающий биотин, конъюгированный с IL-6. После второй

инкубации и промывки добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора.

Интенсивность окраски (оценивается на длине волны 450 нм) прямо пропорциональна концентрации ИЛ-6, присутствующего в образцах. Концентрация ИЛ-6 в образцах определяется по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта.

### **2.3.4.3. Определение уровня интерлейкина 8 в плазме крови**

Определение концентрации ИЛ-8 проводилось на приборе «Иммуноферментный планшетный анализатор STATFAX 2100» (Awareness Technology, США) методом иммуноферментного анализа с помощью набора HUMAN ИЛ-8/NAP-1.

Антитела, специфичные к ИЛ-8/NAP-1 (интерлейкин-8/Нейтрофил-Активирующий пептид-1), сорбированы в ячейках планшета. ИЛ-8/NAP-1 образцов связывается с антителами в ячейках. Добавляется конъюгат Биотин-моноклональные анти-ИЛ-8/NAP-1-антитела, который связывает ИЛ-8/NAP-1, захваченный первыми антителами. После инкубации и промывки ячеек добавляется конъюгат стрептавидин-пероксидаза, связывающий биотин, конъюгированный с ИЛ-8/NAP-1.

После второй инкубации и промывки добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора.

Интенсивность окраски (оценивается на длине волны 450нм) прямо пропорциональна концентрации ИЛ-8/NAP-1, присутствующего в образцах. Концентрация ИЛ-8/NAP-1 в образцах определяется по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта.

#### **2.3.4.4. Определение уровня фактора некроза опухоли-альфа в плазме крови**

Определение концентрации TNF $\alpha$  проводилось на приборе «Иммуноферментный планшетный анализатор STATFAX 2100» (Awareness Technology, США) методом иммуноферментного анализа с помощью набора HUMAN TNF $\alpha$  ELISA.

Антитела, специфичные к TNF $\alpha$ , сорбированы в ячейках планшета. TNF $\alpha$  образцов связывается с антителами в ячейках. Добавляется конъюгат Биотин-моноклональные анти-TNF $\alpha$ -антитела, который связывает TNF $\alpha$ , захваченный первыми антителами.

После инкубации и промывки ячеек добавляется конъюгат стрептавидин-пероксидаза, связывающий биотин, конъюгированный с TNF $\alpha$ . После второй инкубации и промывки добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора.

Интенсивность окраски (оценивается на длине волны 450 нм) прямо пропорциональна концентрации TNF $\alpha$ , присутствующего в образцах. Концентрация TNF $\alpha$  в образцах определяется по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта.

#### **2.3.5. Оценка уровня маркеров окислительного стресса**

##### **2.3.5.1. Оценка окислительной модификации белков**

Комплексная оценка окислительной модификации белков проводилась по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой, путем определения уровня карбонильных производных окисленных аминокислотных остатков белков в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ). Образовавшиеся в результате реакции 2,4-динитрофенилгидразоны (ДНФГ) имеют специфические спектры поглощения в видимой и ультрафиолетовой части [49,92].

Уровень ДНФГ регистрировался на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) в области УФ-спектра (100-400 нм) и видимого света (380-790 нм). Полученные результаты выражались в е.о.п./мл плазмы как спонтанные окисленно-модифицированные белки [24,49,91,92].

После забора кровь центрифугировали при 1000g оборотов в течение 10 минут. Плазму переносили пипеткой Пастера в пробирку типа «Эппендорф». Пробирки с полученным материалом хранились в морозильной камере при температуре – 20°C. Перед исследованием биологический материал размораживался при комнатной температуре.

Для определения спонтанной и металл-катализируемой окислительной модификации белков в 4 пробирки помещалось по 100 мкл плазмы крови одного образца. Первые две пробирки опыт-контроль предназначались для определения количества карбонильных производных при спонтанном окислительном повреждении белков, вторая пара пробирок опыт-контроль – для оценки уровня карбонилированных производных в следствие металл-индуцируемой реакции.

В 4 пробирки для спонтанной окислительной модификации белков добавляли по 1 мл 20% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ, ЗАО «Вектон», Россия). В каждой паре в пробирку «Опыт» вносили 1 мл 0,01 М раствора 2,4-динитрофенилгидразина (2,4-ДНФГ, ЗАО «Вектон», Россия), в пробирку «Контроль» – 1 мл 2 М раствора HCl (ЗАО «Вектон», Россия). Пробы тщательно перемешивали.

Во вторую пару пробирок, предназначенных для определения МК ОМБ, добавили реактив Фентона, который готовился перед применением (по 0,1 мл растворов 4 мМ сульфата железа (II) (ЗАО «Вектон», Россия), 1 мМ ЭДТА (ООО «Компания Хеликон», Россия), 0,3 мМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (ООО «Тулская фармацевтическая фабрика»)).

В результате реакции Фентона происходило взаимодействие двухвалентного железа с перекисью водорода с образованием гидроксил-радикалов:  $Fe^{2++} H_2O_2 \rightarrow Fe^{3++} OH^- + OH^\cdot$  [23,91]. Полученные образцы инкубировались при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение часа.

Далее производилось центрифугирование при 1000 g в течение 15 минут. Полученные осадки трижды промывали смесью в равных количествах этилового спирта и этилацетата (ЗАО «Вектон», Россия), чтобы удалить не вступившие в реакцию с карбонильными группами 2,4-ДНФГ и липиды. Через 24 часа высушенный осадок растворяли в 3,0 мл 8 М раствора мочевины (ЗАО «Вектон», Россия).

Измерение уровня карбонильных производных белков осуществляли на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия, Санкт-Петербург).

Для оценки ДНФГ определяли оптическую плотность в ультрафиолетовой части спектра при длинах волн 230, 254, 270, 280, 356 нм (максимум поглощения альдегид-динитрофенилгидразонов нейтрального характера – АДНФГн) и при длине волны 363 и 370 нм (максимумы поглощения кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального характера – КДНФГн) и видимой части спектра при длинах волн 428 и 430 нм и 434, 524, 530, 535 нм (максимумы поглощения альдегид-динитрофенилгидразоны основного характера – АДНФГо) и длинах волн 434, 524, 530, 535 нм (максимумы поглощения кетон-динитрофенилгидразоны основного характера КДНФГо). Альдегиды – первичные маркеры окислительной деструкции. Кетоны – вторичные маркеры окислительной деструкции. Длины волн выбирались в диапазоне с максимальным поглощением динитрофенилгидразонов [91].

В соответствии с полученными результатами строился график, отражающий зависимость оптической плотности исследуемой суспензии от длины волны (спектр ОМБ). Уровень карбонильных производных аминокислотных остатков в белках, выраженный в условных единицах на 1 мл плазмы, оценивался по площади под кривой [1].

### **2.3.5.2. Расчет резервно-адаптационного потенциала**

Расчет резервно-адаптационного потенциала окислительной модификации белков проводился посредством оценки и сравнения уровня карбонильных

производных белков, образовавшиеся при спонтанном и металл-индуцированном окислении по реакции Фентона. Отношение S ОМБ к МК ОМБ вычитали из 1. Чем выше S ОМБ, тем ниже РАП ОМБ. Чем выше РАП ОМБ, тем ниже уровень S ОМБ [49,91,92].

#### **2.4. Статистическая обработка материалов**

Статистическая обработка проводилась с применением программ StatSoft Statistica 10.0, Jamovi 2.3.16 и GraphPad 9.0. Для определения минимального размера выборки использовали приложение Gpower 3.1. Исходили из мощности статистического теста 80% и вероятности ошибки альфа 5% на основе отличия уровня IL-6 в группе ХОБЛ минимум на 60% по сравнению с группой сравнения [15]. Соответствие выборок нормальному распределению в группах размером менее 50 проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка [19].

Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и квартильных размахов (первый и третий квартили). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). Распределение отличалось от нормального, в связи с чем для выявления различий между независимыми группами использовали критерий Краскела-Уоллиса (для множественных сравнений) и U-критерий Манна-Уитни (для двух групп), с поправкой Бенджамини-Кригера-Иекутелли для множественных сравнений.

Анализ корреляционных связей между показателями проводился посредством расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличного от нормального).

Для оценки возможности прогнозирования исходов был использован метод бинарной логистической регрессии. Уровень отличий рассматривался как статистически значимый, когда уровень значимости составлял 95%, то есть  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Показатели системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с бронхиальной астмой

Уровни маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) и системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у пациентов с БА представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА

Показатели	n	Me [Q1:Q3]
IL-6 пг/мл	36	5,32 [1,88;7,07]
IL-8 пг/мл	36	62,76 [35,2;69,4]
TNF $\alpha$ пг/мл	36	8,55 [6,5;9,31]
S ОМБ е.о.п./мл	36	229,5 [213,3;282,2]
РАП ОМБ	36	0,58 [0,44;0,72]

С целью изучения вклада гендерных данных и ИМТ в уровни анализируемых показателей системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в группе пациентов с БА, проведен анализ сопоставимости возраста и ИМТ у мужчин и женщин (Таблица 4). Полученные результаты показали, что статистически значимых различий в возрастном составе и ИМТ между мужчинами и женщинами в группе пациентов с БА не выявлено.

Таблица 4 – Возраст, ИМТ женщин и мужчин в группе БА

Показатели	Пол	n	Me [Q1:Q3]	p
Возраст, лет	Ж	28	58 [50;63]	0,954
	М	8	57,5 [44,5;64]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ж	28	28,35 [24,4;35,25]	0,581
	М	8	26,5 [25,04;27,45]	

Таким образом, проведенный анализ сочетанного воздействия факторов «пол», «возраст», «ИМТ» на исследуемые показатели свидетельствует об

отсутствии их влияния на уровни маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и показатели окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в группе пациентов с БА

Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> представлены в Таблице 5. У пациентов с БА установлены статистически значимые, прямые, сильные связи между ИМТ и концентрацией IL-6, TNF $\alpha$ , а между ИМТ и концентрацией IL-8 статистически значимые связи средней силы. У пациентов с БА и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровни маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и показатели S ОМБ статистически значимо выше, чем у пациентов с БА и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Значения РАП ОМБ сопоставимы в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 5 – Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>

Показатели	ИМТ кг/м <sup>2</sup>	n	Me [Q1:Q3]	p
IL-6 пг/мл	ИМТ $\geq$ 25	24	5,84 [5,32:8,12]	0,000002
	ИМТ < 25	12	1,4 [1,08:1,88]	
IL-8 пг/мл	ИМТ $\geq$ 25	24	65,82 [62,76:72,32]	0,000005
	ИМТ < 25	12	32,77 [8,31:35,16]	
TNF $\alpha$ пг/мл	ИМТ $\geq$ 25	24	8,9 [8,55:9,45]	0,000002
	ИМТ < 25	12	4,25[2,8:6,5]	
S ОМБ е.о.п./мл	ИМТ $\geq$ 25	24	236,8 [216,8:290,6],	0,03
	ИМТ < 25	12	217,4 [124,0:255,43]	
РАП ОМБ	ИМТ $\geq$ 25	24	0,58 [0,38:0,69]	0,14
	ИМТ < 25	12	0,62 [0,51:0,76]	

Анализ взаимосвязи между значением ИМТ и уровнями маркеров окислительного стресса и системного воспаления в группе пациентов с БА свидетельствует о наличии статистически значимых корреляционных связей (Таблица 6).

У пациентов с БА установлены статистически значимые, прямые, сильные корреляционные связи между ИМТ и концентрацией IL-6, TNF $\alpha$ , а между ИМТ и концентрацией IL-8 статистически значимые связи средней силы.

У пациентов с БА установлены статистически значимые слабые связи между ИМТ и уровнями S ОМБ, РАП ОМБ: между ИМТ и S ОМБ прямые связи, а между ИМТ и РАП ОМБ обратные связи. Следовательно, чем выше ИМТ у пациентов БА, тем ниже РАП ОМБ и выше ОМБ.

Таблица 6 – Коэффициенты корреляции между показателем ИМТ и уровнями маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА

Показатели	n	r <sub>s</sub>	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & IL 6, пг/мл	36	0,802	0,000000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & IL 8, пг/мл	36	0,651	0,000017
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & TNF $\alpha$ , пг/мл	36	0,746	0,000000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & S ОМБ е.о.п./мл	36	0,362	0,030089
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & РАП ОМБ	36	-0,333	0,047506

Подводя итог, следует отметить, что у пациентов с БА между ИМТ и показателями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), окислительного стресса (S ОМБ и РАП ОМБ) установлены статистически значимые корреляционные связи. Таким образом, при росте ИМТ происходит увеличение IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , S ОМБ и снижение РАП ОМБ.

### **3.2. Показатели системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких**

В группе пациентов с ХОБЛ не проводился анализ гендерного влияния на исследуемые показатели маркеров системного воспаления и окислительного стресса, поскольку в группе ХОБЛ нет женщин.

Значения маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) у пациентов с ХОБЛ представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ

Показатели	n	Me [Q1:Q3]
IL-6, пг/мл	29	6,72 [6,25:14,2]
IL-8, пг/мл	29	64,8 [63,64:69,68]
TNF $\alpha$ , пг/мл	29	12,2 [9,4:13,2]
S ОМБ, е.о.п./мл	29	395,3 [288,9:546,6]
РАП ОМБ	29	0,415 [0,27:0,49]

Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> представлены в Таблице 8.

У пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровни IL-6, IL-8 статистически значимо выше, чем, в подгруппе ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. У пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровни TNF $\alpha$  статистически значимо не отличаются от уровней TNF $\alpha$  в подгруппе ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 8 – Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>

Показатели	ИМТ кг/м <sup>2</sup>	n	Me [Q1:Q3]	p
IL-6, пг/мл	ИМТ $\geq$ 25	10	16,15 [14,2:16,98]	<0,00001
	ИМТ < 25	19	6,35 [5,6:6,72]	
IL-8, пг/мл	ИМТ $\geq$ 25	10	82,03 [69,5:86,24]	0,0001
	ИМТ < 25	19	64,1 [63,2:64,8]	
TNF $\alpha$ , пг/мл	ИМТ $\geq$ 25	10	12,25 [9,2:13,2]	0,75
	ИМТ < 25	19	12,2 [9,4:13,2]	
S ОМБ, е.о.п./мл	ИМТ $\geq$ 25	10	548,42 [438,8:611,56]	0,0003
	ИМТ < 25	19	325,2 [262,49:395,89]	
РАП ОМБ	ИМТ $\geq$ 25	10	0,33 [0,28:0,44]	0,12
	ИМТ < 25	19	0,46 [0,35:0,54]	

При анализе влияния ИМТ на показатели окислительного стресса, статистически значимые различия установлены только в уровне S ОМБ. У пациентов ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> значения S ОМБ достоверно выше, чем в подгруппе ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Подводя итог, можно отметить, что у пациентов с ХОБЛ избыточная масса тела оказывает влияние на уровни показателей системного воспаления, а именно, на уровень ИЛ-6 и ИЛ-8, с наиболее выраженной детерминацией на ИЛ-6. В нашем исследовании у пациентов ХОБЛ не выявлено статистически значимых связей между ИМТ и TNF $\alpha$ . Из ряда анализируемых показателей окислительного стресса избыточная масса тела статистически значимо повлияла только на уровень S ОМБ с его превалированием у пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>.

Немаловажный фактор, который может оказывать влияние на показатели системного воспаления, окислительного стресса – степень тяжести обструкции у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2023). Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с разной степенью тяжести ХОБЛ (GOLD 2023) представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с разной степенью тяжести ХОБЛ (GOLD 2023)

Показатели	Степень тяжести ХОБЛ	n	Me [Q1:Q3]	p
ИЛ- 6, пг/мл	ХОБЛ II ст.	7	14,2 [6,99:16,9]	0,042
	ХОБЛ III ст.	22	6,49 [5,95:12,2]	
ИЛ -8, пг/мл	ХОБЛ II ст.	7	65,2 [62,86:84,52]	0,66
	ХОБЛ III ст.	22	64,67 [63,64:69,68]	
TNF $\alpha$ , пг/мл	ХОБЛ II ст.	7	12,4 [12,1:13,2]	0,23
	ХОБЛ III ст.	22	10,9 [8,8:13,2]	
S ОМБ, е.о.п./мл	ХОБЛ II ст.	7	417,45 [262,49:575,24]	0,40
	ХОБЛ III ст.	22	372,13 [288,93:440,01]	
РАП ОМБ	ХОБЛ II ст.	7	0,26 [0,21:0,35]	0,0023
	ХОБЛ III ст.	22	0,46 [0,37:0,54]	

Среди показателей системного воспаления у пациентов с ХОБЛ с разной степенью тяжести статистически значимые различия установлены только по уровню IL-6. При ХОБЛ III ст. IL-6 в 2,2 раза выше, чем с ХОБЛ II ст. Показатели S ОМБ в обеих подгруппах сопоставимы. При ХОБЛ II ст. уровень РАП ОМБ достоверно ниже, чем у пациентов с ХОБЛ III ст.

Результаты сравнения уровней маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) у пациентов с ХОБЛ по категориям ABCD представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Результаты сравнения уровней маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ по категориям ABCD

Показатели	ХОБЛ	n	Me[Q1:Q3]	IL 6	D	B	C
IL-6 пг/мл	B	6	10,7 [5,6:17,0]	B	p=0,40		p=0,15
	C	9	6,9 [6,3:7,1]	C	p=1	p=0,15	
	D	1	6,6 [6,3:16,1]	D		p=0,40	p=1
Показатели	ХОБЛ	n	Me[Q1:Q3]	IL -8	D	B	C
IL- 8 пг/мл	B	6	74,1 [62,4:90,1]	B	p=1		p=1
	C	9	64,2 [63,57:65,2]	C	p=1	p=1	
	D	1	64,8 [64,05:69,5]	D		p=1	p=1
	ХОБЛ	n	Me[Q1:Q3]	TNF $\alpha$	D	B	C
TNF $\alpha$ пг/мл	B	6	13,1 [8,8:13,2]	B	p=1		p=1
	C	9	12,2 [10,4:12,8]	C	p=1	p=1	
	D	1	11,75 [9,2:12,8]	D		p=1	p=1
	ХОБЛ	n	Me[Q1:Q3]	S ОМБ	D	B	C
S ОМБ е.о.п./мл	B	6	485,3	B	p=1		p=0,76
	C	9	338,8	C	p=0,98	p=0,76	
	D	1	389,6	D		p=1	p=0,98
	ХОБЛ	n	Me[Q1:Q3]	РАП	D	B	C
РАП ОМБ	B	6	0,43 [0,4:0,58]	B	p=1		p=0,73
	C	9	0,35 [0,25:0,47]	C	p=0,90	p=0,73	
	D	1	0,44 [0,28:0,52]	D		p=1	p=0,90

Пациенты с ХОБЛ, относящихся к категории А (низкий риск, мало симптомов) в исследовании не участвовали. У пациентов с ХОБЛ,

классифицированных по категориям ABCD, мы не установили статистически значимых различий ни в одном из анализируемых показателей.

Анализ уровней маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ в подгруппах курящих и экскурительщиков показал, что статистически значимого влияния фактора курения на исследуемые показатели в нашем исследовании не получено (Таблица 11).

Таблица 11 – Уровни маркеров системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ в зависимости от статуса курения

Показатели	Пациенты ХОБЛ	n	Me [Q1:Q3]	p
IL-6, пг/мл	Курит	22	6,82 [6,25:16,1]	0,68
	Экскурительщик	7	6,42 [5,95:12,7]	
IL-8, пг/мл	Курит	22	64,8 [63,64:69,68]	0,98
	Экскурительщик	7	64,54 [63,57:82,02]	
TNF $\alpha$ , пг/мл	Курит	22	12,3 [9,4:13,2]	0,17
	Экскурительщик	7	10,4 [8,4:12,7]	
S OMB, е.о.п./мл	Курит	22	396,83 [288,93:555,62]	0,35
	Экскурительщик	7	325,44 [277,41:438,8]	
РАП OMB	Курит	22	0,41 [0,28:0,54]	0,74
	Экскурительщик	7	0,44 [0,28:0,47]	

Коэффициенты корреляции между показателем ИМТ и уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), окислительного стресса (S OMB, РАП OMB) у пациентов с ХОБЛ представлены в Таблице 12.

Анализ взаимосвязи между показателем ИМТ и уровнями маркеров системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ показал наличие статистически значимых, прямых, разной силы корреляционных связей. Между показателем ИМТ и концентрациями IL-6, IL-8, S OMB получены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы. Следовательно, у пациентов с ХОБЛ в подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> выше уровень IL-6, IL-8, S OMB, чем в подгруппе ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 12 – Коэффициенты корреляции между показателем ИМТ и уровнями маркеров системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ

Показатели	n	$r_s$	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & IL- 6, пг/мл	29	0,633	0,000226
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & IL -8, пг/мл	29	0,492	0,006679
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & TNF $\alpha$ , пг/мл	29	-0,092	0,634880
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & S ОМБ, е.о.п./мл	29	0,493	0,006592
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & РАП ОМБ	29	-0,140	0,467539

### 3.3. Показатели системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Уровни маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ

Показатели	n	Me [Q1:Q3]
IL-6, пг/мл	30	6,8 [5,96:8,4]
IL-8, пг/мл	30	63,1 [62,6:64,04]
TNF $\alpha$ , пг/мл	30	9,1[8,4:10,4]
S ОМБ, е.о.п./мл	30	215,5 [165,4:265,4]
РАП ОМБ	30	0,67 [0,54:0,79]

Антропометрические показатели, возраст мужчин и женщин в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ представлены в Таблице 14. Полученные результаты показали, что статистически значимых различий в возрастном составе и ИМТ между мужчинами и женщинами в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ не выявлено.

Таблица 14 – Возраст, ИМТ мужчин и женщин в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ

Показатели	Пол	n	Me [Q1:Q3]	p
Возраст, лет	М	26	65 [57:65]	0,63
	Ж	4	63,5 [58,5:64,5]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	М	26	25,8 [23,8:29,7]	0,691
	Ж	4	28,1 [22,5:34]	

Уровни маркеров системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Уровни маркеров системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>

Показатели	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	n	Me [Q1:Q3]	p
IL -6, пг/мл	ИМТ ≥25	17	8,2 [6,9:8,6]	0,0003
	ИМТ <25	13	5,96 [5,93:6,4]	
IL- 8, пг/мл	ИМТ ≥25	17	63,5 [63,08:64,04]	0,051
	ИМТ <25	13	62,6 [62,2:63,4]	
TNFα, пг/мл	ИМТ ≥25	17	9,6 [9,1:10,4]	0,0022
	ИМТ <25	13	8,4 [8,2:8,6]	
S OMB, е.о.п./мл	ИМТ >25	17	229,37 [188,38:250,61]	0,6009
	ИМТ <25	13	210,03 [161,5:287,94]	
РАП OMB	ИМТ ≥25	17	0,67 [0,54:0,77]	0,5440
	ИМТ <25	13	0,69 [0,54:0,83]	

Анализ влияния избыточной массы тела на изучаемые показатели у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ привел к следующим результатам. В зависимости от ИМТ у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ получены статистически значимые различия в уровнях IL-6, TNFα.

У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> значения IL-6, TNF $\alpha$  статистически значимо выше, чем у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. В нашем исследовании у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ не получено статистически значимых связей между ИМТ и уровнями IL-8, S OMB, РАП OMB.

Уровни маркеров системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в зависимости от статуса курения представлены в Таблице 16.

В группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ анализ фактора «курение», при его градации на «курящие» и «экскурительщики», позволил выявить статистически значимые различия по уровням показателей S OMB. У курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ уровень S OMB статистически значимо выше, чем у экскурительщиков. У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ не выявлено влияния фактора «курение» на уровни показателей системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровень РАП OMB.

Таблица 16 – Уровни маркеров системного воспаления, окислительного стресса у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в зависимости от статуса курения

Показатели	Сочетание БА и ХОБЛ	n	Me [Q1:Q3]	p
IL -6, пг/мл	Курит	16	6,8 [6,28:8,5]	0,2048
	Экскурительщик	14	6,2 [5,94:8,2]	
IL- 8, пг/мл	Курит	16	63,27 [62,79:65,81]	0,1292
	Экскурительщик	14	62,84 [62,2:63,56]	
TNF $\alpha$ , пг/мл	Курит	16	9 [8,5:10,35]	0,6179
	Экскурительщик	14	9,1 [8,4:10,4]	
S OMB, е.о.п./мл	Курит	16	253,36 [191,65:315,01]	0,0235
	Экскурительщик	14	190,9 [155,64:233,38]	
РАП OMB	Курит	16	0,64 [0,53:0,7]	0,0643
	Экскурительщик	14	0,77 [0,57:0,83]	

Результаты сравнения уровней маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с учетом степени тяжести обструкции (GOLD 2023) представлены в Таблице 17.

Анализ уровней маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в подгруппах пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с разной степенью тяжести обструкции (GOLD 2023), позволил сделать вывод, что в нашем исследовании степень тяжести обструкции не повлияла на уровни показателей системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ).

Таблица 17 – Результаты сравнения исследуемых показателей у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с разной степенью тяжести обструкции (GOLD 2023)

Показатели	Сочетание БА и ХОБЛ	n	Me[Q1:Q3]	p
IL- 6, пг/мл	ХОБЛ IIст.	12	7[6,25:8,6]	0,271
	ХОБЛ IIIст.	18	6,6[5,95:8,2]	
IL- 8, пг/мл	ХОБЛ IIст.	12	63,05[62,2:63,79]	0,446
	ХОБЛ IIIст.	18	63,34[62,6:64,04]	
TNF $\alpha$ , пг/мл	ХОБЛ IIст.	12	8,95[8,3:9,4]	0,397
	ХОБЛ IIIст.	18	9,2[8,4:10,4]	
S ОМБ, е.о.п./мл	ХОБЛ IIст.	12	191,65[163,45:225,67]	0,196
	ХОБЛ IIIст.	18	236,65[176,91:287,94]	
РАП ОМБ	ХОБЛ IIст.	12	0,55[0,45:0,75]	0,086
	ХОБЛ IIIст.	18	0,73[0,62:0,82]	

Коэффициенты корреляции между показателем ИМТ и уровнями маркеров окислительного стресса, системного воспаления у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ представлены в Таблице 18.

Анализ корреляционных связей между значением ИМТ и уровнями маркеров системного воспаления у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ позволил установить статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между ИМТ

и IL-6, ИМТ и TNF $\alpha$ . В подгруппе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, уровни TNF $\alpha$ , IL-6 статистически значимо выше, чем в подгруппе с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. В нашем исследовании не выявлено статистически значимых связей между значением ИМТ и уровнями маркеров окислительного стресса у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ.

Таблица 18 – Коэффициенты корреляции между показателем ИМТ и уровнями маркеров окислительного стресса и системного воспаления у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ

Показатели	n	r <sub>s</sub>	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & IL-6, пг/мл	30	0,568	0,001060
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & IL-8, пг/мл	30	0,226	0,229253
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & TNF $\alpha$ , пг/мл	30	0,435	0,016354
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & S ОМБ, е.о.п./мл	30	0,000	0,999069
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> & РАП ОМБ	30	-0,063	0,742641

#### 3.4. Сравнительная оценка уровней показателей системного воспаления, окислительного стресса между изучаемыми группами

Медианы возраста, ИМТ в группах контроля, БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Возраст, ИМТ в группах контроля, БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ

Показатели	Группы	n	Me [Q1:Q3]
Возраст, лет	Контроль	41	59[57:65]
	БА	36	58[49:63,5]
	ХОБЛ	29	61[60:63]
	АСО	30	61,5[57:65]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Контроль	41	29,1[24:33]
	БА	36	27[24,9:32,9]
	ХОБЛ	29	23,5[21,2:27,8]
	АСО	30	25,8[23,8:30,2]

Результаты сравнения значения ИМТ и возраста между группами БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ представлены в Таблице 20. Изучаемые группы однородны по возрасту. По ИМТ выявлены достоверные различия между группами ХОБЛ – контроль, ХОБЛ – сочетание БА и ХОБЛ.

Таблица 20 – Результаты сравнения значений ИМТ и возраста в группах контроля, БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ

Возраст				
	Контроль	БА	ХОБЛ	Сочетание БА и ХОБЛ
Контроль		p=0,34874	p=1	p=1
БА	p=0,34874		p=0,13999	p=0,12941
ХОБЛ	p=1	p=0,13999		p=1
АСО	p=1	p=0,12941	p=1	
ИМТ				
	Контроль	БА	ХОБЛ	Сочетание БА и ХОБЛ
Контроль		p=1	p=0,00596	p=0,80734
БА	p=1		p=0,02415	p=1
ХОБЛ	p=0,00596	p=0,02415		p=0,54975
АСО	p=0,80734	p=1	p=0,54975	

Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса в исследуемых группах представлены в Таблице 21.

В группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ уровень IL-6 выше, чем в группе БА и ХОБЛ (в 1,3 и 1,01 раза соответственно). Уровень IL-8 выше в группе пациентов с ХОБЛ, чем в группе пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ в 1,03 раза. Уровень TNF $\alpha$  в группе пациентов с ХОБЛ выше, чем в группе пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ (в 1,4 и 1,3 раза соответственно).

Показатели S OMB выше в группе пациентов с ХОБЛ, чем в группе пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ (в 1,7 и 1,8 раза соответственно). Значения РАП OMB выше в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, в сравнении с группами пациентов с ХОБЛ, БА (в 1,6 и 1,2 раза, соответственно).

Таблица 21 – Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса в группах контроля, БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ

Показатели	Группы	n	Me [Q1:Q3]
IL-6, пг/мл	Контроль	4	0,75 [0,51:1,08]
	БА	3	5,32 [1,88:7,07]
	ХОБЛ	2	6,72 [6,25:14,2]
	Сочетание БА и ХОБЛ	3	6,8 [5,96:8,4]
IL-8, пг/мл	Контроль	4	19,66 [12,1:32,64]
	БА	3	62,76 [34,58:68,94]
	ХОБЛ	2	64,8 [63,64:69,68]
	Сочетание БА и ХОБЛ	3	63,12 [62,6:64,04]
TNF $\alpha$ , пг/мл	Контроль	4	4,8 [3,6:5,6]
	БА	3	8,55 [6,5:9,31]
	ХОБЛ	2	12,2 [9,4:13,2]
	Сочетание БА и ХОБЛ	3	9,1 [8,4:10,4]
S OMB, е.о.п./мл	Контроль	4	79,26 [51,42:136,81]
	БА	3	229,49 [213,3:282,17]
	ХОБЛ	2	395,29 [288,93:546,56]
	Сочетание БА и ХОБЛ	3	215,47 [165,4:265,41]
РАП OMB	Контроль	4	0,78 [0,72:0,94]
	БА	3	0,58 [0,44:0,72]
	ХОБЛ	2	0,42 [0,28:0,49]
	Сочетание БА и ХОБЛ	3	0,68 [0,54:0,79]

Последовательное попарное сравнение изучаемых показателей системного воспаления и окислительного стресса между группами контроля, БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ представлено в Таблице 22.

В группе контроля уровни IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , S OMB статистически значимо ниже, а значение РАП OMB статистически значимо выше, чем в группах пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ.

Наиболее высокий уровень IL-6 установлен у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, что статистически значимо выше, чем в группе контроля и в группе БА. Но в группах пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых различий по уровню IL-6 не выявлено. В свою очередь, у пациентов с ХОБЛ уровень IL-6 статистически значимо выше, чем в группе контроля и БА.

Таблица 22 – Результаты попарного сравнения уровней маркеров системного воспаления, окислительного стресса между исследуемыми группами

IL -6	Контроль	БА	ХОБЛ	АСО
Контроль		p=0,00001	p=0	p<0,00001
БА	p=0,00001		p=0,00517	p=0,01824
ХОБЛ	p<0,00001	p=0,00517		p=1
АСО	p<0,00001	p=0,01824	p=1	
IL -8	Контроль	БА	ХОБЛ	АСО
Контроль		p<0,00001	p<0,00001	p<0,00001
БА	p<0,00001		p=0,02774	p=1
ХОБЛ	p<0,00001	p=0,02774		p=0,2158
АСО	p<0,00001	p=1	p=0,2158	
TNF $\alpha$	Контроль	БА	ХОБЛ	АСО
Контроль		p=0,00018	p<0,00001	p<0,00001
БА	p=0,00018		p=0,00002	p=0,12425
ХОБЛ	p<0,00001	p=0,00002		p=0,15369
АСО	p<0,00001	p=0,12425	p=0,15369	
S OMB	Контроль	БА	ХОБЛ	АСО
Контроль		p<0,00001	p<0,00001	p=0,00002
БА	p<0,00001		p=0,00301	p=1
ХОБЛ	p<0,00001	p=0,00301		p=0,00037
АСО	p=0,00002	p=1	p=0,00037	
РАП OMB	Контроль	БА	ХОБЛ	АСО
Контроль		p=0,00001	p<0,00001	p=0,0161
БА	p=0,00001		p=0,02456	p=0,83048
ХОБЛ	p<0,00001	p=0,02456		p=0,00019
АСО	p=0,0161	p=0,83048	p=0,00019	

Наиболее высокий уровень IL-8 установлен в группе ХОБЛ, что статистически значимо выше в сравнении с группой контроля и группой БА.

У пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых различий по уровню IL-8 не установлено. Также статистически значимых различий не выявлено в уровне IL-8 между группами БА, сочетанием БА и ХОБЛ.

Уровень TNF $\alpha$  у пациентов с ХОБЛ статистически значимо выше, чем у пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ. По уровню TNF $\alpha$  между группами пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых различий не установлено. Также статистически значимых различий по уровню TNF $\alpha$  не выявлено между группами БА, сочетанием БА и ХОБЛ.

В группах пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ уровень S OMB статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Показатели S OMB статистически значимо выше в группе пациентов с ХОБЛ, чем в группах пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ. Статистически значимых различий по уровню S OMB между группами пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ не выявлено.

Значение РАП OMB статистически значимо выше в группе контроля в сравнении с группами пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ. Значение РАП OMB статистически значимо ниже у пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ. Между группами пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых различий по уровню РАП OMB не получено. Значения РАП OMB статистически значимо выше в группе с сочетанием БА и ХОБЛ, в сравнении с группами ХОБЛ, БА.

Для оценки влияния избыточной массы тела на процессы системного воспаления и окислительного повреждения проведена оценка изучаемых маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S OMB, РАП OMB) в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Результаты сравнения уровней маркеров системного воспаления и окислительного стресса в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> в группе контроля, у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Результаты сравнения уровней маркеров системного воспаления и окислительного стресса в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> в группе контроля, у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ

Группа	Показатель	ИМТ кг/м <sup>2</sup>	n	Me [Q1:Q3]	p
Контроль	IL-6, пг/мл	<25	11	0,51 [0,36:0,88]	0,038
	IL-6, пг/мл	≥25	30	0,80 [0,61:1,43]	
	IL-8, пг/мл	<25	11	21,10 [8,32:30,18]	0,803
	IL-8, пг/мл	≥25	30	18,9 [12,60:34,79]	
	TNFα, пг/мл	<25	11	5,20 [3,40:6,00]	0,791
	TNFα, пг/мл	≥25	30	4,60 [3,65:5,55]	
	S OMB, е.о.п./мл	<25	11	77,94 [56,77:145,29]	0,918
	S OMB, е.о.п./мл	≥25	30	79,37 [53,38:125,41]	
	РАП OMB	<25	11	0,82 [0,66:0,96]	0,941
	РАП OMB	≥25	30	0,78 [0,72:0,94]	
Бронхиальная астма	IL-6, пг/мл	<25	12	1,4 [1,08:1,69]	<0,001
	IL-6, пг/мл	≥25	24	5,84 [5,32:8,11]	
	IL-8, пг/мл	<25	12	32,77 [8,44:35,16]	<0,001
	IL-8, пг/мл	≥25	24	65,82 [62,78:72,12]	
	TNFα, пг/мл	<25	12	4,25 [2,80:6,45]	<0,001
	TNFα, пг/мл	≥25	24	8,90 [8,58:9,43]	
	S OMB, е.о.п./мл	<25	12	217,4 [131,81:253,4]	0,03
	S OMB, е.о.п./мл	≥25	24	236,9 [217,41:288,0]	
	РАП OMB	<25	12	0,62 [0,51:0,76]	0,14
	РАП OMB	≥25	24	0,58 [0,38:0,69]	
ХОБЛ	IL-6, пг/мл	<25	19	6.35 [5,78:6,65]	<0,001
	IL-6, пг/мл	≥25	10	16.15 [14,40:16,96]	
	IL-8, пг/мл	<25	19	64.10 [63,39:64,80]	0,001
	IL-8, пг/мл	≥25	10	82.03 [72,45:85,81]	
	TNFα, пг/мл	<25	19	12.20 [9,40:13,00]	0,69
	TNFα, пг/мл	≥25	10	12.25 [9,25:13,15]	
	S OMB, е.о.п./мл	<25	19	325.20 [267,20:395,59]	0,005
	S OMB, е.о.п./мл	≥25	10	548.42 [439,10:602,48]	
	РАП OMB	<25	19	0,46 [0,35:0,54]	0,12
	РАП OMB	≥25	10	0,33 [0,28:0,44]	

Сочетание БА и ХОБЛ	IL-6, пг/мл	<25	13	5,96 [5,93:6,40]	<0,001
	IL-6, пг/мл	≥25	17	8,20 [6,90:8,60]	
	IL-8, пг/мл	<25	13	62,6 [62,20:63,40]	0,051
	IL-8, пг/мл	≥25	17	63,5 [63,08:64,04]	
	TNFα, пг/мл	<25	13	8,40 [8,20:8,60]	0,002
	TNFα, пг/мл	≥25	17	9,60 [9,10:10,40]	
	S OMB, е.о.п./мл	<25	13	210,03 [160,5:287,9]	0,60
	S OMB, е.о.п./мл	≥25	17	229,4 [188,4:250,6]	
	РАП OMB	<25	13	0,69 [0,54:0,83]	0,5440
	РАП OMB	≥25	17	0,67 [0,54:0,7]	

Выявлено, что в подгруппе контроля с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-6 достоверно выше, чем в подгруппе контроля с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. При этом остальные показатели в группе контроля сопоставимы в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

У пациентов с БА и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, в сравнении с подгруппой с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNFα) значения S OMB в плазме крови статистически значимо выше (IL-6 в 1,4 раза, IL-8 в 2 раза, TNFα в 2,1 раза, S OMB в 1,1 раза). Уровень РАП OMB сопоставим в исследуемых подгруппах БА.

При сравнении показателей цитокинов в подгруппах больных с ХОБЛ и ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>, установлено, что пациенты с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимо отличались по уровню IL-6 и IL-8 и S OMB (выше в 2,5; 1,3; 1,7 раз соответственно). При этом содержание TNFα сопоставимо в исследуемых подгруппах ХОБЛ.

Подгруппы пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, разделенные в зависимости от ИМТ, отличались статистически значимым повышением уровня IL-6 (в 1,4 раза) и TNFα (в 1,1 раза) в подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>. Уровни S OMB и РАП OMB сопоставимы в исследуемых подгруппах.

При сопоставлении уровней показателей системного воспаления у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах в зависимости от статуса курения статистически значимых различий не получено (Рисунок 3).

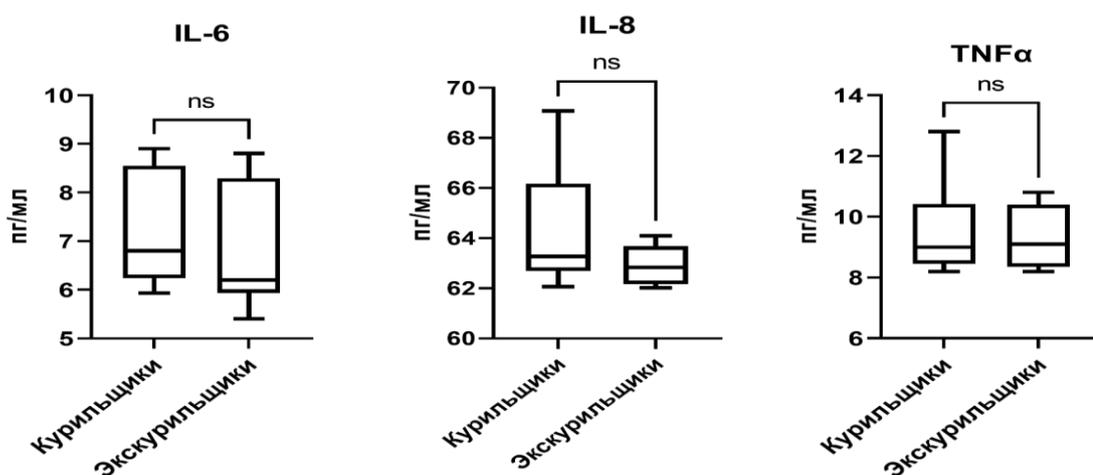


Рисунок 3 – Показатели исследуемых цитокинов в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в зависимости от статуса курения

Примечание – ns - non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

Показатели окислительного стресса (S OMB, PAП OMB) в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в зависимости от статуса курения представлены на Рисунке 4.

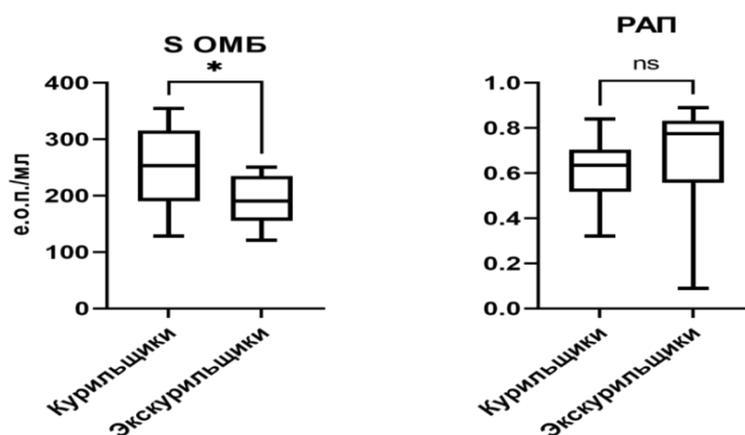


Рисунок 4 – Показатели окислительного стресса (S OMB, PAП OMB) в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в зависимости от статуса курения

Примечание – символом \* отмечены различия сравниваемых групп при  $p < 0,05$ , символом ns – non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

Анализ уровня маркеров окислительного стресса у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах «курильщики» и «экскуривальщики» позволил сделать

вывод, что курение у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ ассоциировано с бóльшим уровнем окислительного повреждения белков. Значения S ОМБ у курящих пациентов статистически значимо выше, чем у экскурительщиков. По уровню РАП ОМБ у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах «курительщики» и «экскурительщики» статистически значимых различий не получено.

Показатели исследуемых цитокинов у курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах в зависимости от ИМТ представлены на Рисунке 5.

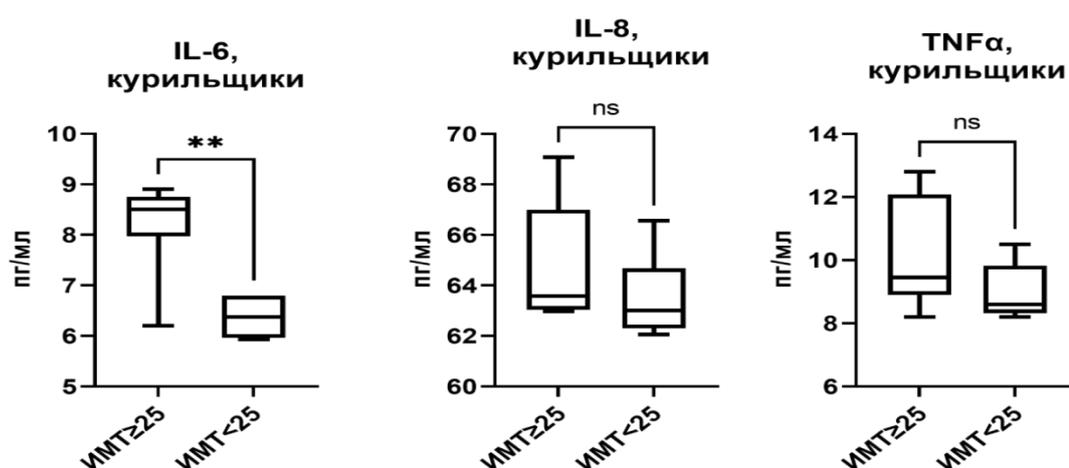


Рисунок 5 – Показатели исследуемых цитокинов у курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах в зависимости от ИМТ  
Примечание – символом \*\*отмечены различия сравниваемых групп при  $p < 0,01$ .

Оценка уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNFα) у курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> позволила сделать следующие выводы.

В подгруппе курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-6 статистически значимо выше, чем подгруппе курящих с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. По уровню IL-8 и TNFα у курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимых различий не получено.

В подгруппах курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимых различий по уровню S ОМБ и РАП ОМБ не получено (Рисунок 6).

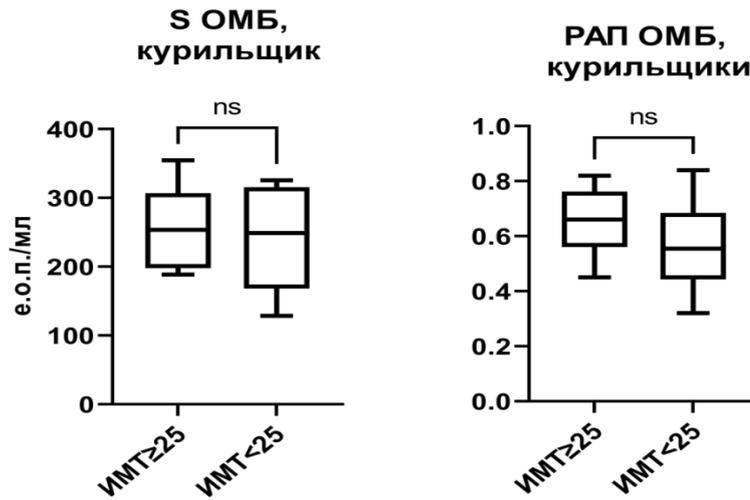


Рисунок 6 – Показатели маркеров окислительного стресса в группе курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>  
Примечание – ns – non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

У пациентов экскурильщикова с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-6 и TNF $\alpha$  достоверно выше, чем подгруппе с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Уровень IL-8 сопоставим в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 7).

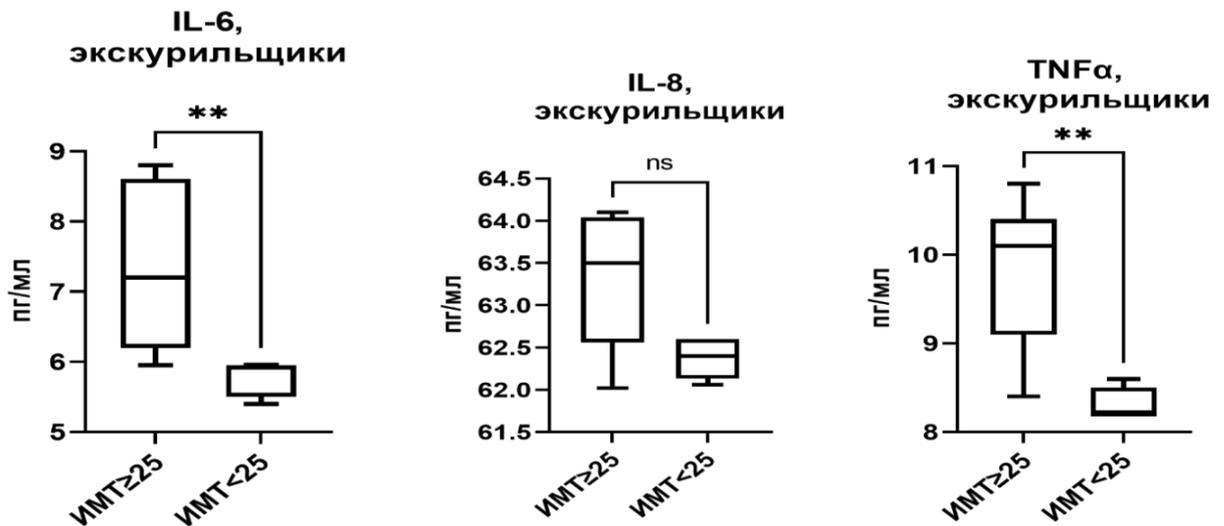


Рисунок 7 – Показатели исследуемых цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппе экскурильщикова в зависимости от ИМТ

Примечание – символом \*\* отмечены различия сравниваемых групп при  $p < 0,01$ , символом ns - non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

Анализ уровня маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в подгруппе пациентов экскурильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> и более 25 кг/м<sup>2</sup> позволяет сделать вывод, что уровень РАП ОМБ статистически значимо выше в подгруппе с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, чем в подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 8).

По уровню S ОМБ в подгруппе пациентов экскурильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> и более более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимых различий не получено.

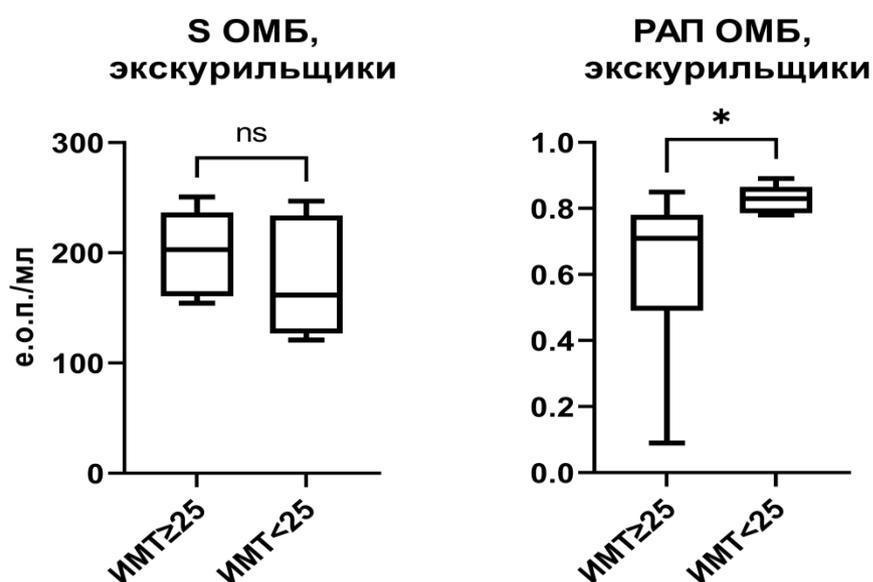


Рисунок 8 – Показатели маркеров окислительного стресса у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ – экскурильщиков в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>

Примечание – символом \* отмечены различия сравниваемых групп при  $p < 0,05$ , символом ns - non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

При сопоставлении уровней показателей системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) у пациентов с ХОБЛ в подгруппах «курильщики» и «экскурильщики», статистически значимых различий не получено (Рисунок 9).

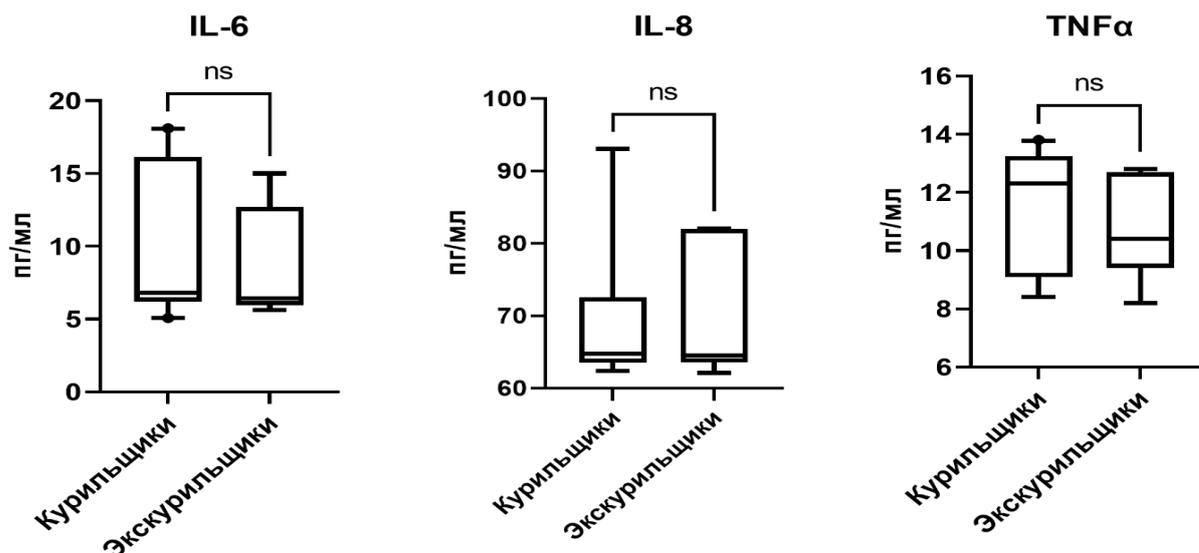


Рисунок 9 – Показатели исследуемых цитокинов у пациентов с ХОБЛ в зависимости от статуса курения

Примечание – ns - non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

В подгруппах ХОБЛ в зависимости от статуса курения не выявлено статистически значимых различий по уровню показателей окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) (Рисунок 10).

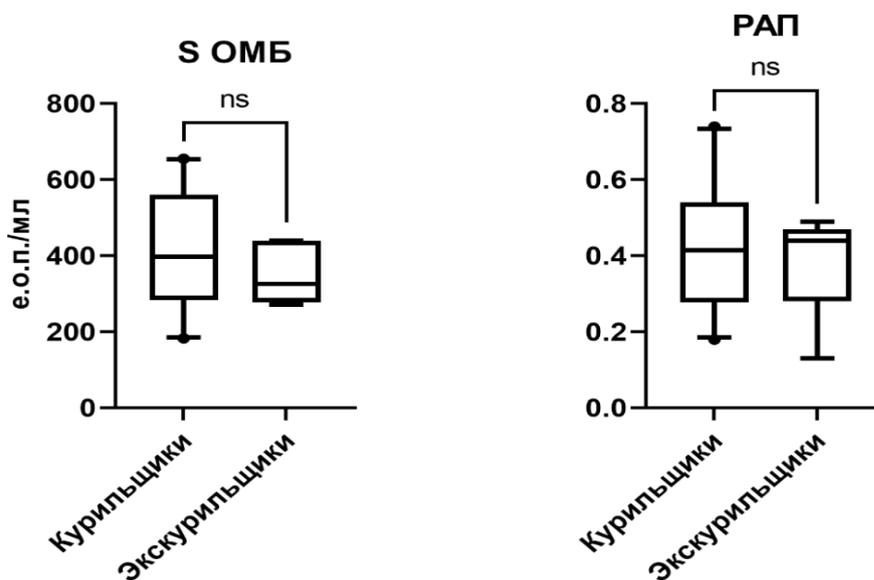


Рисунок 10 – Показатели маркеров окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ в зависимости от статуса курения

Примечание – ns - non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

У курящих пациентов с ХОБЛ в подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>. уровень маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8) статистически значимо выше, чем в подгруппе с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. По уровню TNF $\alpha$  у пациентов с ХОБЛ статистически значимых различий между подгруппами курящих и экскуривших не получено (Рисунок 11).

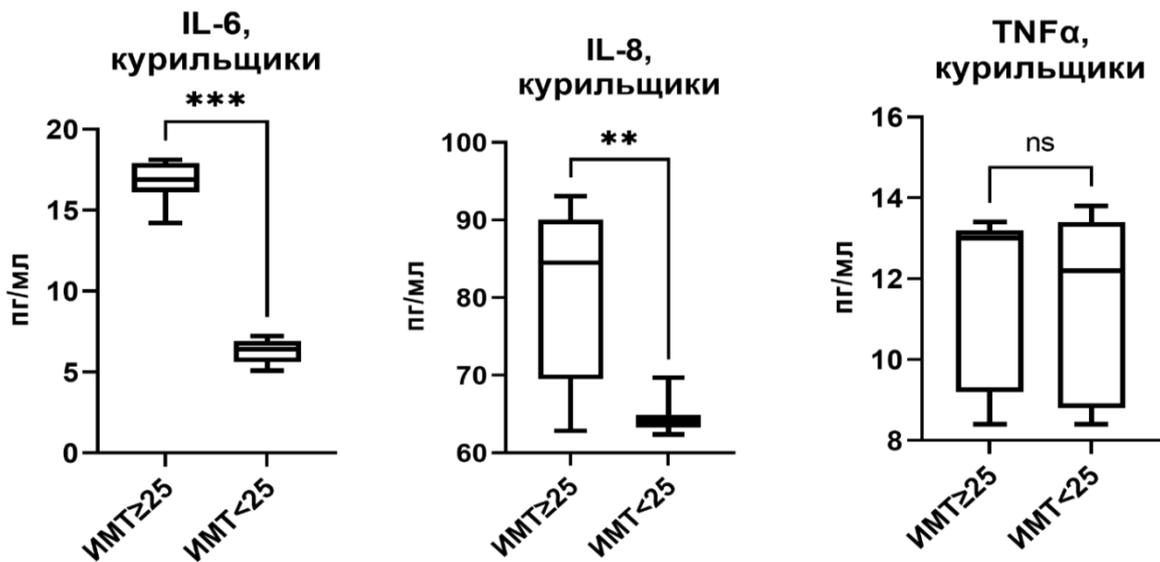


Рисунок 11 – Показатели исследуемых цитокинов у пациентов с ХОБЛ в подгруппе курильщиков в зависимости от ИМТ

Примечание – символом \*\* отмечены различия сравниваемых групп при  $p < 0,01$ , \*\*\* при  $p < 0,001$ , символом ns - non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

Показатели маркеров окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ в подгруппе курильщиков в зависимости от ИМТ представлены на Рисунке 12.

Анализ уровня маркеров окислительного стресса в подгруппах курящих пациентов с ХОБЛ и ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> показал, что уровень S OMB статистически значимо выше в подгруппе ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, чем в подгруппе с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

По уровню РАП OMB статистически значимых различий в подгруппах курящих пациентов с ХОБЛ с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> не получено.

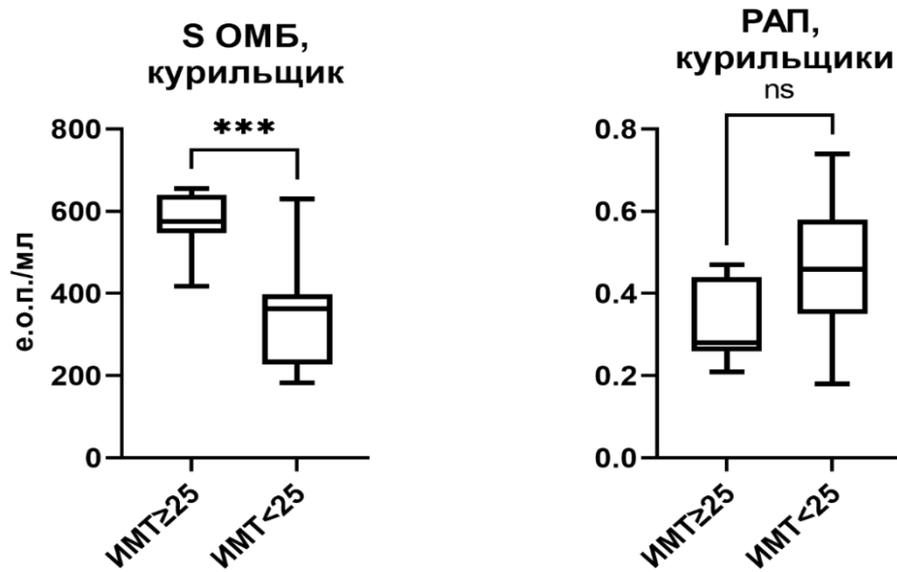


Рисунок 12 – Показатели маркеров окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ в подгруппе курильщиков в зависимости от ИМТ

Примечание – символом \*\*\* отмечены различия сравниваемых групп при  $p < 0,001$ , символом ns - non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

В подгруппе пациентов с ХОБЛ, бросивших курить, не выявлено статистически значимых различий по уровню показателей системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 13).

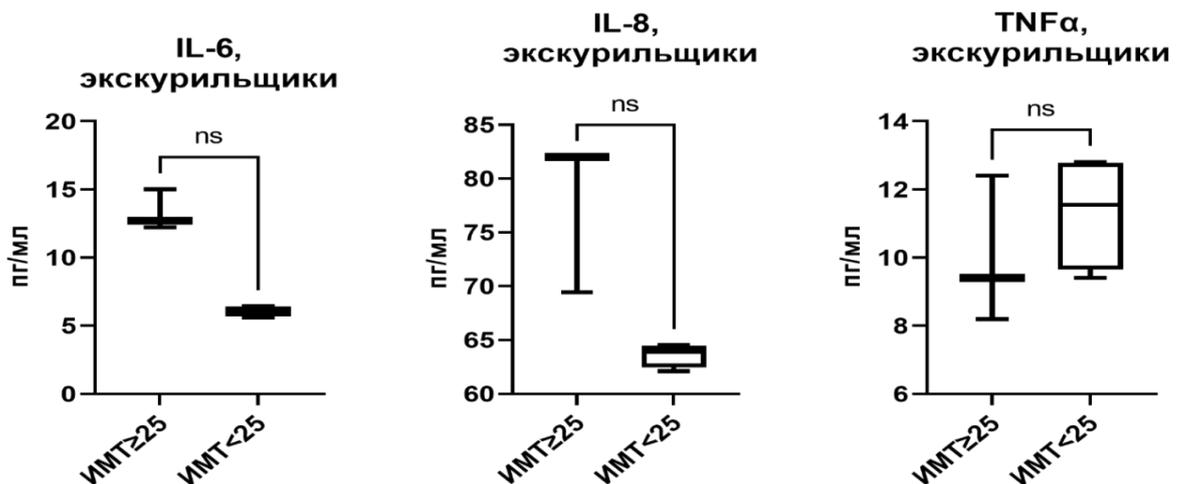


Рисунок 13 – Показатели исследуемых цитокинов среди пациентов с ХОБЛ в подгруппе экскурильщиков в зависимости от ИМТ

Примечание – ns – non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

У пациентов с ХОБЛ, бросивших курить, не выявлено статистически значимых различий по уровню показателей окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) между подгруппами с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 14).

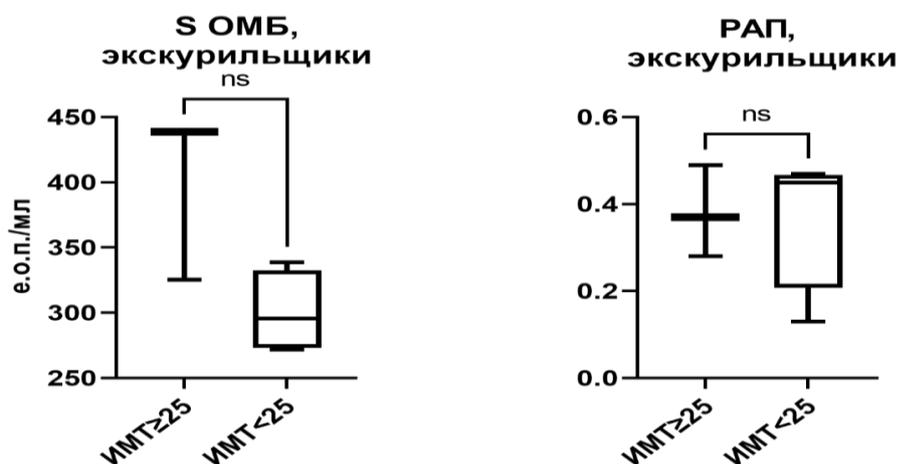


Рисунок 14 – Показатели маркеров окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ в подгруппе экскурительщиков в зависимости от ИМТ

Примечание – ns – non significant, результаты статистически не значимы ( $p \geq 0,05$ ).

Результаты множественного парного сравнения средних рангов показателей системного воспаления (S ОМБ, РАП ОМБ) в исследуемых группах, в зависимости от ИМТ представлены в Таблице 24.

При изучении сочетанного действия градации уровня ИМТ и патологического процесса в соответствии с диагнозом (БА, ХОБЛ, сочетание БА и ХОБЛ) на анализируемые показатели системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) получены следующие результаты.

Концентрации IL-6 у пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимо выше относительно всех исследуемых групп пациентов как с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, так и с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

У пациентов с ХОБЛ и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-6 статистически значимо выше, чем в подгруппе контроля с ИМТ, как более 25 кг/м<sup>2</sup>, так и менее 25 кг/м<sup>2</sup>, и выше, чем у пациентов с БА и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Пациенты с ХОБЛ и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> по уровню IL-6 не отличаются от пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-6 статистически значимо выше, чем в группе контроля, у пациентов с БА как с ИМТ более 25кг/м<sup>2</sup>, так и с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, чей ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, уровень IL-6 выше, чем в подгруппе контроля с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> и также выше, чем у пациентов с БА и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Уровень IL-8 у пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимо выше относительно всех исследуемых групп.

У пациентов с ХОБЛ и ИМТ менее 25кг/м<sup>2</sup> уровень IL-8 статистически значимо выше, чем в подгруппе контроля с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup>, а также выше, чем у пациентов с БА и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, и не имеет статистически значимых отличий от уровня IL-8 у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, чей ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-8 статистически значимо выше, чем в группе контроля, но не отличается от уровня IL-8 у пациентов с БА и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>.

В подгруппах с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ уровень IL-8 статистически значимо выше, чем в подгруппах контроля, БА.

Уровень IL-8 у пациентов с БА и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимо выше, чем в подгруппе контроля с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>. Уровень IL-8 у пациентов с БА и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимо не отличается от уровня IL-8 в подгруппах контроля с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

При анализе уровня TNF $\alpha$  в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> получены следующие результаты. У пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень TNF $\alpha$  статистически значимо выше, чем в подгруппе контроля с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>.

Уровни TNF $\alpha$  статистически значимо не отличается в подгруппах пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>.

У пациентов с ХОБЛ и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> уровень TNF $\alpha$  статистически значимо выше уровня TNF $\alpha$  в группе контроля и у пациентов с БА и ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> и в группе с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппе с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> имеют уровень TNF $\alpha$  статистически значимо выше, чем в подгруппе контроля и в подгруппе пациентов с БА и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, и статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

У пациентов с БА и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> концентрация TNF $\alpha$  статистически значимо выше, чем в подгруппе контроля с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, а пациенты с БА и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> имеют концентрацию TNF $\alpha$ , которая статистически значимо не отличается от имеющегося уровня TNF $\alpha$  в подгруппе контроля с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 24 – Результаты множественного парного сравнения средних рангов показателей системного воспаления в исследуемых группах, в зависимости от ИМТ

IL-6	Контроль ИМТ $\geq$ 25	Контроль ИМТ $<$ 25	БА ИМТ $\geq$ 25	БА ИМТ $<$ 25	ХОБЛ ИМТ $\geq$ 25	ХОБЛ ИМТ $<$ 25	АСО ИМТ $\geq$ 25	АСО ИМТ $<$ 25
Контроль ИМТ $\geq$ 25			p<0,0001	p'=0,289	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
Контроль ИМТ $<$ 25			p<0,0001	p'=0,001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
БА ИМТ $\geq$ 25	p<0,0001	p<0,0001			p'<0,0001	p'=0,971	p'=0,005	p'=1,0
БА ИМТ $<$ 25	p=0,289	p=0,001			p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
ХОБЛ ИМТ $\geq$ 25	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p'<0,0001			p'<0,0001	p'<0,0001
ХОБЛ ИМТ $<$ 25	p<0,0001	p<0,0001	p=0,971	p'<0,0001			p'=0,002	p'=1,0
АСО ИМТ $\geq$ 25	p<0,0001	p<0,0001	p=0,005	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=0,002		
АСО ИМТ $<$ 25	p<0,0001	p<0,0001	p=1,0	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=1,0		
IL-8	Контроль ИМТ $\geq$ 25	Контроль ИМТ $<$ 25	БА ИМТ $\geq$ 25	БА ИМТ $<$ 25	ХОБЛ ИМТ $\geq$ 25	ХОБЛ ИМТ $<$ 25	АСО ИМТ $\geq$ 25	АСО ИМТ $<$ 25
Контроль ИМТ $\geq$ 25			p<0,0001	p'=0,752	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
Контроль ИМТ $<$ 25			p<0,0001	p'=1,0	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
БА ИМТ $\geq$ 25	p'<0,0001	p<0,0001			p'=0,014	p'=0,485	p'=0,55	p'=0,019
БА ИМТ $<$ 25	p'=0,752	p=1,0			p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
ХОБЛ ИМТ $\geq$ 25	p'<0,0001	p<0,0001	p'=0,014	p'<0,0001			p'=0,001	p'<0,0001
ХОБЛ ИМТ $<$ 25	p'<0,0001	p<0,0001	p'=0,4855	p'<0,0001			p'=0,557	p'=0,106
АСО ИМТ $\geq$ 25	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=0,55	p'<0,0001	p'=0,001	p'=0,557		
АСО ИМТ $<$ 25	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=0,019	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=0,106		
TNF $\alpha$	Контроль ИМТ $\geq$ 25	Контроль ИМТ $<$ 25	БА ИМТ $\geq$ 25	БА ИМТ $<$ 25	ХОБЛ ИМТ $\geq$ 25	ХОБЛ ИМТ $<$ 25	АСО ИМТ $\geq$ 25	АСО ИМТ $<$ 25
Контроль ИМТ $\geq$ 25			p'<0,0001	p'=0,69	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
Контроль ИМТ $<$ 25			p'<0,0001	p'=1,0	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
БА ИМТ $\geq$ 25	p'<0,0001	p'<0,0001			p'=0,143	p'=0,001	p'=0,145	p'=0,231
БА ИМТ $<$ 25	p'=0,69	p'=1,0			p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001	p'<0,0001
ХОБЛ ИМТ $\geq$ 25	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=0,143	p'<0,0001			p'=0,422	p'=0,050
ХОБЛ ИМТ $<$ 25	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=0,001	p'<0,0001			p'=0,138	p'=0
АСО ИМТ $\geq$ 25	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=0,145	p'<0,0001	p'=0,422	p'=0,138		
АСО ИМТ $<$ 25	p'<0,0001	p'<0,0001	p'=0,231	p'<0,0001	p'=0,050	p'<0,0001		

Результаты множественного парного сравнения показателей S ОМБ в исследуемых группах в зависимости от ИМТ представлены на Рисунке 15.

Согласно полученным результатам пациенты с ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> имеют уровень S ОМБ статистически значимо выше, в сравнении с показателями пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ.

Пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> имеют уровни S ОМБ статистически значимо превышающие показатели S ОМБ в подгруппах контроля с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>, и не отличаются от уровней, установленных у пациентов с БА и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>.

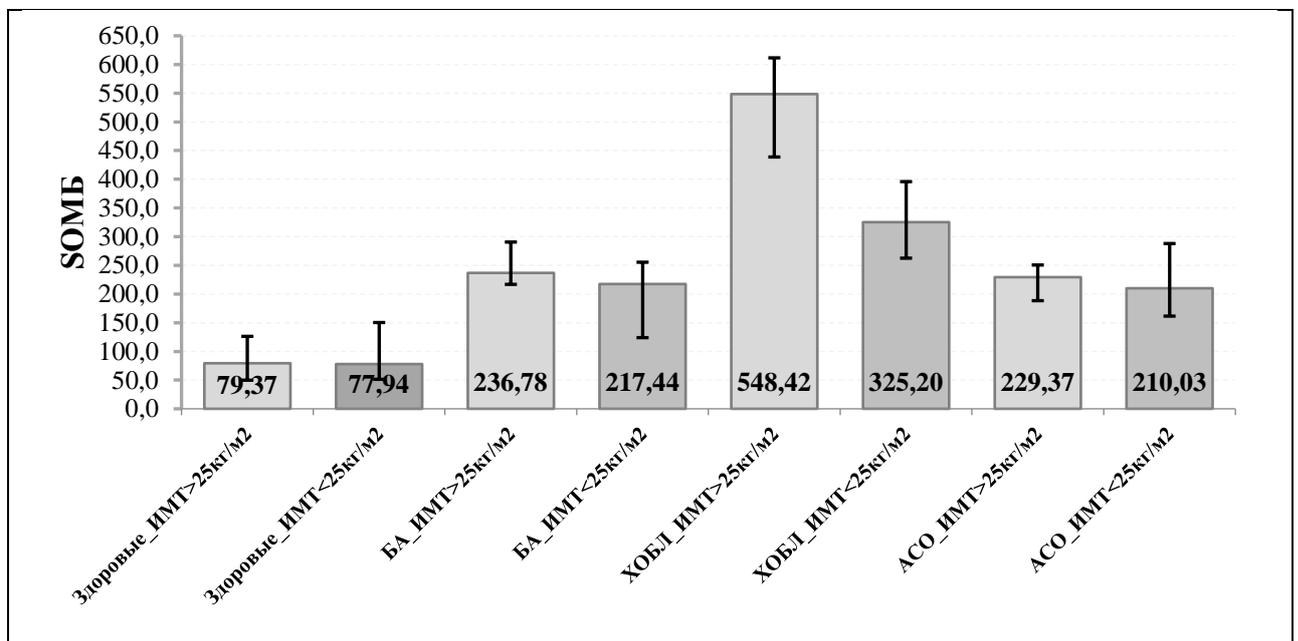


Рисунок 15 – Уровни S ОМБ в группе контроля, у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ, в зависимости от ИМТ

Результаты множественного парного сравнения средних показателей РАП ОМБ в исследуемых группах в зависимости от ИМТ представлены на Рисунке 16.

У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппе с ИМТ более 25кг/м<sup>2</sup> уровень РАП ОМБ статистически значимо ниже только относительно группы контроля с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>.

У пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> уровень РАП ОМБ статистически значимо ниже, относительно всех анализируемых групп.

В подгруппах с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ уровень РАП ОМБ статистически значимо не отличается от уровня РАП ОМБ в группе контроля и у пациентов с БА.

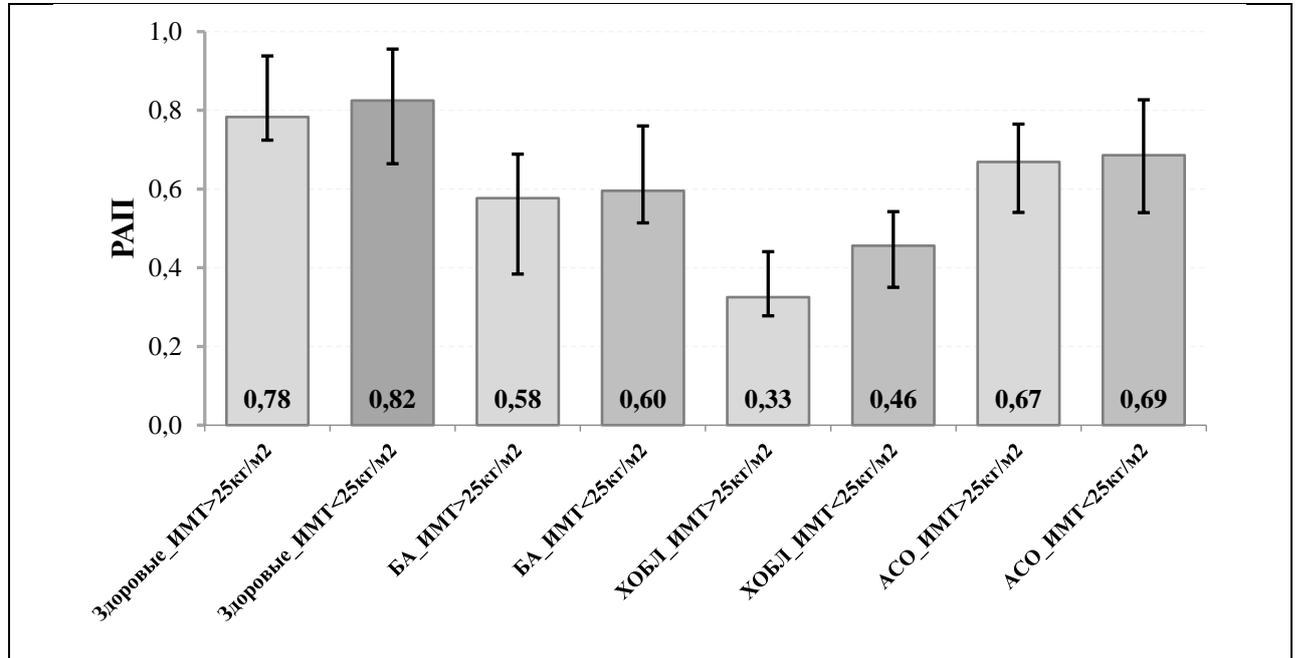


Рисунок 16 – Уровни РАП ОМБ в группе контроля, у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ, в зависимости от ИМТ

Результаты анализа взаимосвязи между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровнями маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в группе контроля, у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ представлены в Таблице 25.

В группах пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между уровнями IL-6 и S ОМБ, в группе ХОБЛ между уровнями IL-6 и S ОМБ сильная связь.

В группах пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ между уровнями IL-8 и S ОМБ были обнаружены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы, в группе БА – слабая связь.

В группах пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ между концентрациями TNF $\alpha$  и S ОМБ выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи

средней силы. В группе ХОБЛ отсутствовали статистически значимые связи между уровнем TNF $\alpha$  и S ОМБ.

Таблица 25 – Корреляционные связи между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в изучаемых группах

Группы	IL-6 & S ОМБ			IL-6 & РАП ОМБ	
	n	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
Контроль	41	-0,04	0,805	0,00	0,989
БА	36	0,53	0,000818	-0,46	0,0047
ХОБЛ	29	0,76	0,000002	-0,40	0,032
Сочетание БА и ХОБЛ	30	0,51	0,003880	-0,43	0,018
Группы	IL-8 & S ОМБ			IL-8 & РАП ОМБ	
	n	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
Контроль	41	-0,02	0,909	-0,04	0,819
БА	36	0,43	0,0091	-0,19	0,278
ХОБЛ	29	0,67	0,000071	-0,08	0,679
Сочетание БА и ХОБЛ	30	0,59	0,00061	-0,32	0,080
Группы	TNF $\alpha$ & S ОМБ			TNF $\alpha$ & РАП ОМБ	
	n	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
Контроль	41	0,13	0,435	-0,17	0,292
БА	36	0,68	0,000005	-0,41	0,013
ХОБЛ	29	0,30	0,108	-0,03	0,864
Сочетание БА и ХОБЛ	30	0,55	0,0018	-0,16	0,406

В группах пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи средней силы между уровнями IL-6 и РАП ОМБ. Между уровнями IL-8 и РАП ОМБ ни в одной из групп статистически значимых связей нет.

Только в группе БА выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи средней силы между уровнем TNF $\alpha$  и уровнем РАП ОМБ. В группах пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ нет статистически значимых связей между уровнями TNF $\alpha$  и РАП ОМБ.

Проведенный анализ взаимосвязей между уровнями провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровнями S OMB плазмы крови при обострении у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ и в группе контроля позволил предположить, что значения S OMB можно использовать для косвенной объективизации воспалительного процесса.

Контрольная группа имела более низкие уровни провоспалительных цитокинов, которые в настоящем исследовании принимались за уровень, соответствующий отсутствию воспаления.

При этом группы пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ имели уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови выше, чем в группе контроля, что отражало активное воспаление у пациентов в период обострения.

Уровень S OMB в группах пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ положительно коррелировал с уровнями всех исследуемых провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ).

Так как выявлена статистически значимая связь между уровнями S OMB и значениями провоспалительных цитокинов, то было сделано предположение, что неинфекционное обострение БА, ХОБЛ, которое не сопровождалось повышением уровня СРБ, в большей степени определяло окислительное повреждение тканей за счет выработки АФК провоспалительными клетками.

Таким образом, клетки иммунной системы генерируют провоспалительные цитокины, стимулирующие, в свою очередь, эффекторные клетки, что приводит к повышению продукции АФК, которые повреждают белковые структуры биомолекул.

Ключевым провоспалительным цитокином принято считать IL-6 [15, 64]. В рамках проведенного исследования, значения S OMB сильно коррелирует с уровнем ИЛ-6, что позволяет объективизировать процессы воспаления. Определение уровня IL-6 является дорогостоящим методом, поэтому с целью получения cut-off уровня S OMB, который бы позволили косвенно судить о повышении IL-6, был проведен ROC анализ.

По данным ROC анализа выявлен пороговый уровень S ОМБ плазмы крови – 150,3 е.о.п./мл, при котором определялось наибольшее значение индекса Юдена. Чувствительность составила 82,93%, специфичность 91,59%. Оптимальная отрезная точка позволяет отделить группу без повышенного уровня IL-6 от пациентов с повышенным уровнем IL-6 по значению S ОМБ.

Корреляционные связи между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> представлены в Таблице 26.

В группе контроля, разделенной по уровню ИМТ, не установлено ни одной статистически значимой корреляции между уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и показателями окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ).

Таблица 26 – Корреляционные связи между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровнями маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup>

Группы пациентов		IL- 6 & S ОМБ			IL-6 & РАП ОМБ	
		n	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
Контроль	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	30	0,02	0,907	-0,17	0,371
	ИМТ <25 кг/м <sup>2</sup>	11	-0,17	0,620	0,31	0,354
БА	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	24	0,43	0,035	-0,57	0,004
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	12	0,55	0,063	-0,14	0,672
ХОБЛ	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	10	0,72	0,019	-0,16	0,651
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	19	0,54	0,016	-0,37	0,119
Сочетание БА и ХОБЛ	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	17	0,68	0,003	-0,37	0,144
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	13	0,57	0,041	-0,48	0,099
Группы пациентов		IL-8 & S ОМБ			IL-8 & РАП ОМБ	
		n	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
Контроль	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	30	-0,08	0,684	-0,05	0,775
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	11	0,37	0,264	-0,05	0,873
БА	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	24	0,47	0,019	-0,05	0,802
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	12	-0,14	0,662	0,27	0,400
ХОБЛ	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	10	0,65	0,043	0,49	0,150
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	19	0,53	0,018	0,04	0,881
Сочетание БА и ХОБЛ	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	17	0,61	0,009	0,01	0,959
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	13	0,59	0,035	-0,48	0,099

Группы пациентов		TNF $\alpha$ & S ОМБ			TNF $\alpha$ & РАП ОМБ	
		n	r <sub>s</sub>	P	r <sub>s</sub>	p
Контроль	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	30	0,06	0,755	-0,25	0,180
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	11	0,39	0,239	0,02	0,958
БА	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	24	0,80	0,001	-0,40	0,050
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	12	0,62	0,031	-0,32	0,309
ХОБЛ	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	10	0,72	0,020	0,29	0,413
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	19	0,52	0,022	-0,19	0,434
Сочетание БА и ХОБЛ	ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	17	0,64	0,006	0,16	0,537
	ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	13	0,56	0,047	-0,32	0,282

В подгруппах с ИМТ более 25кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнями S ОМБ и уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ).

В подгруппах с ИМТ более 25кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между уровнями IL-6 и S ОМБ, в группе ХОБЛ – сильная связь. В подгруппах с ИМТ более 25кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ между уровнями IL-8 и S ОМБ были установлены прямые статистически значимые корреляционные связи средней силы. В подгруппах с ИМТ более 25кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА, ХОБЛ между уровнями TNF $\alpha$  и S ОМБ выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы, в группе с сочетанием БА и ХОБЛ – сильная связь. В подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи средней силы между уровнем IL-6 и уровнем РАП ОМБ.

В подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых связей между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и РАП ОМБ не выявлено. В подгруппе БА с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи средней силы между уровнями TNF $\alpha$  и РАП ОМБ.

В подгруппах с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ между уровнями TNF $\alpha$  и S ОМБ выявлены статистически значимые

прямые корреляционные связи средней силы. В подгруппах с ИМТ менее 25кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ не установлено ни одной статистически значимой корреляции между концентрацией IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и уровнем РАП ОМБ.

### **3.5. Прогнозирование частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких**

Результатом настоящего исследования является разработка способа прогнозирования частых обострений (два и более амбулаторных обострений за текущий год, или одно, приведшее к госпитализации) у пациентов с ХОБЛ с момента обращения за медицинской помощью по поводу очередного обострения. Предлагаемый способ прогнозирования частых обострений не требует дорогостоящего оборудования и расходных материалов. Проведен регрессионный анализ, позволивший оценить полученные показатели маркеров окислительного стресса, системного воспаления, клиничко-функциональные показатели и выявить наиболее статистически значимые факторы, определяющие частые обострения ХОБЛ.

За 12 месяцев наблюдения с момента обращения за медицинской помощью по поводу обострения редкие обострения (не было обострений, или одно без госпитализации) зафиксированы у 19 (32,2%) пациентов. Из них 6 пациентов с ХОБЛ (ХОБЛ II – 2, ХОБЛ III – 4), 13 пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ (ХОБЛ II – 7, ХОБЛ III – 6). Частые обострения (2 и более обострений за год, или 1 и более госпитализация в течение года) зафиксированы у 40 (67,8%) пациентов. Из них 23 пациента с ХОБЛ (ХОБЛ II – 3, ХОБЛ III – 20), 17 пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ (ХОБЛ II – 4, ХОБЛ III – 13).

Результаты сравнения показателей IL-8, РАП ОМБ, ОФВ<sub>1</sub> пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с частыми и редкими обострениями представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Результаты сравнения показателей IL-8, РАП ОМБ, ОФВ<sub>1</sub> у пациентов ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с частыми и редкими обострениями

	Частые обострения	Редкие обострения	p
n	40	19	
IL-8	64,13[63,70;66,71]	62,6[62,3;63,6]	p=0,003
РАП ОМБ	0,47[0,34;0,59]	0,74[0,34;0,59]	p=0,003
ОФВ <sub>1</sub>	38,5[36,0;48,0]	48[36;64,5]	p=0,037

У пациентов, среди которых в течение 12 месяцев наблюдения были выявлены частые обострения, отмечались следующие статистически значимые особенности:

- уровень интерлейкина-8 у пациентов с частыми обострениями выше на 4,2%, чем у пациентов с редкими обострениями,
- уровень РАП ОМБ у пациентов с частыми обострениями на 32% ниже, чем у пациентов с редкими обострениями,
- показатель ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с частыми обострениями на 20% ниже, чем у пациентов с редкими обострениями.

Для оценки возможности прогнозирования исходов был использован метод бинарной логистической регрессии. Получена прогностическая модель развития частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

R-квадрат Найджелкерка составил 0,557 (R<sup>2</sup>=0,557). Значимость модели составила <0,001.

$$\text{Уравнение регрессии: } Z = 36,8 + 0,085 * X1 - 0,73 * X2 + 10 * X3, \quad (1)$$

где X1 – значение ОФВ<sub>1</sub> в % от должной величины (должная величина – это статистически установленная норма показателя для человека данного пола, возраста, роста и этнической принадлежности),

X2 – уровень интерлейкина-8 венозной плазмы крови в пг/мл;

X3 – уровень резервно-адаптационного потенциала окислительной модификации белков венозной плазмы крови (РАП ОМБ), где РАП ОМБ=1-СП ОМБ/МК ОМБ (СП ОМБ) – уровень спонтанной окислительной модификации белков венозной плазмы крови;

МК ОМБ – уровень металл-катализируемой окислительной модификации белков венозной плазмы крови).

Расчет частоты обострений:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \quad (2)$$

где  $P$  – вероятность развития частых обострений,  $e$  – основание натурального логарифма (число Эйлера). Если  $P < 0,45$ , то это хроническая обструктивная болезнь легких с частыми обострениями, если  $P > 0,45$  это хроническая обструктивная болезнь легких с редкими обострениями.

При пороге классификации 0,45 чувствительность модели – 82,6%, специфичность – 86,1%, точность 84,7% (Рисунок 17).

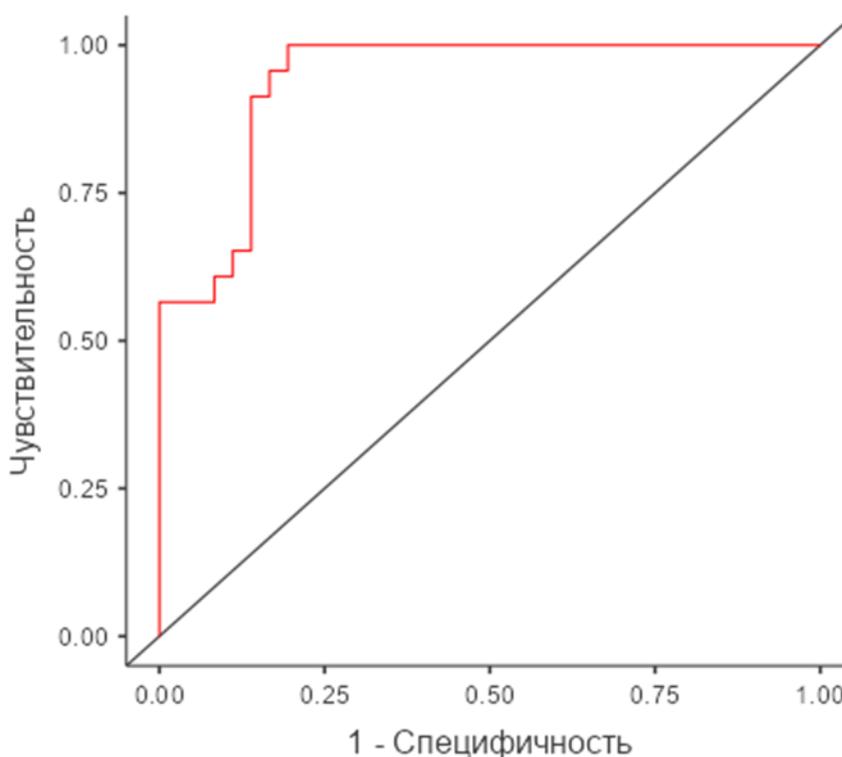


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая прогностическую модель при пороге классификации 0,45

Вероятность развития частых обострений находится в обратной зависимости от показателя РАП ОМБ и показателя ОФВ<sub>1</sub> у больных с ХОБЛ, и в прямой зависимости от концентрации IL-8. Чем ниже показатель ОФВ<sub>1</sub>, чем ниже уровень

РАП ОМБ и выше уровень IL-8 плазмы венозной крови, тем выше вероятность частых обострений у пациента с ХОБЛ.

Клиническое наблюдение №1.

Пациент А. Уровень интерлейкина-8 69,5 пг/мл, ОФВ1 – 66% от должной величины, РАП ОМБ – 0,2117.

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = 36,8 + 0,085 * 66 - 0,73 * 69,5 + 10 * 0,21$$

Вероятность развития частых обострений:  $P = 1 / (1 + e^{-(4,125)}) = 0,0159$  ( $P < 0,45$ ).

В течение 12 месяцев у пациента развилось 2 обострения, одно из них привело к госпитализации. Вывод: у пациента частые обострения хронической обструктивной болезни легких.

Клиническое наблюдение №2.

Пациент Б. Уровень интерлейкина-8 62,4 пг/мл, ОФВ1 – 45% от должной величины, РАП ОМБ – 0,74.

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = 36,8 + 0,085 * 45 - 0,73 * 62,4 + 10 * 0,74$$

Вероятность частых обострений:  $P = 1 / (1 + e^{-(5,433)}) = 0,9259$  ( $P > 0,45$ ).

В течение 12 месяцев у пациента не было обострений хронической обструктивной болезни легких. Вывод: частые обострения хронической обструктивной болезни легких отсутствуют.

Таким образом, комплексная оценка ОФВ<sub>1</sub>, уровня РАП ОМБ и IL-8 в плазме крови потенциально может служить основанием для выделения эндотипа пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

У пациентов БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в период неинфекционного обострения уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови были статистически значимо выше, в сравнении с группой контроля (Таблица 22), что сопоставимо с результатами подобных работ [15, 200].

Наиболее высокий уровень IL-6 установлен в группе с сочетанием БА и ХОБЛ. Но между группами пациентов с ХОБЛ и сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых различий по уровню IL-6 не выявлено. Таким образом, пациенты с ХОБЛ и сочетанием БА и ХОБЛ сопоставимы по интенсивности системной воспалительной реакции, определяемой по концентрации IL-6 в плазме крови (Таблица 22).

Уровни IL-8 у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ сопоставимы с показателями группы БА и статистически значимо ниже, чем в группе больных ХОБЛ. Наиболее высокий уровень TNF $\alpha$  в группе ХОБЛ, но статистически значимые различия по уровню TNF $\alpha$  установлены только с группой БА (Таблица 22).

Таким образом, у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ выявлено статистически значимое повышение уровня маркеров системного воспаления в плазме крови в сравнении с контрольной группой. Наибольшие значения провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) получены у пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ. В группах пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ по уровню IL-8, TNF $\alpha$  статистически значимых различий не установлено (Таблица 22).

Повышение уровня S ОМБ отражало интенсивность окислительного повреждения белков при обострении заболеваний [91,250]. В группах пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ уровень S ОМБ в плазме крови статистически значимо выше, чем в контрольной группе (Таблица 22).

Оценка уровня S ОМБ в плазме крови позволила выявить увеличение показателя у больных с БА в 2,9 раза, с ХОБЛ в 5 раз, при сочетании БА и ХОБЛ в

2,72 раза по сравнению с показателями в группе контроля (Таблица 22). Полученные результаты не противоречат данным в подобных работах [200,241].

Наибольший, по сравнению с другими группами, уровень S OMB в плазме крови у пациентов с ХОБЛ (в 1,72 раза больше по сравнению с группой БА, в 1,83 раза больше по сравнению с группой с сочетанием БА и ХОБЛ), что может быть обусловлено несколькими факторами (Таблица 21). Одна из наиболее вероятных причин – курение, которое способно приводить к местным и системным эффектам, связанным с воспалительной реакцией и окислительным повреждением [269]. Помимо табачного дыма значимым фактором, усугубляющим системный окислительный стресс, является хроническая дыхательная недостаточность, обуславливающая гипоксемию и тканевую гипоксию [250].

Менее выраженная интенсивность окислительного повреждения в группе с сочетанием БА и ХОБЛ, чем при ХОБЛ, может быть связана с тем, что пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ постоянно получали средние и высокие дозы ИГКС (пациенты с ХОБЛ, принявшие участие в исследовании, ИГКС не получали). Уменьшение уровня окислительного стресса в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, возможно, опосредовано снижением интенсивности системного и местного воспаления на фоне лечения ИГКС.

Наиболее высокое значение РАП OMB характерно для группы контроля. Наименьшее значение РАП OMB установлено у пациентов с ХОБЛ (Таблица 22). Это статистически значимо ниже, чем у пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ. Между группами пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых различий по уровню РАП OMB не получено (Таблица 22).

Таким образом, пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ, в отличие от пациентов с ХОБЛ, характеризуются меньшей интенсивностью окислительного стресса, что не противоречит текущим представлениям [268]. Возможно, это явление было ассоциировано с регулярным использованием пациентами с сочетанием БА и ХОБЛ ИГКС в средних и высоких дозах.

Среди факторов, оказывающих модифицирующее влияние на воспалительный ответ, в настоящее время большое внимание уделяется

избыточной массе тела и ожирению [247]. В связи с этим была проведена оценка показателей системного воспаления в зависимости от ИМТ. В подгруппе контроля с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с подгруппой с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, отмечен больший уровень IL-6 в плазме крови (в 1,57 раза) (Таблица 23), что, вероятно, можно расценить как адаптивный процесс, связанный с обменом веществ, и как вклад избыточной массы тела в развитие низкоинтенсивного системного воспаления [216].

Оценка уровней цитокинов в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ, в сравнении с группой контроля, показала, что уровни IL-6 плазме крови были статистически значимо выше как при сочетании БА и ХОБЛ (в 1,38 раза), так и при БА (в 4,17 раза) и ХОБЛ (в 2,54 раза) (Таблица 23).

У пациентов с БА и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, в сравнении с подгруппой с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови статистически значимо выше (Таблица 23). Большая концентрация IL-8 в подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> (в 2 раза) и TNF $\alpha$  (в 2 раза), вероятно, отражала нейтрофильный характер воспаления, характерный для фенотипа БА с ожирением [10].

В подгруппе больных с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровни цитокинов IL-6 и IL-8 статистически значимо выше, чем в подгруппе ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, что, возможно, демонстрирует усиление нейтрофильного воспалительного процесса [176,212]. Не получено статистически значимой разницы по уровню TNF $\alpha$  между подгруппами больных с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Таблица 23).

В подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ уровни IL-6 и TNF $\alpha$  статистически значимо выше, чем в подгруппе с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Таблица 25). Статистически значимых различий по уровню IL-8, в зависимости от ИМТ, у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ не получено (Таблица 23).

Изучение концентрации провоспалительных цитокинов у больных с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ позволило сделать вывод, что уровень изучаемых провоспалительных цитокинов подвержен влиянию избыточного веса, при его градации на ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> и более 25 кг/м<sup>2</sup> (Таблица 23). Полученные результаты дополняют представления об ассоциации избыточной массы тела с повышенными показателями системного воспаления у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ [200].

Оценка уровня показателей окислительного стресса показала, что в группе с сочетанием БА и ХОБЛ, в группе контроля уровни S OMB и РАП OMB сопоставимы в подгруппах, разделенных по ИМТ. У пациентов с ХОБЛ, БА в подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, в сравнении с подгруппой с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, уровень S OMB в плазме крови статистически значимо выше. Уровни РАП OMB сопоставимы в исследуемых подгруппах (Таблица 23).

Таким образом, в группе контроля, у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, в отличие от групп пациентов с БА, ХОБЛ в нашем исследовании не получено данных, говорящих об ассоциации избыточной массы тела с повышением интенсивности окислительного повреждения, что требует дальнейшего изучения.

Курение – фактор, способный индуцировать развитие окислительного стресса и, как следствие, воспаления [99,135]. По этой причине установленный в исследовании больший уровень S OMB плазмы крови в подгруппе курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с экскурильщиками (Таблица 16) не противоречит текущим представлениям [99,135,174].

Отсутствие значимых различий между уровнями провоспалительных цитокинов в подгруппах курильщиков и экскурильщиков в группе с сочетанием БА и ХОБЛ позволяет предположить недостаточность только отказа от курения как меры, направленной на снижение воспалительного процесса, что требует дальнейшего подтверждения, изучения.

В группе ХОБЛ, в зависимости от статуса курения, не получено достоверных различий по уровню провоспалительных цитокинов и показателей окислительного стресса у курящих и экскурильщиков (Таблица 11).

Оценка уровня окислительного повреждения и системного воспаления у пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в зависимости от статуса курения и ИМТ позволяет сделать следующие выводы. У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппе курильщиков с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-6 статистически значимо выше по сравнению с подгруппой ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 5), что указывает на вклад избыточной жировой ткани в модификацию характера воспаления, и не противоречит текущим представлениям [176,212].

Следует особо отметить, что в подгруппе экскурильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> РАП ОМБ статистически значимо выше, чем в подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, что указывает на модифицирующее влияние жировой ткани и табачного дыма на степень окислительного повреждения (Рисунок 8).

В подгруппе курящих пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровни IL-6, IL-8 (Рисунок 11), S ОМБ (Рисунок 12) статистически значимо выше, чем в подгруппе курящих пациентов с ХОБЛ и ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. У пациентов с ХОБЛ - экскурильщиков между подгруппами с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> не получено статистически значимых различий по уровню показателей системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) (Рисунок 13) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) (Рисунок 14). Это позволяет предположить, что отказ от курения не является у пациентов с ХОБЛ достаточной мерой для снижения уровня системного воспаления и окислительного стресса.

Анализ взаимосвязи между уровнями маркеров системного воспаления и окислительного стресса в исследуемых группах позволяет сделать следующие выводы. В группе контроля не получены статистически значимые связи между уровнем маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) (Таблица 25).

В группах пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровнем S ОМБ (Таблица 25). Следует отметить, что в группе пациентов с ХОБЛ связь между концентрацией IL-6 и S

ОМБ прямая, сильная, а в группах пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ – средней силы. В группах с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ связь между IL-8 и S ОМБ прямая, средней силы, а в группе БА – слабая связь (Таблица 25).

В группах пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ между концентрациями TNF $\alpha$  и S ОМБ установлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы. В группе ХОБЛ статистически значимой связи между уровнем TNF $\alpha$  и S ОМБ не получено (Таблица 25).

Между уровнем IL-6 и РАП ОМБ во всех исследуемых группах, кроме контрольной, выявлены статистически значимые обратные средней силы связи. Между уровнем IL-8 и РАП ОМБ ни в одной из групп достоверных связей нет. В группах пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ достоверных связей между TNF $\alpha$  и РАП ОМБ не получено, а в группе БА статистически значимая обратная связь средней силы (Таблица 25).

Анализ корреляционных связей между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в исследуемых группах с градацией по ИМТ позволяет сделать следующие выводы.

В группе контроля, разделенной по уровню ИМТ, не получено связи между концентрацией IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и показателями S ОМБ, РАП ОМБ. (Таблица 26).

В подгруппах БА, ХОБЛ, сочетание БА и ХОБЛ с ИМТ более 25кг/м<sup>2</sup> выявлены статистически значимые корреляционные связи между маркерами системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровнем S ОМБ. (Таблица 26).

Анализ взаимосвязи уровня маркеров системного воспаления с уровнем РАП ОМБ позволил сделать следующие выводы. В подгруппах пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимых связей между уровнями IL-6, TNF $\alpha$  и РАП ОМБ нет. А в подгруппе БА с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимые обратные корреляционные связи между уровнем IL-6, TNF $\alpha$  и РАП ОМБ. Между уровнем IL-8 и РАП ОМБ ни в одной из исследуемых подгрупп с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимых связей не получено (Таблица 26).

В подгруппах с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между уровнем IL-6, IL-8 и S ОМБ, а в группе БА связи не получено. Во всех подгруппах (кроме группы контроля) с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> выявлены статистически значимые связи между уровнями TNF $\alpha$  и S ОМБ. В подгруппах с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> не установлено статистически значимых связей между уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и РАП ОМБ (Таблица 26).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что избыточная масса тела у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ оказывает модифицирующее влияние на интенсивность окислительного стресса, ассоциирована с усилением воспалительного ответа. Следует отметить, что в нашем исследовании S ОМБ более чувствительно, чем СРБ, позволяет объективизировать процессы воспаления, косвенно характеризует степень тяжести воспалительной реакции.

У пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ выявлен различный характер взаимосвязи показателей воспалительного ответа с интенсивностью окислительного повреждения, что дополняет существующие представления об особенностях процессов окислительного повреждения и системного воспаления у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность является серьезной проблемой в современной медицине. Сочетание у одного пациента двух и более заболеваний, этиопатогенетически связанных между собой, приводит к изменению клинической картины, затрудняет проведение диагностического поиска, снижает эффективность проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий, ухудшает прогноз [29,83,89].

В течение последних 10 лет отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, ожирением, что предполагает их частое сочетание у одного пациента [144,167].

Для БА, ХОБЛ и ожирения характерны субклиническое персистирующее местное и системное воспаление [52,77,79,82]. Каждый патологический процесс сопровождается нарушением окислительно-восстановительного редокс-гомеостаза клеток. Избыточное образование АФК поддерживают системную воспалительную реакцию, а провоспалительные цитокины, в свою очередь, стимулируют генерацию АФК в клетках [4,8]. Формируется порочный круг, развиваются необратимые морфологические изменения в тканях.

Схожесть отдельных звеньев патогенеза, трудности достижения контроля над заболеваниями при сочетании БА и ХОБЛ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением обуславливают актуальность изучения особенностей данной синтропии, предполагает поиск новых методов диагностики, прогнозирования, оценки степени тяжести с целью совершенствования персонализированной терапии.

Целью диссертационной работы являлась оценка уровни маркеров окислительного стресса и системного воспаления у больных с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  и менее  $25 \text{ кг/м}^2$  при неинфекционном обострении.

Впервые проведена оценка уровней маркеров окислительного стресса (S OMB, PAП OMB) у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  и менее  $25 \text{ кг/м}^2$  в период обострения. Впервые проведен сравнительный

анализ возможной взаимосвязи уровней маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и менее 25 кг/м<sup>2</sup> в период неинфекционного обострения. Впервые у пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ проведен анализ уровней маркеров окислительного стресса и системного воспаления в подгруппах «курящие» и «экскуривальщики».

Исследование проводилось с октября 2016 по май 2022 года. В исследовании приняли участие 136 человек. Сформированы 4 группы: пациенты с БА (n=36), с ХОБЛ (n=29), с сочетанием БА и ХОБЛ (n=30), добровольцы без заболеваний органов дыхания (n=41). Группы делилась на две подгруппы с градацией по индексу массы тела более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>. В каждой группе и подгруппе проводилась оценка уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и маркеров окислительного стресса (S OMB, PAП OMB) в плазме крови.

В группах с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ выявлено статистически значимое повышение уровней IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  в сравнении с группой контроля. В группах с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ значения провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) выше, чем в группе БА (Таблица 22).

Во всех подгруппах с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-6 статистически значимо выше, чем в подгруппах с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. При ХОБЛ в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup> уровни TNF $\alpha$  сопоставимы. При сочетании БА и ХОБЛ выявлена сопоставимость по уровню IL-8 в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что избыточная масса тела у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ ассоциированы с усилением воспалительного ответа (Таблица 23).

В зависимости от статуса курения в группах с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых различий по уровню IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  не выявлено. Полученный результат позволяет предположить, что отказа от курения недостаточно для снижения уровня системного воспаления. В подгруппе курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень IL-6 выше, чем в подгруппе с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 5).

В подгруппе курящих пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровни провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 статистически значимо выше, чем у экскуривщиков (Рисунок 11). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что избыточная масса тела оказывает модифицирующее влияние на интенсивность системного воспаления у курящих пациентов.

Оценка показателей окислительного стресса показала, что в группах с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ уровни S ОМБ в плазме крови статистически значимо выше, а РАП ОМБ ниже, чем в группе контроля, что отражает большую интенсивность окислительного повреждения в условиях обострения заболевания (Таблица 22).

Наибольший уровень S ОМБ установлен в плазме крови у пациентов с ХОБЛ. Таким образом, в группах с БА, сочетанием БА и ХОБЛ меньше интенсивность окислительного повреждения, чем в группе ХОБЛ. Наиболее высокие значения РАП ОМБ характерны для группы контроля, а меньший уровень РАП ОМБ в группе ХОБЛ (Таблица 22).

Оценка уровня показателей окислительного стресса в подгруппах, разделенных по ИМТ, показала, что у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ уровни S ОМБ сопоставимы. В подгруппах ХОБЛ, БА с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> уровень S ОМБ в плазме крови статистически значимо выше, в сравнении с подгруппами с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Таблица 23). Таким образом, избыточная масса тела у пациентов с БА, ХОБЛ ассоциирована с усилением окислительного стресса, а в группе с сочетанием БА и ХОБЛ не получено данных, говорящих о взаимосвязи избыточной массы тела с повышением интенсивности окислительного повреждения.

В группе ХОБЛ, в зависимости от статуса курения, уровни показателей окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) сопоставимы в подгруппах (Таблица 11). В группе с сочетанием БА и ХОБЛ интенсивность окислительного повреждения выше у курящих пациентов (Таблица 16).

Оценка уровней S ОМБ, РАП ОМБ в зависимости от статуса курения и ИМТ в группе с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ показала, что в подгруппе

экскуривщиков с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> уровень РАП ОМБ достоверно выше, чем в подгруппе с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 8).

В подгруппе курящих пациентов с ХОБЛ и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, выше уровень S ОМБ, чем в подгруппе ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 12).

Анализ взаимосвязи показателей системного воспаления и окислительного стресса позволяет сделать вывод, что в группах с БА, сочетанием БА и ХОБЛ выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и уровнем S ОМБ. В группе ХОБЛ выявлены статистически значимые корреляционные связи только между IL-6, IL-8 и уровнем S ОМБ (Таблица 25).

В группах с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ между уровнями IL-6 и РАП ОМБ выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи. Между уровнем IL-8 и РАП ОМБ ни в одной из групп статистически значимых связей нет. В группах с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ статистически значимых связей между TNF $\alpha$  и РАП ОМБ не получено, а в группе БА статистически значимая обратная корреляционная связь средней силы (Таблица 25).

Анализ корреляционных связей между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в исследуемых группах с градацией по ИМТ показал, что в подгруппах с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> выявлены статистически значимые корреляционные связи между маркерами системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровнем S ОМБ (Таблица 26).

В подгруппах с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> не получено статистически значимых связей между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и РАП ОМБ. В подгруппе БА с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи между уровнем IL-6, TNF $\alpha$  и РАП ОМБ, а между IL-8 и РАП ОМБ связи не получено (Таблица 26).

В подгруппах с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи средней силы между уровнем IL-6, IL-8 и S ОМБ, а в группе БА связи не получено. Во всех

подгруппах (кроме контроля) с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> выявлены статистически значимые связи между уровнями TNF $\alpha$  и S ОМБ. В подгруппах с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> не установлено статистически значимых связей между уровнем IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и РАП ОМБ (Таблица 26).

Исследование взаимосвязей ОМБ, как стабильных маркеров окислительного стресса, и провоспалительных цитокинов в плазме крови послужило основанием для комплексной оценки уровня ОФВ<sub>1</sub>, уровня РАП ОМБ и IL-8 в плазме крови, разработан метод прогнозирования частых обострений у пациентов с ХОБЛ.

Проведенный анализ взаимосвязи уровней исследуемых цитокинов и маркеров окислительного стресса позволили предложить практическое применение оценки уровня S ОМБ у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в амбулаторной и стационарной практике на этапе диагностики обострения заболеваний.

Результаты нашего исследования дополняют уже выявленные ранее особенности окислительного стресса и системного воспаления при БА, ХОБЛ, позволяют сделать вывод о закономерностях взаимосвязи показателей окислительного стресса и системного воспаления у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, показывают ассоциацию избыточной массы тела с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и окислительно-модифицированных белков, подчеркивают важность дальнейшего изучения особенностей патогенеза синтропии БА и ХОБЛ, исследования влияния жировой ткани на совместное течение БА и ХОБЛ.

## ВЫВОДЫ

1. Оценка уровней маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в плазме крови у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ при неинфекционном обострении показала, что у пациентов с ХОБЛ самые высокие значения S ОМБ ( $p < 0,05$ ) и самые низкие значения РАП ОМБ ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группами пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ.

Избыточная масса тела у пациентов с БА и ХОБЛ ассоциирована с усилением окислительного повреждения: уровни S ОМБ в плазме крови статистически значимо выше в подгруппах пациентов с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , чем в подгруппах с ИМТ менее  $25 \text{ кг/м}^2$ . Максимальная интенсивность окислительного стресса, оцениваемая по уровню S ОМБ в плазме крови, выявлена у пациентов с ХОБЛ и ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , в сравнении с подгруппами пациентов с БА и ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,05$ ) и сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,05$ ).

2. Избыточная масса тела у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ при неинфекционном обострении ассоциирована с усилением системного воспалительного ответа: в подгруппах с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  при БА статистически значимо выше уровни всех исследуемых цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), при ХОБЛ выше уровни IL-6 и IL-8, при сочетании БА и ХОБЛ выше уровни IL-6 и TNF $\alpha$ . Наибольшие уровни IL-6, IL-8 выявлены у пациентов с ХОБЛ и ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , по сравнению с подгруппами пациентов с БА и ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,05$ ), сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,05$ ).

3. При ХОБЛ, сочетании БА и ХОБЛ статистически значимые корреляционные связи между уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и S ОМБ установлены в подгруппах с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  и ИМТ менее  $25 \text{ кг/м}^2$ .

В подгруппе пациентов с БА и ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и S ОМБ и обратные корреляционные связи между уровнями IL-6 и РАП ОМБ.

4. Проведенный регрессионный анализ показал, что комплексная оценка значения ОФВ<sub>1</sub>, уровней РАП ОМБ и IL-8 в плазме крови у пациентов с ХОБЛ

позволяет прогнозировать частые обострения: меньшие значения  $ОФВ_1$ , РАП ОМБ, при большем уровне IL-8 предполагают вероятность развития частых обострений ХОБЛ.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Определение уровня S ОМБ в плазме крови пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ может быть рекомендовано в качестве маркера неинфекционного обострения в клинической практике.
2. Комплексная оценка уровней IL-8, РАП ОМБ, ОФВ<sub>1</sub> может быть рекомендована для прогнозирования развития частых обострений у пациентов с ХОБЛ.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АДНФГн – альдегид-динитрофенилгидразоны нейтрального характера

АДНФГо – альдегид-динитрофенилгидразоны основного характера

АФК – активные формы кислорода

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

ДНФГ – динитрофенилгидрозон

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела;

КДНФГн – кетон-динитрофенилгидразоны нейтрального характера

КДНФГо – кетон-динитрофенилгидразоны основного характера

МДА – малоновый диальдегид

МК ОМБ – металл-катализируемая окислительная модификация белков

ОМБ – окислительная модификация белков;

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РАП ОМБ – резервно – адаптационный потенциал окислительной модификации белков

СГК – системные глюкокортикоиды

ТФР –  $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета

ТХУ – трихлоруксусная кислота

ФВД – функция внешнего дыхания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНИЛ – Центральная научно-исследовательской лаборатории РязГМУ

АСО – (Asthma-COPD overlap) – перекрест астма-ХОБЛ

AP-1 – транскрипционный фактор (activating protein-1 – активирующий белок-1)

ATS – American Thoracic Society – Американское Торакальное Общество

- ERS – European Respiratory Society – Европейское Респираторное Общество)
- CAT – (COPD Assessment Test) – тест оценки ХОБЛ
- COPD – chronic obstructive pulmonary disease – хроническая обструктивная болезнь легких
- СРБ – С-реактивный белок
- ECCS – European Community for Steel and Coal – Европейское общество угля и стали
- ERS – European Respiratory Society – Европейское Респираторное Общество
- ESC – European Society of Cardiology – Европейское Общество Кардиологов
- ESH – European Society of Hypertension – Европейское Общество Гипертонии
- GCP – Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика
- GINA – Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по астме
- GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
- IL – интерлейкин
- mMRC – (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированная шкала одышки комитета медицинских исследований
- NF- $\kappa$ B – Nuclear Factor Kappa B (ядерный фактор каппа-В) – универсальный фактор транскрипции
- S OMB – спонтанно окислительно-модифицированные белки
- SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом, определяемое при пульсоксиметрии, %
- TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа
- 2,4 ДНФГ – 2,4 динитрофенилгидразин

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаленихина, Ю.В. Окислительная модификация белков селезенки крыс при экспериментальном дефиците синтеза оксида азота разной выраженности / Ю.В. Абаленихина, М.А. Фомина. – Текст : электронный // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11-9. – С. 1850-1855. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33469> (дата обращения: 24.08.2023)
2. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике / А.М. Морозов, Т.В. Сороковикова, С.В. Жуков [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31653> (дата обращения: 21.01.2024).
3. Аматуни, В.Г. Роль перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ) и антирадикальной защиты в патогенезе бронхиальной астмы / В.Г. Аматуни, К.Г. Карагезян, М.Д. Сафарян. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 1980. – № 3. – С. 96–100.
4. Амелина, И.П. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / И.П. Амелина, Э.Ю. Соловьева. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – №4. – С. 106-114. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>
5. Анаев, Э.Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких / Э.Х. Анаев. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 26-32.
6. Антиоксидантная терапия при бронхиальной астме / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Ю.И. Филатова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 8. – С. 19–22.
7. Беялов, Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф.И. Беялов. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2013. – 297 с. – Текст : непосредственный.

8. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 768 с. – Текст : непосредственный.

9. Бродская, О.Н. Одышка при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: механизмы и возможности коррекции. Роль бронхолитиков короткого действия в условиях смены парадигмы / О.Н. Бродская. – Текст : непосредственный // Астма и аллергия. – 2019. – № 2. – С. 20-24.

10. Бронхиальная астма и метаболический синдром: клинко-патогенетические взаимосвязи / А.В. Будневский, Е.Ю. Малыш, Е.С. Овсянников [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 10. – С.110–114.

11. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: оценка адипокинового профиля с учетом разных фракций жировой ткани / Н.В. Чичкова, А.А. Гаспарян, Е.П. Гитель [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 4-9. (дата обращения 21.01.2024)

12. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему / Н.М. Ненашева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 304 с. – Текст : непосредственный.

13. Бронхолегочная патология у больных метаболическим синдромом: клинко-патогенетические особенности и лечебная тактика / Т.М. Лалаева, В.И. Трофимов, Н.Л. Шапорова [и др.]. – Текст : непосредственный // Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 3 №3. – С.111 – 126.

14. Взаимосвязь показателей системного воспаления и клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / И.В. Демко, Е.А. Собко, С.В. Чубарова [и др.]. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2020. – № 4. – С. 11-15.

15. Виткина, Т.И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая. – Текст : непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №69. – С. 97-106. [https://doi.org/10.12737/article\\_5b9858ead1b5e3.93619630](https://doi.org/10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630)

16. Возрастные и гендерные особенности уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови при хронической обструктивной болезни легких / П.Б. Гамзатова, С.Н. Маммаев, А.У. Гамзаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2020. – №08 (191). – С. 5-14. doi: 10.25694/URMJ.2020.08.05
17. Волкова, М.В. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа / М.В. Волкова, Ю.И. Рагино. – Текст : непосредственный // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 79–92. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92
18. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 92 с. – Текст : непосредственный.
19. ГОСТ Р ИСО 5479-2002 «Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения» от 01.07.2002. Медико-биологическая статистика. – М., 2002. – Текст : непосредственный.
20. Делягин, В.М. Генетика бронхиальной астмы и атопии / В.М. Делягин. – Текст : непосредственный // Мед. совет. – 2012. – № 5. – С. 33-39.
21. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, А.В. Чернов [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2014. – №4. – С. 100-104.
22. Драпкина, О.М. Пищевой статус и парадокс ожирения при хронической обструктивной болезни легких / О.М. Драпкина, С.Н. Авдеев, А.В. Будневский. – Текст : непосредственный // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 6. – С. 42–49. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90- 6-42-49
23. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Издательство «Медицинская пресса», 2006. – 400 с. – Текст : непосредственный.

24. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса / Е.Е. Дубинина – Текст : непосредственный // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.

25. Изучение системного воспаления у больных с бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом / М.С. Сысоева, А.В. Соловьева, Л.В. Никифорова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – №4. – С. 102-105.

26. Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений / А.П. Переверзев, Р.Р. Романовский, Н.А. Шаталова [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2021. – №4. – С. 48–58. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-48-58

27. Кароли, Н.А. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров. – Текст: непосредственный // Терапия. – 2022. – № 5. – С. 18-25. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.5.18-25>

28. Клинико-иммунологическое сопоставление при Th-зависимых механизмах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.П. Калинина, Т.И. Виткина, В.В. Кнышова [и др.]. – Текст непосредственный // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, №6. – С. 855-864. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-855-864>

29. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, №6. – С.5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56

30. Коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких / О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов, М.А. Гранаткин, А.А. Пыко. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 174-177. DOI 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-174-177

31. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) / Г.Т. Арьева, Н.В. Советкина, Н.А. Овсянникова, А.Л. Арьев. – Текст : непосредственный // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 4. – С. 612–619.
32. Короткова, Н.В. Маркеры карбонильного стресса и резервно-адаптационный потенциал тромбированной вены при остром венозном тромбозе в эксперименте / Н.В. Короткова, И.А. Сучков, М.А. Фомина. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2019. – Т. 13, №4. – С. 278–284. <https://doi.org/10.17116/flebo201913041278101>
33. Куртуков, Е.А. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита и бронхиальной астмы. Современное состояние проблемы / Е.А. Куртуков, Ю.И. Рагино. – Текст : непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 3. – С. 5-13.
34. Лаптева, Е.А. Системные эффекты хронической обструктивной болезни легких на этапах ее прогрессирования / Е.А. Лаптева, И.М. Лаптева, О.Н. Харевич. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, №5. – С. 605-609.
35. Лемешевская, С.С. Значимость изучения компонентного состава тела при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) / С.С. Лемешевская. – Текст : непосредственный // Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 14-19.
36. Лысенко, В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) / В.И. Лысенко. – Текст : непосредственный // Медицина неотложных состояний. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 24-34. DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926
37. Малыхин, Ф.Т. Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких / Ф.Т. Малыхин, И.В. Косторная. – Текст : непосредственный // Архив патологии. – 2016. – № 1. – С. 42-50.
38. Маркова, Т.Н. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме / Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко, Д.В. Петина. –

Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С.73-80. DOI: 10.14341/probl12805

39. Метаболический синдром – нерешенная проблема медицины и современного общества / О.М. Урясьев, Д.Ю. Горбунова, О.Н. Щербакова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С.160-164.

40. Недогода, С.В. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк. – Текст : непосредственный // Вестник ВолГМУ. – 2017. – Т. 61, №1. – С. 134-140.

41. Ненашева, Н.М. Бронхиальная астма / Н.М. Ненашева. – М.: Атмосфера, 2011. – 95 с. – Текст : непосредственный.

42. Ненашева, Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева. – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 41-46.

43. Ниязов, Ф.И. Роль биологических маркеров воспаления в патологии хронической обструктивной болезни легких / Ф.И. Ниязов. – Текст : непосредственный // Вестник педагогического университета. – 2015. – №2-2 (63). – С. 149-153.

44. Новиков, В.Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.В. Пожилова. – Текст : непосредственный // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии / ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. – Смоленск, 2014. – Т. 12, № 4. – С.13-21.

45. Овсянников, Е.С. Оценка эффективности тренировки дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е.С. Овсянников, А.В. Будневский, Я.С. Шкатова. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика

И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 367–374. DOI: 10.23888/ PAVLOV J2019273367-374

46. Овсянников, Е.С. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением / Е.С. Овсянников, С.Н. Авдеев, А.В. Будневский. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №3. – С. 13-18. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000265>

47. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем / И.В. Лескова, Е.В. Ершова, Е.А. Никитина [и др.]. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 20-26. DOI: 10.14341/omet9988

48. Ожирение и избыточный вес: информационный бюллетень ВОЗ (9 Июня 2021 г.). – Текст : электронный. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 23.01.2024)

49. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубнина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-26.

50. Оксидантно-антиоксидантный статус больных бронхиальной астмой при ингаляционной и системной глюкокортикоидной терапии / Е.В. Трубников, Б.Я. Варшавский, Л.П. Галактионова [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2003. – № 3. – С. 21– 24.

51. Особенности бронхиального воспаления у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотические триггеры / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, С.В. Зиновьев [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – №16(2). – С.159-169.

52. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Е.Г. Лобанова, Е.П. Калинина, В.В. Кнышова [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 5–10.

53. Павлова, З.Ш. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? / З.Ш. Павлова, И.И. Голодников. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т.11, №4. – С. 6-23.<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23>
54. Пальцев, М.А. Цитокины. От теории к практике / М.А. Пальцев. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии наук. – 1996. – Т. 66, №12. – С.1079-1084.
55. Парахонский, А.П. Медиаторные аспекты воспалительного процесса / А.П. Парахонский. – Текст : непосредственный // Аспирант. – 2015. – Т. 16, №1. – С.133-137.
56. Пищевой статус и парадокс ожирения при хронической обструктивной болезни легких / О.М. Драпкина, С.Н. Авдеев, А.В. Будневский [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 6. – Р. 42–49.
57. Подросток с ожирением: социально-психологический портрет / А.И. Романица, В.М. Поляков, А.В. Погодина [и др.]. – Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 179-187. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.21
58. Пожилова, Е.В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки / Е.В. Пожилова, В.Е. Новиков, О.С. Левченкова. – Текст : непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С.13-22.
59. Пожилова, Е.В. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции / Е.В. Пожилова, В.Е. Новиков, О.С. Левченкова. – Текст : непосредственный // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, №3. – С. 13-19.
60. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях / Н.Л. Шапорова, В.И. Трофимов, И.Д. Пелевина [и др.]. – Текст : непосредственный // Врач. – 2013. – №2. – С. 22–24.
61. Полунина, Е.А. Состояние системы «свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита» у больных бронхиальной астмой / Е.А. Полунина, И.В.

Севостьянова. – Текст : непосредственный // Новая наука: Современное состояние и пути развития. – 2016. – № 9. – С. 28–30.

62. Пузырев, В.П. Генетические основы коморбидности у человека / В.П. Пузырев. – Текст : непосредственный // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 491-502.

63. Развитие вторичной митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом / Э.С. Бельских, О.М. Урясьев, В.И. Звягина [и др.]. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 741–747.

64. Рашидова, М.А. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО $\alpha$ ) в генезе ожирения / М.А. Рашидова, М.А. Даренская, Л.И. Колесникова. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-2. – URL:[https:// science-education. ru/ru/article /view? id=32339](https://science-education.ru/ru/article/view?id=32339) (дата обращения: 15.07.2023)

65. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Литтерра, 2017. – Т. 1. – 640 с. – Текст : непосредственный.

66. Роль нефагоцитирующих гранулоцитов периферической крови в клеточных реакциях при воспалении / А.Г. Сирак, Е.И. Пискарева, О.Г. Магомедова [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 1.2. – С. 238-241. DOI <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14024>

67. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л.Е. Муравлева, V.B. Luchanskiy, Д.А. Ключев [и др.]. – Текст : электронный // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 9. – С. 12-16. – URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=30677> (дата обращения: 19.08.2023)

68. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина Б.А. Молотилов [и

др.]– Текст : непосредственный // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, №1. – С. 89-98. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98>

69. Роль цитокинов в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких и ожирении / А.Ю. Благов, О.А. Ефремова, Э.М. Ходош [и др.]. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 442-448. <https://doi.org/10.14341/omet12847246>

70. Романцова, Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции / Т.И. Романцова. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 282-301. <https://doi.org/10.14341/omet12748>

71. Романцова, Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И. Романцова, Ю.Л. Сыч. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 3-17. <https://doi.org/10.14341/omezst12218>

72. Рязанов, А.С. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления / А.С. Рязанов, С.А. Киреев, Н.Н. Еременко. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 49-51. doi:10.14341/2071-8713-5209

73. Сидоренко, Е.В. Фенотип-ориентированная иммунотерапия бронхиальной астмы / Е.В. Сидоренко, Л.Р. Выхристенко. – Текст : электронный // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2018. – № 3. – С. 60-69. DOI: 10.14427/jirai.2018.3.60 (дата обращения: 15.05.2024)

74. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин [и др.]. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 117, №2. – С. 5-9. doi.org/ 10.14341/ omet 12378

75. Содаева, С.К. Свободно-радикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Содаева. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5–10.

76. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением / В.А. Бойков, О.С. Кобякова, И.А. Деев [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, №1. – С. 86-92.

77. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета 2 типа в контексте цитокинового дисбаланса / А.С. Павлова, Л.Н. Сорокина, В.Н. Минеев [и др.]. – Текст : электронный // Вестник терапевта. – 2022. – № 3 (54). – URL: <http://therapyedu.ru/statyi/sochetanie-hronicheskoy-obstruktivnoj-bolezni-legkih-i-saharnogo-diabeta-2-go-tipa-v-kontekste-citokinovogo-disbalansa> (дата обращения: 21.01.2024)

78. Спирометрия : методические рекомендации / рабочая группа: М.Ю. Каменева, А.В. Черняк, З.Р. Айсанов [и др.]. – М., 2023. – Текст : электронный. – URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria\\_2023.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf) (дата обращения: 30.03.2023)

79. Сравнительный анализ цитокинов IL-4, IL-10, IL-6, IL-8 при неаллергической бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Н.И. Баранова [и др.]. – Текст : непосредственный // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2018. – № 3. – С. 82-86. DOI: 10.14427/jirai.2018.4.82

80. Стрельникова, М.В. Взаимосвязь воспаления и оксидативного стресса с тяжестью острого коронарного синдрома у мужчин / М.В. Стрельникова, А.В. Синеглазова. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29803> (дата обращения: 17.08.2023)

81. Титов, В.Н. Адипонектин – гуморальный медиатор обратной связи в адипоцитах подкожной жировой ткани. Филогенетическая теория общей патологии; функциональное различие лептина и адипонектина / В.Н. Титов. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 7. – С. 4-14.

82. Турдибеков, Х.И. Исследование уровня сывороточных цитокинов при различных формах бронхиальной астмы с тяжелым течением / Х.И. Турдибеков, И.Р. Агабабян, Б.У. Низомов. – Текст : непосредственный // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2020. – №1. – С. 96-98.

83. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота, клинико-функциональные особенности / О.М. Урясьев. – Текст

: непосредственный // Земский врач. – 2013. – № 3(20). – С. 22-27. ID: 20330837  
ISSN: 2077-8392

84. Урясьев, О.М. Влияние ожирения на клинико-функциональные показатели и эффективность противоастматической терапии у больных бронхиальной астмой / О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов. – Текст : непосредственный // Наука молодых. – 2013. – №4. – С. 81-90.

85. Ушакова, Д.В. Проблема коморбидности у пациентов с бронхиальной астмой / Д.В. Ушакова, Е.Л. Никонов. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2018. – № 12. – С. 65-68.

86. Фаттахова, Ю.Э. Влияние табакокурения на систему органов дыхания на современном этапе / Ю.Э. Фаттахова, Р.А. Фаттахов. – Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2020. – № 41 (331). – С. 61-64. URL: <https://moluch.ru/archive/331/74095/> (дата обращения: 02.02.2024)

87. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, Т.С. Васильева [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 102-107. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>.

88. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Астма и аллергия. – 2015. – №1. – С. 1–8.

89. Филиппов, Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и особенности ведения больных с артериальной гипертензией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО) / Е.В. Филиппов, С.С. Якушин. – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 65–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-9-65-69>

90. Филиппова, М.О. Зависимость показателей «Свободно-радикальное окисление — антиоксидантная защита» у больных бронхиальной астмой от пола и курения / М.О. Филиппова. – Текст : непосредственный // Научная дискуссия современной молодежи: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2016. – С. 314–316.

91. Фомина, М.А. Окислительная модификация белков тканей при изменении синтеза оксида азота / М.А. Фомина, Ю.В. Абаленихина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 192 с. – Текст : непосредственный.

92. Фомина, М.А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации / М.А. Фомина, Ю.В. Абаленихина; ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: РИО РязГМУ, 2014. – 60 с. – Текст : непосредственный.

93. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением / Е.Е. Минеева, М.В. Антонюк, А.В. Юренко [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 1. – С. 60-63.

94. Циркулирующий лептин и трофологический статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Э.И. Белобородова, Л.А. Акимова, А.В. Асанова [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2010. – №3. – С. 8-13.

95. Цитокиновый обмен при бронхиальной астме / О.В. Печерова, А.В. Беднякова, О.С. Полунина [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы современной медицины: труды АГМА. – 2010. – Т. 41 (LXV). – С. 136-137.

96. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристика и подходы к лечению / В.В. Архипов, Д.Е. Архипова, Е.Ю. Стукалина [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2016 – №3. – С. 20-25.

97. Черняев, А.Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова. – Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10. – С. 57-63.

98. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / А.Г. Чучалин; под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд. – М.: Атмосфера, 2011. – 568 с. – Текст : непосредственный.

99. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 7). Немедикаментозное лечение / В.Я. Шварц. – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №2. – С. 62-70.
100. Ширинский, В.С. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский. – Текст : непосредственный // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 609–624. doi: 10.15789/1563-0625-РАО-2042
101. Щепихин, Е.И. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события / Е.И. Щепихин, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 3. – С. 442-447.
102. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы) / О.В. Воронкова, Т.В. Саприна, Е.Б. Букреева [и др.]. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 292-298. doi: 10.14341/ omet 12378
103. Яшина, Л.А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога / Л.А. Яшина. – Текст : непосредственный // Здоровья України. – Киев: Квітень, 2011. – С. 14-15.
104. A bispecific antibody strategy to target multiple type 2 cytokines in asthma / M. Godar, K. Deswarte, K. Vergote [et al.]. – Text : visual // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 142. – P. 1185-1193.e 4.
105. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease / H. Ildiko, J.B. Peter, L. Stelios [et al.]. – Text : visual // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 49. – P. 1600965.
106. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma / C. Sackesen, H. Ercan, E. Dizdar [et al.]. – Text : visual // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 122, № 1. – P. 78–85.38. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.035

107. Adipocyte metabolism is improved by TNF receptor-targeting small RNAs identified from dried nuts / K. Aquilano, V. Ceci, A. Gismondi [et al.]. – Text : visual // *Communications Biology*. – 2019. – Vol. 317, № 2. doi: 10.1038/s42003-019-0563-7
108. Adiponectin and Inflammation in Health and Disease: An Update / A.G. Geagea, S. Mallat, C.F. Matar [et al.]. – Text : visual // *Open Medicine Journal*. – 2018. – Vol. 5. – P. 20-32.
109. Adiponectin inhibits the production of TNF $\alpha$ , IL-6 and chemokines by human lung macrophages / H. Salvator, S. Grassin-Delyle, M. Brollo [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 718929.
110. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics / S. Torres, E. Fabersani, A. Marquez, P. Gauffin Cano. – Text : visual // *European Journal of Nutrition*. – 2019. – Vol. 58, № 1. – P. 27-43. doi: 10.1007/s00394-018-1790-2
111. Adipose tissue inflammation and pulmonary dysfunction in obesity / G. Palma, G.P. Sorice, V.A. Genchi [et al.]. – Text : visual // *International Journal Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 13. – P. 7349. doi: 10.3390/ijms23137349263
112. Alshibani, N. Resolvins as a Treatment Modality in Experimental Periodontitis: A Systematic Review of Preclinical Studies / N. Alshibani. – Text : visual // *Cureus Journal of Medical Science*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. e21095. doi: 10.7759/cureus.21095
113. American Thoracic Society / National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report / P.G. Woodruff, M. van den Berge, R.C. Boucher [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 196. – P. 375-81.
114. Artemniak-Wojtowicz, D. Obesity and chronic inflammation crosslinking / D. Artemniak-Wojtowicz, A.M. Kucharska, B. Pyrzak. – Text : visual // *Central European Journal of Immunology*. – 2020. – Vol. 45, № 4. – P. 461-468. doi: 10.5114/ceji.2020.103418.193
115. Association between anthropometric markers and asthma control, quality of life and pulmonary function in adults with asthma / G.C. Forte, J.C. Almeida, D.T.R. da

Silva [et al.]. – Text : visual // *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 80-5.

116. Association between COPD and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin. – Text : visual // *Thorax*. – 2014. – Vol. 59, № 7. – P. 574–580.161.

117. Asthma metabolomics and the potential for integrative omics in research and the clinic / R.S. Kelly, A. Dahlin, M.J. McGeachie [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2017. – Vol. 151. – P. 262–77.

118. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review / A. Papaiwannou, P. Zarogoulidis, K. Porpodis [et al.]. – Text : visual // *Journal of Thoracic Disease*. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 146–151.

119. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / S.A. Christenson, K. Steiling, M. van den Berge [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 191. – P. 758-66.

120. Balkissoon, R. COPD and Rehospitalization / R. Balkissoon. – Text : visual // *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation Journal Club*. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 439–441.

121. Barnes, P.J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD / P.J. Barnes. – Text : visual // *Critical Science*. – 2017. – Vol. 131, № 13. – P. 1541-1558. doi: 10.1042/CS20160487158

122. Barnes, P.J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes. – Text : visual // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18. – P. 454-466.

123. Barnes, P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities / P.J. Barnes. – Text : visual // *Annual Review of Physiology*. – 2017. – Vol. 79, № 1. – P. 517-539. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034314

124. Barrecheguren, M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? / M. Barrecheguren, M. Román-Rodríguez, M. Miravittles. – Text : visual // *International Journal of Chronic*

Obstructive Pulmonary Disease. – 2015. – Vol. 10. – P. 1745-52. doi: 10.2147/COPD.S87025

125. Benzo(a)pyrene and cardiovascular diseases: An overview of pre-clinical studies focused on the underlying molecular mechanism / C. Fu, Y. Li, H. Xi [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 4, № 9. – P. 978475. doi: 10.3389/fnut.2022.978475.82

126. Beta-adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies / V. Mohamed-Ali, L. Flower, J. Sethi [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – Vol. 86, № 12. – P. 5864-9. doi: 10.1210/jc.86.12.5864

127. Bielczyk-Maczynska, E. White Adipocyte Plasticity in Physiology and Disease / E. Bielczyk-Maczynska. – Text : visual // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 1507. doi: 10.3390/cells8121507

128. Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / M.A. Ghebre, M. Bafadhel, D. Desai [et al.]. – Text : visual // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 135. – P. 63-72

129. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases / R. Vona, L. Gambardella, C. Cittadini [et al.]. – Text : visual // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-19. doi: 10.1155/2019/8267234

130. Bowler, R.P. Oxidative stress in allergic respiratory diseases / R.P. Bowler, J.D. Crapo. – Text : visual // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 110, № 3. – P. 349–356.

131. Bowler, R.P. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma / R.P. Bowler. – Text : visual // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 116–122.

132. Bremer, A.A. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome / A.A. Bremer, I. Jialal. – Text : visual // *Journal of Obesity*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 8. doi: 10.1155/2013/393192

133. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 / Saeid Safiri, Kristin Carson-Chahhoud, Maryam Noori [et al.]. – Text : visual // *British Medical Journal*. – 2022. – Vol. 378. – P. e069679. doi: 10.1136/bmj-2021-069679
134. Caughey, G.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G.E. Caughey, A.I. Vitry, A.L. Cibert. – Text : visual // *BioMed Central Public Health*. – 2008. – Vol. 8. – P. 221.
135. CD8(+) T cells characterize early smoking-related airway pathology in patients with asthma / A.J. Ravensberg, A.M. Slats, S. van Wetering [et al.]. – Text : visual // *Respiratory medicine*. – 2013. – Vol. 107. – P. 959-66.
136. Characterisation of the overlap COPD — asthma phenotype. Focus on physical activity and health status / M. Miravittles, J.B. Soriano, J. Ancochea [et al.]. – Text : visual // *Respiratory medicine*. – 2013. – Vol. 107. – P. 1053–1060.
137. Characteristics and Prevalence of Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States / S. Kumbhare, R. Pleasants, J.A. Ohar, C. Strange. – Text : visual // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2016. – Vol. 13. – P. 803-10.
138. Chawla, A. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease / A. Chawla, K.D. Nguyen, Y.P. Goh. – Text : visual // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 738-49. doi: 10.1038/nri3071
139. Chemokines in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / X. Pan, A. Chiwanda Kaminga, A. Liu [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1802.221
140. Cho, Y.S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma / Y.S. Cho, H.B. Moon. – Text : visual // *Allergy, Asthma and Immunology Research*. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 183-7. doi: 10.4168/aair.2010.2.3.183
141. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span / D. Furman, J. Campisi, E. Verdin [et al.]. – Text : visual // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25. – P. 1822–1832. doi:10.1038/s41591-019-0675-0

142. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care / U. Chetty, G. McLean, D. Morrison [et al.]. – Text : visual // *British Journal of General Practice*. – 2017. – Vol. 67, № 658. – P. e321-328. doi:10.3399/bjgp.17.X690605248

143. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation / R.A. Stockley, D.M.G. Halpin, B.R. Celli, D. Singh; ed. S. Loukides. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 199, № 10. – P. 1195-1204. doi:10.1164/rccm.201810-1860SO.159

144. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2014. – Vol. 9. – P. 963-74. doi: 10.2147/COPD.S67283

145. Cigarette smoking increases bronchial mucosal IL-17A expression in asthmatics, which acts in concert with environmental aeroallergens to engender neutrophilic inflammation / L.Q.C. Siew, S.Y. Wu, S. Ying, C.J. Corrigan. – Text : visual // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2017. – Vol. 47. – P. 740-50.

146. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance / C.M. Boyd, J. Darer, C. Boult [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American Medical Association*. – 2005. – Vol. 294, № 6. – P. 716-24. doi: 10.1001/jama.294.6.716

147. Comparative study of oxidative status in blood of asthmatic patients / G. Nikolova, V. Ilieva, Y. Karamalakova [et al.]. – Text : visual // *Comparative Clinical Pathology*. – 2018. – Vol. 27. – P. 1057– 1063. doi: 10.1007/s00580-018-2701-x

148. COPD Gene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma / M. Hardin, E.K. Silverman, R.G. Barr [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 127. doi: 10.1186/1465-9921-12-127

149. C-reactive protein (CRP) and the leptin receptor in obesity: binding of monomeric CRP to the leptin receptor / M. Sudhakar, S. Silambanana, A.S. Chandran [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1167. doi: 10.3389/fimmu.2018.01167

150. Crewe, C. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis / C. Crewe, Y.A. An, P.E. Scherer. – Text : visual // *Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol.127, № 1. – P. 74-82. doi: 10.1172/JCI88883

151. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management / P.G. Woodruff, A. Agusti, N. Roche [et al.]. – Text : visual // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9979. – P. 1789-1798. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60693-6

152. Cxcl8 (IL-8) mediates neutrophil recruitment and behavior in the zebrafish inflammatory response / S. de Oliveira, C.C. Reyes-Aldasoro, S. Candel [et al.]. – Text : visual // *Journal of Immunology*. – 2013. – Vol. 190, № 8. – P. 4349-4359.

153. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma – COPD overlap syndrome [ACOS]. – Text : electronic. – URL: <http://www.goldcopd.org/asthma-COPDoverlap.html>. – Assessed November 5, 2015.

154. Differences between asthma-COPD overlap syndrome and adult-onset asthma / M. Tommola, P. Ilmarinen, L.E. Tuomisto [et al.]. – Text : electronic // *European Respiratory Journal*. – 2017. doi:10.1183/13993003.02383-2016

155. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap / H. Iwamoto, J. Gao, J. Koskela [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 43. – P. 421–9.

156. Dixon, A.E. The effect of obesity on lung function / A.E. Dixon, U. Peters. – Text : visual // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2018. – Vol. 12, № 9. – P. 755-67. doi:10.1080/17476348.2018.1506331

157. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion / J. Reneau, M. Goldblatt, J. Gould [et al.]. – Text : visual // *Public Library of Science One*. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0198889. doi:10.1371/journal.pone.0198889

158. Effects of active smoking on airway and systemic inflammation profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Pelegrino, S.E. Tanni, R.A. Amaral [et al.]. – Text : visual // *American Journal of the Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 345, № 6. – P. 440-5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31825f32a7

159. Enhancement of reactive oxygen species formation in stable and unstable asthmatic patients / I. Vachier, P. Chanez, C. Le Doucen [et al.]. – Text : visual // *European Respiratory Journal*. – 1994. – Vol. 7. – P. 1585–1592.
160. ER stress in obesity pathogenesis and management / A. Ajoolabady, S. Liu, D.J. Klionsky [et al.]. – Text : visual // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2022. – Vol. 43, № 2. – P. 97–109.
161. Exploring visceral and subcutaneous adipose tissue secretomes in human obesity: implications for metabolic disease / D. Kahn, E. Macias, S. Zarini [et al.]. – Text : visual // *Endocrinology*. – 2022. – Vol. 163. – P. bqac140. doi:10.1210/endo/bqac140
162. Fang, H. Adiponectin Regulation and Function / H. Fang, R.L. Judd. – Text : visual // *Comprehensive Physiology*. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 1031-63. doi:10.1002/cphy.c170046
163. Feinstein, A.R. The Pretherapeutic classification of co morbidity in chronic diseases / A.R. Feinstein. – Text : visual // *Journal of Chronic Diseases*. – 1970. – Vol. 23, № 7. – P. 455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
164. Fischer-Posovszky, P. The immune system of adipose tissue: obesity-associated inflammation / P. Fischer-Posovszky, P. Möller. – Text : visual // *Pathologie*. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 224-229. doi: 10.1007/s00292-020-00782-z
165. Fitzpatrick, A.M. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases / A.M. Fitzpatrick. – Text : visual // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2015. – Vol. 115. – P. 335–40.
166. Fried, T.R. Caring for the Older Person with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: I was worried that he didn't have much room to decline / T.R. Fried, C.A. Vaz Fragoso, M.W. Rabow. – Text : visual // *The Journal of the American Medical Association*. – 2012. – Vol. 308, № 12. – P.1254-63.
167. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. – Text : visual // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 5, № 9. – P. 691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X

168. Gender and age-dependencies of oxidative stress, as detected based on the steady state concentrations of different biomarkers in the MARK-AGE study / I. Pinchuk, D. Weber, B. Kochlik [et al.]. – Text : electronic // *Redox Biology*. – 2019. doi.org/10.1016/j.redox.2019.101204.

169. Gibson, P.G. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six / P.G. Gibson, V.M. McDonald. – Text : visual // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70, № 7. – P. 683–691. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206740

170. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 / T. Kelly, W. Yang, C.S. Chen [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Obesity*. – 2008. – Vol. 32, № 9. – P. 1431-7.

171. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. – Text : electronic. – URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2019-WMSA.pdf> (Accessed: 20.05. 2024)

172. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 – Text : electronic. – URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-2020-Main-Report-WMSA.pdf> (Accessed: 20.05. 2024)

173. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2023: Report // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – 2023. – Text : electronic. – URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf) (Accessed: 20.05. 2024)

174. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2020: Report // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – 2020. – Text : electronic. – URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.1wms.pdf> (Accessed: 20.05. 2024)

175. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and

asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. – Text : visual // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 5. – P. 691-706.

176. Herrero-Cervera, A. Neutrophils in chronic inflammatory diseases / A. Herrero-Cervera, O. Soehnlein, E. Kenne. – Text : visual // *Cellular and Molecular Immunology*. – 2022. – Vol. 19, № 2. – P. 177–191. doi: 10.1038/s41423-021-00832-3

177. High day-to-day and diurnal variability of oxidative stress and inflammation biomarkers in people with type 2 diabetes mellitus and healthy individuals / A.R. Mallard, S.M. Hollekim-Strand, C.B. Ingul, J.S. Coombes. – Text : visual // *Redox Report*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 64–69. doi:10.1080/13510002.2020.1795587

178. Hosseini, M. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis / M. Hosseini, A. Almasi-Hashiani, M. Sepidarkish. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 229. doi: 10.1186/s12931-019-1198-4

179. Identification of Novel Adipokines through Proteomic Profiling of Small Extracellular Vesicles Derived from Adipose Tissue / Y. Zhang, M. Yu, J. Dong [et al.]. – Text : visual // *Journal of Proteome Research*. – 2020. – Vol. 19, № 8. – P. 3130-3142. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00131

180. IL-6 and TNF $\alpha$  Drive Extensive Proliferation of Human Tregs Without Compromising Their Lineage Stability or Function / N. Skartsis, Y. Peng, L.M.R. Ferreira [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 783282. doi: 10.3389/fimmu.2021.783282

181. IL-6 Polymorphisms Are Not Related to Obesity Parameters in Physically Active Young Men / E. Maculewicz, B. Antkowiak, O. Antkowiak [et al.]. – Text : visual // *Genes*. – 2021. – Vol. 12, № 10. – P. 1498. doi: 10.3390/genes12101498

182. Impact of carbonylation on glutathione peroxidase-1 activity in human hyperglycemic endothelial cells / C.S. Sultan, A. Saackel, A. Stank [et al.]. – Text : visual // *Redox Biology*. – 2018. – Vol. 16. – P. 113–122. doi:10.1016/j.redox.2018.02.018

183. Increased intracellular T helper 1 proinflammatory cytokine production in peripheral blood, bronchoalveolar lavage and intraepithelial T cells of COPD subjects /

G. Hodge, J. Nairn, M. Holmes [et al.]. – Text : visual // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2007. – Vol. 150. – P. 22-9.

184. Inflammation and its chemical mediators / M.C. Hochberg, E.M. Gravallesse, J.S. Smolen [et al.] // *Rheumatology*. – 8th ed. – Philadelphia, PA: Elsevier, 2023. – P. 96–108. – Text : visual.

185. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders / T.V. Rohm, D.T. Meier, J.M. Olefsky, M.Y. Donath. – Text : visual // *Immunity*. – 2022. – Vol. 55, № 1. – P. 31–55.

186. Kane, H. Innate immune control of adipose tissue homeostasis / H. Kane, L. Lynch. – Text : visual // *Trends in Immunology*. – 2019. – Vol. 40. – P. 857-872. doi: 10.1016/j.it.2019.07.006

187. Kiernan, K. The Role of the Adipokine Leptin in Immune Cell Function in Health and Disease / K. Kiernan, N.J. MacIver. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 622468. doi:10.3389/fimmu.2020.622468

188. Kumar, A. Frequency and effect of type 1 hypersensitivity in patients from India with chronic obstructive pulmonary disease and associated upper airways symptoms / A. Kumar, S. Kunal, A. Shah. – Text : visual // *Asia Pacific Allergy*. – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 199–205. doi: 10.5415/apallergy.2017.7.4.199

189. Kumar, H. Pathogen recognition by the innate immune system / H. Kumar, T. Kawai, S. Akira. – Text : visual // *International Reviews of Immunology*. – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 16–34. doi: 10.3109/08830185.2010. 529976

190. Lin, J.L. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease / J.L. Lin, P.S. Thomas. – Text : visual // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2010. – Vol. 7, №4. – P. 291-306.

191. Local inflammation occurs before systemic inflammation in patients with COPD / Z. He, Y. Chen, P. Chen [et al.]. – Text : visual // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 478-84. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01709

192. Lugogo, N.L. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma / N.L. Lugogo, D. Bappanad, M. Kraft. – Text : visual // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2011. – Vol. 1810, № 11. – P. 1120-6. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.09.004

193. Lynes, M.D. Deciphering adipose tissue heterogeneity / M.D. Lynes, Y.H. Tseng. – Text : visual // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 1411, № 1. – P. 5-20. doi: 10.1111/nyas.13398
194. Markers of Inflammation / D.R. Germolec, K.A. Shipkowski, R.P. Frawley, E. Evans. – Text : visual // *Methods in molecular biology*. – 2018. – № 1803. – P. 57–79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4\_5
195. Marrocco, I. Measurement and significance of biomarkers of oxidative stress in humans / I. Marrocco, F. Altieri, I. Peluso. – Text : visual // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – №6501046. – P. 1–32. doi: 10.1155/2017/6501046
196. Mathers, C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar. – Text : visual // *Public Library of Science Medicine*. – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. 442.
197. Matsubara, T. PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity through IL-6 in Adipose Tissue / T. Matsubara, A. Mita, K. Minami. – Text : visual // *Cell Metabolism*. – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 38-50. doi:10.1016/j.cmet.2011.12.002
198. Matsumura, Y. Inflammation induces glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma / Y. Matsumura. – Text : visual // *Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 377–386.
199. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma / C.K. Rhee, H.K. Yoon, K.H. Yoo [et al.]. – Text : visual // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2014. – Vol.11, № 2. – P. 163-170.
200. Metabolomic fingerprinting and systemic inflammatory profiling of asthma COPD overlap (ACO) / N. Ghosh, P. Choudhury, S.R. Kaushik [et al.]. – Text : visual // *Respiratory Research*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 126. doi: 10.1186/s12931-020-01390-4
201. Miravittles, M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, M. Barrecheguren,

M. Román-Rodríguez. – Text : visual // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 992-8. doi: 10.5588/ijtld.15.0021. PMID: 26162367

202. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome / R. Hachiya, T. Miyako, I. Michiko, S. Takayoshi. – Text : visual // Inflammation and Regeneration. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. 13. doi: 10.1186/s41232-022-00198-7

203. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices / S.H. Oostrom, J. Picavet, B.M. Gelder [et al.]. – Text : visual // BioMed Central Public Health. – 2012. doi:10.1186/1471-2458-12-715

204. Münzberg, H. Structure, production and signaling of leptin / H. Münzberg, C.D. Morrison. – Text : visual // Metabolism Clinical and Experimental. – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 13-23.

205. Nanda, A. Asthma in Adults / A. Nanda, A. N. Wasan. – Text : visual // Medical Clinics of North America. – 2020. – Vol. 104. – P. 95-108. doi: 10.1016/j.mcna.2019.08.013

206. Naseem, S. Systemic inflammation in patients of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome / S. Naseem, U. Baneen. – Text : visual // Journal of Family Medicine and Primary Care – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 3393. doi: 10.4103 /jfmprc. jfmprc\_482\_19

207. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. – Text : visual // Lancet. – 2016. – Vol. 2, № 387. – P. 1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X

208. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. – Text : visual // Lancet. – 2017. – Vol. 390. – P. 2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3

209. Niforou, K. Molecular chaperones and proteostasis regulation during redox imbalance / K. Niforou, C. Cheimonidou, I.P. Trougakos. – Text : visual // *Redox Biology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 323–32.
210. Obesity and asthma / S. Miethe, A. Karsonova, A. Karaulov, H. Renz. – Text : visual // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146, № 4. – P. 685– 693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.011
211. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions / F. Garcia-Rio, M.J Alvarez-Puebla., I. Esteban-Gorgojo [et al.] // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 262-271. doi: 10.18176/jiaci.0316. Epub 2018 Sep 17.
212. Obesity and inflammation / J. Karczewski, E. Śledzińska, A. Baturó [et al.]. – Text : visual // *European Cytokine Network*. – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 83–94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415
213. Obesity and overweight / WHO. – Geneve, 2020. – Text : electronic. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Accessed 28.05.24)
214. Obesity and the Lung: What We Know Today / J.M. Brock, A. Billeter, B.P. Müller-Stich, F. Herth. – Text : visual // *Respiration*. – 2020. – Vol. 99, № 10. – P. 856-66. doi:10.1159/000509735
215. Obesity in adults: a clinical practice guideline. – Text : visual // *Canadian Medical Association Journal*. – 2020. – Vol. 31. – P. E875-E891. doi:10.1503/cmaj.191707
216. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: Significance for metabolic inflammation / S. Sindhu, R. Thomas, P. Shihab [et al.]. – Text : visual // *Public Library of Science One*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494
217. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study / C. Irani, S. Adib, G. Halaby, A. Sibai. – Text : visual // *BioMed Central Public Health*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 769.

218. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function / T.T. Mafort, R. Rufino, C.H. Costa, A.J. Lopes. – Text : visual // Multidisciplinary Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 11. – P. 28. doi:10.1186/s40248-016-0066-z

219. Obesity-Induced TNF $\alpha$  and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation-Driven Liver and Colorectal Cancers / L. Kern, M.J. Mittenbühler, A.J. Vesting [et al.]. – Text : visual // Cancers (Basel). – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 24. doi: 10.3390/cancers11010024

220. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha by weight loss / J.M. Bruun, S.B. Pedersen, K. Kristensen, B. Richelsen. – Text : visual // Obesity Research and Clinical Practice. – 2002. – Vol. 10, № 6. – P. 499-506. doi: 10.1038/oby.2002

221. Overweight or obese population (indicator). – Text : electronic. – URL: <https://www.oecd.org/> doi:10.1787/86583552-en (Accessed: 28.05.2024)

222. Oxidative modification of albumin in the parenchymal lung tissue of current smokers with chronic obstructive pulmonary disease / T.L. Hackett, M. Scarci, L. Zheng [et al.]. – Text : visual // Respiratory Research. – 2010. – Vol.11. – P. 180-190.

223. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? / Tarique Hussain, Bie Tan, Yulong Yin [et al.]. – Text : visual // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 7432797. 9 pages, 2016. doi:10.1155/2016/7432797

224. Oxidative stress and obesity-related asthma / H. Grasemann, F. Holguin. – Text : visual // Paediatric Respiratory Reviews. – 2021. – № 37. – P. 18–21. doi: 10.1016/j.prrv.2020.05.004

225. Oxidative stress and steroid resistance in asthma and COPD: Pharmacological manipulation of HDAC-2 as a therapeutic strategy / J.A. Marwick, K. Ito, I.M. Adcock, P.A. Kirkham. – Text : visual // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. 745–755. doi: 10.1517/14728222.11.6.745

226. Oxidative stress in methylmercury-induced cell toxicity / A. Antunes dos Santos, B. Ferrer, F. Marques Gonçalves [et al.]. – Text : visual // *Toxics*. – 2018. – Vol. 6. – P. 47. doi: 10.3390/toxics6030047

227. Oxidative stress, inflammaging and immunosenescence / E.S. Cannizzo, C.C. Clement, R. Sahu [et al.]. – Text : visual // *Journal of Proteomics*. – 2011. – Vol. 74, № 11. – P. 2313–2323. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.005

228. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma / M. Berry, A. Morgan, D.E. Shaw [et al.]. – Text : visual // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 1043.

229. Peltola, L. COPD Comorbidi- ties Predict High Mortality — Asthma-COPD- Over- lap Has Better Prognosis / L. Peltola, H. Päätsi, T. Harju. – Text : visual // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 366–372. doi: 10.1080/15412555.2020.1783647

230. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / A. Agusti, L.D. Edwards, S.I. Rennard [et al.]. – Text : visual // *Public Library of Science One*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 374–383.

231. Pham, D.V. Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: a critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism-associated diseases / D.V. Pham, P.H. Park. – Text : visual // *Archives of Pharmacal Research*. – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 997-1016. doi:10.1007/s12272-020-01274-7

232. Pharmacology and clinical drug candidates in redox medicine / V.T. Dao, A.I. Casas, G.J. Maghzal [et al.]. – Text : visual // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2015. – Vol. 23. – P. 1113–29.

233. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD / J. Wang, H. Lv, Z. Luo [et al.]. – Text : electronic // *Respiratory Research*. – 2018. doi.org/10.1186/s12931-018-0755-6

234. Prevalence of Metabolic Syndrome in COPD Patients and Its Consequences / M.-K. Breyer, M.A. Spruit, C.K. Hanson [et al.]; ed.: J. Devaney. – Text : visual // *Public Library of Science One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e98013. doi.org/ 10.1371 /journal.pone.0098013

235. Prevalence of multimorbidity among adult seen in family practice / M. Fortin, G. Bravo, C. Hudon [et al.]. – Text : visual // *Annals of Family Medicine*. – 2005. – № 3. – P. 223–228.

236. Protein oxidation – Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases / R. Kehm, T. Baldensperger, J. Raupbach, A. Höhn. – Text : visual // *Redox Biology*. – 2021. – Vol. 42. – P. 101901. doi:10.1016/j.redox.2021.101901

237. Rahman, I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets / I. Rahman. – Text : visual // *Current Drug Targets – Inflammation and Allergy*. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 291–315.

238. Reactive oxygen-related diseases: therapeutic targets and emerging clinical indications / A.I. Casas, V.T. Dao, A. Daiber [et al.]. – Text : visual // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2015. – Vol. 23, № 14. – P. 1171–85. doi: 10.1089/ars.2015.6433

239. Redox controls UPR to control redox / D. Eletto, E. Chevet, Y. Argon, C. Appenzeller-Herzog. – Text : visual // *The Journal of Cell Science*. – 2014. – Vol. 127. – P. 3649–3658. doi: 10.1242/jcs.153643

240. Redox homeostasis in sport: do athletes really need antioxidant support? / A. Antonioni, C. Fantini, I. Dimauro, D. Caporossi. – Text : visual // *Research in Sports Medicine*. – 2019. – Vol. 27. – P. 147–165. doi: 10.1080/15438627.2018.1563899

241. Relationship of serum levels of IL-17, IL-18, TNF $\alpha$ , and lung function parameters in patients with COPD, asthma-COPD overlap, and bronchial asthma / N. Kubysheva, M. Boldina, T. Eliseeva [et al.]. – Text : visual // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – Vol. 12. – P. 4652898. doi: 10.1155/2020/4652898

242. Roh, J.S. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases / J.S. Roh, D.H. Sohn. – Text : visual // *Immune Network*. – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27

243. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation / P. Arulselvan, M.T. Fard, W.S. Tan [et al.]. – Text : visual // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2016. – P. 5276130. doi: 10.1155/2016/5276130

244. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease / T. McLaughlin, S.E. Ackerman, L. Shen, E. Engleman. – Text : visual // *Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 127. – P. 5-13. doi:10.1172/JCI88876
245. Role of leptin inflammation and vice versa / A. Pérez-Pérez, F. Sánchez-Jiménez, T. Vilariño-García, V. Sánchez-Margalet. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 16. – P. 5887.
246. Salome, C.M. Physiology of obesity and effects on lung function / C.M. Salome, G.G. King, N. Berend. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol. 108. – P. 206-11. doi:10.1152/jappphysiol.00694.2009
247. Scott, H.A. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies / H.A. Scott, L.G. Wood, P.G. Gibson. – Text : visual // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2017. – Vol. 17, № 8. – P. 53.
248. Seidell, J.S. The worldwide epidemic of obesity / J.S. Seidell. – Text : visual // *Progress in obesity research: 8 th International congress on obesity* / eds.: B. Guy-Grand, G. Aihaud. – London: John Libbey and Company Limited, 1999. – P. 47–53.
249. Shore, S.A. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation / S.A. Shore. – Text : visual // *Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol. 108, № 3. – P. 735-43. doi: 10.1152/jappphysiol.00749.2009
250. Sies, H. Oxidative stress / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones. – Text : visual // *Annual Review of Biochemistry*. – 2017. – Vol. 86. – P. 715–748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037
251. Sies, H. Oxidative stress: Concept and Some Practical Aspects / H. Sies. – Text : visual // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 10, № 9 (9). – P. 852. doi: 10.3390/antiox9090852
252. Sies, H. Oxidative eustress and oxidative distress: introductory remarks / H. Sies. – Text : visual // *Oxidative stress*. – Amsterdam: Elsevier, 2020. – P. 3–12.
253. Soedono, S. Adipose tissue dendritic cells: critical regulators of obesity-induced inflammation and insulin resistance / S. Soedono, K.W. Cho. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8666.

254. Song, J. The Adipocyte and Adaptive Immunity / J. Song, T. Deng. – Text : visual // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 593058. doi:10.3389/fimmu.2020.593058

255. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014 / M. Miravittles, J.J. Soler-Cataluña, M. Calle [et al.]. – Text : visual // *Archivos de Bronconeumologia*. – 2014. – Vol. 50 (Suppl 1). – P. 1-16. doi: 10.1016/S0300-2896(14)70070-5

256. Stuart, Gee. Small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and impact on disease progression and survival / Gee Stuart, G.J. Kriner. – Text : visual // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 109-15. doi:10.1097/MCP.0b013e32835ceefc

257. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J.R. Hurst, Jørgen Vestbo, Antonio Anzueto [et al.]. – Text : visual // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363, № 12. – P. 1128–1138. doi:10.1056/NEJMoa0909883

258. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, W.R. Perera, T. Wilkinson [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 173. – P.71-78.

259. Tamimi, A. The effects of cigarette smoke on airway inflammation in asthma and COPD: therapeutic implications / A. Tamimi, D. Serdarevic, N.A. Hanania. – Text : visual // *Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 106. – P. 319–28.

260. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease / A.L. Durham, G. Caramori, K.F. Chung, I.M. Adcock. – Text : visual // *Translational Research*. – 2016. – Vol. 167, № 1. – P. 192-203. doi.org/10.1016/j.trsl.2015.08.004

261. Targeting of oxidative stress and inflammation through ROS/NF-kappaB pathway in phosphine-induced hepatotoxicity mitigation / H.H. Aminjan, S.R. Abtahi, E. Hazrati [et al.]. – Text : visual // *Life Sciences*. – 2019. – Vol. 232. – P. 116607. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116607

262. The assessment of oxidative stress intensity in adolescents with obesity by the integral index / M.A. Darenskaya, O.A. GavriloVA, L.V. Rychkova [et al.]. – Text : visual // International Journal of Biomedicine. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 37-41. doi: 10.21103/Article8(1)\_OA5
263. The role of adipokines in the pathogenesis and course of selected respiratory diseases / A. Chwalba, E. Machura, K. Ziora, D. Ziora. – Text : visual // Endokrynologia Polska. – 2019. – Vol. 70, № 6. – P. 504-10. doi:10.5603/EP.a2019.0051197
264. The two faces of IKK and NFkappaB inhibition: prevention of systemic inflammation but increased local injury following intestinal ischemia-reperfusion / L.W. Chen, L. Egan, Z.W. Li [et al.]. – Text : visual // Nature Medicine. – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 575-581.
265. Tho, N.V. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): diagnostic challenge / N.V. Tho, H.Y. Park, Y. Nakano. – Text : visual // Respiriology. – 2015. – Oct. 8. doi: 10.1111/resp.12653 [Epub ahead of print].
266. Tilg, H. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds / H. Tilg, M. Effenberger. – Text : visual // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 17, №7. – P. 387–388.
267. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome / E. Wurst, K. Kelly-Reif, G.A. Bushnell [et al.]. – Text : visual // Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 110. – P. 1-11.
268. Update on asthma-COPD overlap (ACO): A narrative review / E. Mekov, A. Nuñez, D.D. Sin [et al.]. – Text : visual // International Journal of COPD. – 2021. – Vol. 16. – P. 1783–1799. doi: 10.2147/COPD.S312560
269. Water-Soluble alpha,beta-unsaturated aldehydes of cigarette smoke induce carbonylation of human serum albumin / G. Colombo, G. Aldini, M. Orioli [et al.]. – Text : visual // Antioxidants and Redox Signaling. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 349-364. doi.org/10.1089/ars.2009.2806
270. Waypa, G.B. O2 sensing, mitochondria and ROS signaling: The fog is lifting / G.B. Waypa, K.A. Smith, P.T. Schumacker. – Text : visual // Molecular Aspects of Medicine. – 2016. – Vol. 47–48. – P. 76–89.

271. World Health Organization. Asthma [Internet]. – Geneva: WHO, 2020. – Text : electronic. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Accessed: 20.10. 2024)

272. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. – Geneva: WHO, 2024. – Text : electronic. – URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (Accessed: 17.01. 2024)

273. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation // World Health Organization Technical Report Series. – 2000. – № 894. – P. i–xii, 1–253.. – Text : visual.

274. Yanagisawa, S. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO) / S. Yanagisawa, M. Ichinose. – Text : visual // Allergology International. – 2018. – Vol. 67. – P. 172-178.

275. Zarkovic, N. Roles and Functions of ROS and RNS in Cellular Physiology and Pathology / N. Zarkovic. – Text : visual // Cells. – 2020. – Vol. 21, № 9 (3). – P. 767.