

Системная составляющая воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой с коморбидной гипертонической болезнью

Зарипова Т. Н., Антипова И. И., Смирнова И. Н.

Филиал Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства. Томск, Россия

Цель. Изучение выраженности воспалительной реакции на системном уровне и ее взаимосвязи с клиникой, показателями липидного обмена, системой перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) у больных бронхиальной астмой (БА) с коморбидной гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Исследование выполнено у 77 больных БА с коморбидной ГБ. Группы сравнения представлены 53 пациентами с БА и 52 с ГБ в моноварианте. Изучен клинический статус, состояние биохимических и иммунологических показателей, характеризующих активность воспаления, липидный обмен, систему ПОЛ-АОЗ.

Результаты. Выраженность системной воспалительной реакции взаимосвязана с активностью местного воспаления в бронхолегочном аппарате, особенно при наличии коморбидной ГБ. Доказана связь системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена и системы ПОЛ-АОЗ и ее влияние на контролируемость БА.

Заключение. Изученная коморбидная патология характеризуется наличием местного и системного воспаления, формируя при этом “порочный круг” в виде повышения антиоксидантной активности, нарушения липидного обмена, эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, коморбидная гипертоническая болезнь, системное воспаление, липидный обмен, система перекисного окисления липидов — антиоксидантная защита, контролируемость астмы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(5): 11–15
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-11-15>

Поступила 10/02-2017

Принята к публикации 01/08-2017

The systemic element of inflammation in asthma comorbid with hypertension disease

Zaripova T. N., Antipova I. I., Smirnova I. N.

The Branch Tomsk Scientific-Research Institute of Balneology and Physiotherapy of FSBI Siberia Federal Scientific and Clinical Center of FMBA. Tomsk, Russia

Aim. Evaluation of the severity of inflammation at systemic level and its relation with clinical picture, lipid parameters, lipid peroxidation and antioxidant system (LP-AS) in bronchial asthma (BA) patients with comorbid arterial hypertension (AH).

Material and methods. Totally, 77 BA and AH patients included. Comparison groups included 53 BA and 52 AH monovariants. Clinical state assessed, biochemical and immunological parameters characterizing the activeness of inflammation, lipid metabolism, LP-AS system.

Results. The severity of systemic inflammation is closely related to local bronchial inflammation, especially with comorbid AH. The relation of

systemic inflammatory reaction is proved with the control ability of BA, as with lipid metabolism disorders and LP-AS system.

Conclusion. The assessed comorbid pathology is characterized by the existence of local and systemic inflammation forming a “vicious circle” of the antioxidation activity, lipid disorders and endothelial dysfunction.

Key words: bronchial asthma, comorbid arterial hypertension, systemic inflammation, lipid metabolism, system of lipid peroxidation and antioxidant defense, asthma control.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(5): 11–15
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-11-15>

БА — бронхиальная астма, Кат — внеклеточная каталаза, ГБ — гипертоническая болезнь, ИА — индекс атерогенности, ЛП — липопротеиды, МДА — малоновый диальдегид, ОХС — общий холестерин, ПОЛ-АОЗ — перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита, ТГ — триглицериды, ЦП — церулоплазмин, Ф — фибриноген, НСТ-тест — тест с нитросиним тетразолом, NO — оксид азота, CD3, CD4, CD8, CD19 — моноклональные антитела.

Введение

Бронхиальная астма (БА), являясь распространенным заболеванием во всем мире, редко протекает без сопутствующих и коморбидных заболеваний. Среди последних важное значение имеют сердечно-

сосудистые заболевания, в частности гипертоническая болезнь (ГБ), которая, по данным различных авторов, диагностируют у 36-53% и, даже у 83% больных БА [1-3]. Вопрос о патогенезе такого нередкого сочетания этих двух заболеваний весьма часто под-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (382) 251-21-15, 8 (913) 812-34-86

e-mail: zaripovaTN@med.tomsk.ru, prim@niikf.tomsk.ru

[Зарипова Т. Н.* — д.м.н., профессор, в.н.с. терапевтического отделения, Антипова И. И. — к.м.н., в.н.с. терапевтического отделения, Смирнова И. Н. — д.м.н., руководитель терапевтического отделения].

нимается в научных публикациях, однако до настоящего времени не может быть отнесен к разряду окончательно решенного [4]. В частности, перспективно рассмотрение этого вопроса с позиции, высказанной на основании результатов эксперимента еще в 1993г, предположившего большую роль воспаления в формировании системной гипертензии.

Поэтому целью настоящей публикации является изучение у больных БА с коморбидной ГБ выраженности воспалительных проявлений на системном уровне, анализ их связи с липидным обменом, состоянием системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), контролируемостью БА.

Материал и методы

Исследование клиническое, выполнено с использованием параллельного набора основной группы и двух групп сравнения ($n=182$). Основным критерием для отбора больных во все группы являлось наличие верифицированного диагноза: БА, ГБ, либо их сочетания в виде коморбидной патологии. Последние — 77 больных БА, имеющих в качестве коморбидного заболевания ГБ, составили основную (I) группу (БА+ГБ). В 64,9% случаев это были женщины, чей средний возраст составлял 52,4 [28,0;73,0] года, а продолжительность заболевания — $9,0\pm 8,3$ лет. Почти 2/3 (74,0%) обследованных пациентов имели эндогенную форму БА, 26% — экзогенную. Легкое течение болезни отмечено у 17,6%, средней тяжести — у 77,9%, тяжелое — у 4,5% больных. Частота обострений БА составляла за год в среднем $2,3\pm 0,9$ раза. Сопутствующее заболевание — ГБ была I стадии у 25,9%, 2 стадии — у 67,5%, 3 стадии — у 6,6% обследованных. Полный контроль над течением БА (по критериям GINA, 2014) [5] имели 40,2% больных, частичный — 41,6%. Контроль отсутствовал у 18,2% пациентов этой группы. Группа сравнения (II) состояла из 53 больных БА без коморбидного заболевания ГБ (группа БА). В ней также преобладали женщины (71,7%). Средний возраст больных составлял 36,7 [17,0;56,0] лет, т.е. был ниже такового в основной группе ($p_n=0,000$..). Длительность заболевания БА в этой группе составляла $7,9\pm 5,4$ лет. У 64,5% больных была эндогенная БА, у 35,8% — экзогенная. Легкое течение БА отмечено у 37,3%, средней тяжести — у 62,3%. Больные с тяжелым течением БА в этой группе отсутствовали. Частота обострений составляла $2,1\pm 1,2$ раза в год. Полный контроль заболевания был у 64,9% больных, частичный — у 35,1%. Неконтролируемое течение БА в этой группе не диагностировалось, т.е. группа II была “выше” основной группы по признаку “контролируемость БА” ($p_n=0,001$). Другую группу сравнения (III — ГБ) — 52 больных — составили больные ГБ. В ней преобладали женщины (69,2%). Средний возраст пациентов составил 55,6 [35,0;75,0] лет. У 48,1% больных этой группы ГБ была I стадии, у 48,1% — II и у 3,8% — III стадии. Пациенты всех групп получали базисное медикаментозное лечение в соответствии с современными требованиями.

Обследование больных предусматривало сбор жалоб, анамнеза, терапевтический осмотр. Изучалось содержание в крови целого ряда биохимических и иммунологических показателей, с помощью которых можно было су-

дить о степени выраженности воспалительного процесса, состоянии липидного обмена, системы ПОЛ-АОЗ. Это: определение содержания в крови сиаловых кислот (СК), церулоплазмينا (ЦП), CD3, CD4/CD8, CD19, значений спонтанного теста с нитросиним тетразолом (НСТ-теста), индекса биоцидности (НСТстимул./НСТ спонт.) лейкоцитов. Кроме того, определяли содержание в крови: общего холестерина (ОХС), липопротеидов (ЛП), триглицеридов (ТГ), малонового диальдегида (МДА), внеклеточной каталазы (Кат), фибриногена (Ф), рассчитывали индекс атерогенности (ИА), а также соотношение ЦП/МДА и Кат/МДА. Все результаты сопоставляли с таковыми, полученными биохимической и иммунологической лабораториями института у практически здоровых взрослых жителей г. Томска, а также сопоставляли между данными больных основной группы и больных групп сравнения.

Статистическую обработку фактического материала осуществляли, используя пакет статистических программ SPSS13.0 for Windows (лицензионный договор № 20100810-1). Все полученные параметры выражались в виде: средних значений (M) и среднеквадратичного отклонения (σ) или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [$LQ:UQ$], где LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, или же в процентах. Для обчета не связанных выборок использовали U -критерий Манна-Уитни. Сопряженность признаков оценивали по критерию согласия χ^2 , в т.ч. с поправкой Йетса, и критерию Фишера (F). Связь признаков определяли путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался $\leq 0,05$.

Результаты

Известно, что в патогенезе БА важная роль принадлежит воспалительному процессу в бронхиальном дереве, локализирующемуся на уровне мелких бронхов. Имеется ли при этом реакция на воспаление на системном уровне? Выполненное исследование показало, что у 36% больных основной группы повышено содержание в крови СК. Несколько реже (в 19,5% случаев) этот показатель был повышен у больных БА ($p_{\chi^2}=0,1$) и существенно реже (11,5%, $p_{\chi^2}=0,01$) у больных ГБ. При этом самый высокий уровень СК в крови был у больных основной группы, т.е. имеющих коморбидную патологию: I группа — 2,79 [2,5;3,8], II — 2,67 [2,5;2,9] ($p_{1,2}=0,05$), III — 2,15 [1,02;2,7] ($p_{1,3}=0,01$) ммоль/л. Содержание в крови СК коррелировало с содержанием в крови Ф ($r=0,30$; $p=0,03$) и ЦП ($r=0,378$; $p=0,01$).

Почти у половины больных основной группы (41,1%) было выявлено повышенное содержание в крови ЦП. У больных БА (II гр.) такое повышение наблюдалось на 16,6% реже — у 24,5% больных. У больных ГБ повышенный уровень ЦП отмечался на 27,6% реже — у 13,5% обследованных ($p_{\chi^2}=0,05$). При этом уровень содержания в крови ЦП у больных I и III групп было примерно одинаковым и выше, чем у больных II группы: 353,7 [247,0;433,0] и 342,7 [199,9;451,0] мг/л, соответственно, ($p_n=0,002$). Содержание в крови больных основной

группы ЦП, помимо связи с уровнем содержания в их крови СК, коррелировало также с уровнем Ф ($r=0,36$; $p=0,01$), а также было обратно пропорционально значениям индекса резерва бактерицидности нейтрофилов ($r=-0,28$; $p=0,02$).

Содержание в крови Кат было повышенным у $\sim 2/3$ (72,1%) обследованных пациентов основной группы и на 26-27% реже ($p_{\chi^2}=0,05$) определяли у пациентов групп сравнения. У больных I группы был наиболее высокий уровень содержания в крови Кат: 38,2 [5,6;86,2] vs 27,9 [4,3;68,0] мкат/л, $p_u=0,002$. Он коррелировал с содержанием в крови больных эозинофилов ($r=0,29$; $p=0,012$), резервом бактерицидности нейтрофилов ($r=0,26$; $p=0,03$) и был обратно пропорционален значениям спонтанного НСТ-теста ($r=-0,26$; $p=0,036$).

У 71,4% больных с коморбидной патологией и у 76,0% больных БА имели место высокие значения НСТ-теста ($p_{\chi^2}=0,1$). Однако резерв бактерицидности лейкоцитов при этом был снижен у 67,1% больных I и 68,0% больных II группы ($p_{\chi^2}=0,1$). Не выявлено существенного различия между больными I и II групп по частоте и степени выраженности нарушений содержания в крови СДЗ и СД19. В то же время, группы различались между собой по частоте выявления различных типов иммунорегуляторного индекса — таблица 1.

У больных с коморбидной патологией на 31,4% чаще определяли гипоэргический тип иммунорегуляторного индекса, что свидетельствовало о более частых нарушениях (более частом угнетении) со стороны клеточного иммунитета. При этом средние значения иммунорегуляторного индекса в целом в основной группе были ниже таковых у больных БА: 0,94 [0,34;1,5] и 0,99 [0,37;1,9], $p_u=0,008$. Перечисленное позволяет судить о наличии у больных БА, особенно при ее коморбидности с ГБ, дисбаланса клеточного звена иммунитета, который “сопровождает” заболевание с преобладанием воспаления по Th-2 типу.

Таким образом, судя по результатам этой части исследования, у больных БА можно утверждать

наличие синдрома системного воспалительного ответа, который усиливается и по частоте, и по выраженности при наличии такого коморбидного заболевания как ГБ.

Известно, что воспалительный процесс в дыхательных путях больных БА сопровождается повышением содержания в выдыхаемом воздухе оксида азота (NO). В исследовании этот показатель был повышенным у 94,7% обследованных пациентов II группы, а среднее содержание этого показателя составило 5,13 [0,29;26,8] мкмоль/л. У больных с коморбидной патологией содержание NO в выдыхаемом воздухе было повышенным у 92,6% обследованных при среднем его значении 10,5 [1,03;53,6] мкмоль/л, $p_u=0,002$. Таким образом, содержание NO в выдыхаемом воздухе обследованных пациентов превышало уровень у здоровых людей в 5-10 раз.

Установлено [6], что синтез NO осуществляется во всех клетках органов дыхания, включая и эндотелий бронхиальных сосудов. В физиологических условиях этому веществу присущи противовоспалительное, антиокислительное, бронхо- и вазодилатационное, ангиатерогенное и другие эффекты. Резкое увеличение секреции NO ведет к тому, что возникают его новые свойства в виде цитотоксичности, ведущей, в свою очередь, к окислительному стрессу, нарушениям со стороны клеточных мембран, обмена липидов, повреждению эндотелия, усилению воспалительной реакции [7], что формирует состояние, называемое эндотелиальной дисфункцией с нарушением регуляции сосудистого тонуса.

Таблица 1

Распределение больных I и II групп по типам иммунорегуляторного индекса

CD4/CD8	I гр. БА+ГБ (n=68)		II гр. БА (n=51)		p_{χ^2}
	Абс.	%	Абс.	%	
Тип					
Гиперэргический, >2,5	5	7,6	11	22,2	0,1
Нормэргический, 1,5-2,5	19	27,4	23	21,6	0,1
Гипоэргический, <1,5	44	64,7	17	33,3	0,01

Таблица 2

Распределение больных по частоте выявления (в %) “измененных” биохимических показателей системы ПОЛ-АОЗ

Группы	I БА+ГБ		II БА		III ГБ		
	Частота, %	Частота, %	$\Delta, 1,2\%$	$p_{\chi^2} 1,2$	Частота, %	$\Delta, 1,3\%$	$p_{\chi^2} 1,3$
Показатели							
МДА >3,6 моль/л	15,1	15,4	0,3	0,10	19,2	-4,1	0,10
ЦП >380 мг/л	41,1	24,5	16,6	0,10	13,5	-27,6	0,05
Кат >30 мкат/л	72,1	43,4	-27,9	0,05	46,1	-26,0	0,05
ЦП/МДА <111,1	12,9	36,7	23,8	0,10	29,0	16,1	0,10
>111,1	69,3	42,3	-30,1	0,05	44,2	-25,1	0,05
Кат/МДА <7,89	23,8	39,2	-15,4	0,10	44,2	20,4	0,10
>7,89	61,9	39,2	-22,7	0,05	38,5	-23,4	0,05

Примечание: Δ — различие частот (%) между группами.

Таблица 3

Характеристика липидного обмена больных БА и БА, сочетающейся с ГБ

Группы	БА+ГБ		БА		p _и
	Абс. (%)	Me [LQ;UQ]	Абс. (%)	Me [LQ;UQ]	
Показатели					
Холестерин, ммоль/л, >5,2	48 (62,3)	6,27 [5,22;8,54]	7 (12,3)*	5,79 [5,29;6,62]	0,000..
ЛВП, ммоль/л, <0,9	10 (12,9)	0,86 [0,49;0,99]	2 (3,5)	0,96 [0,94;0,99]	0,708
ЛНП, ммоль/л, >2,59	59 (76,6)	4,07 [2,60;6,98]	13 (22,8)*	3,53 [3,00;0,97]	0,000
ЛОНП, ммоль/л, >0,48	41 (53,2)	0,92 [0,49;3,66]	12 (21,0)*	0,68 [0,47;0,92]	0,008
ТГ, моль/л, <1,75	57 (74,0)	1,08 [0,37;1,75]	29 (50,8)	0,88 [0,20;1,71]	0,007
ИА, >2,6	43 (55,8)	4,10 [1,70;11,48]	14 (24,5)*	3,30 [2,62;4,30]	0,004

Примечание: * — наличие различия между группами по частоте выявления, p_и — результат межгруппового сравнения выраженности нарушений. ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности.

Был выполнен сравнительный анализ частоты нарушений в системе ПОЛ-АОЗ у больных основной группы и групп сравнения (таблица 2). Обнаружено, что в крови обследованных пациентов достаточно редко (в 15-19% случаев) определяли повышенное содержание МДА, что, казалось, должно свидетельствовать о незначительной активации процессов ПОЛ. При этом, как показал межгрупповой сравнительный анализ, средний уровень содержания в крови МДА был выше у больных с коморбидной патологией: 4,12 [3,8;4,8] и 3,1 [2,3;4,6] ммоль/л, (p_и=0,027) относительно больных ГБ. Существует обратная корреляционная связь между содержанием в крови повышенного уровня МДА и контролируемостью БА (r=-0,25; p=0,043). Однако обращало на себя внимание повышенное содержание в крови обследованных больных веществ, характеризующих состояние АОЗ. Особенно это касалось пациентов с коморбидной патологией, что позволяло судить о том, что определенный баланс в системе ПОЛ-АОЗ достигается, вероятно, у этих больных за счет резкого напряжения защитных механизмов, превосходящего по частоте таковое в группах сравнения, а также о том, что антиокислительный потенциал большинства обследованных больных соответствовал фазе компенсации.

Известно, что МДА — эндогенный альдегид, продукт метаболизма арахидоновой и других полинасыщенных жирных кислот, имеющий тесную связь с содержанием в крови многих показателей липидного обмена. Поэтому логично было бы изучить степень выраженности нарушений липидного обмена в сравниваемых группах. Выявлено, что липидный спектр больных I и III групп не имел между собой существенных различий. В то время как сравнение результатов больных I и II групп выявило наличие существенных различий (таблица 3). В частности, у больных с коморбидной патологией чаще обнаруживали повышенное содержание в крови ОХС, ЛП низкой и очень низкой плотности. При этом, как показал сравнитель-

ный межгрупповой анализ, выраженность нарушений липидного обмена у больных с коморбидной патологией была существенно выше, нежели у пациентов с БА, и обусловлена, по всей видимости, наличием у них ГБ.

Для больного БА очень важным прогностическим критерием служит контролируемое течение болезни. Поэтому у больных основной группы были определены причины, с которыми связана трудность достижения полного контроля БА. Выяснено, что достижение полного контроля БА связано с отсутствием в крови больных повышенного содержания таких показателей активности системного воспаления как: Кат, лизоцима, повышенных значений спонтанного НСТ-теста, эозинофилии, сниженных значений иммунорегуляторного индекса и индекса бактерицидности нейтрофилов (p_{χ²}=0,01). Полный контроль у больных с коморбидной патологией был связан с отсутствием повышенного содержания в крови МДА и ряда показателей липидного обмена: ОХС, ТГ, ИА (p_{χ²}=0,01).

Обсуждение

В предыдущих исследованиях авторов [8] было отмечено, что воспалительный процесс в бронхолегочном регионе у больных БА существенно усиливается при наличии у пациентов коморбидной патологии: аллергического ринита, заболеваний верхнего отдела системы пищеварения, ГБ. В этом исследовании этот вывод подтверждается изучением содержания в выдыхаемом воздухе NO, которое превышало нормативные данные в 5 раз у больных БА и в 10 раз у больных с коморбидной ГБ. Анализ полученных в настоящем исследовании результатов свидетельствует о том, что больные БА характеризуются не только местным воспалением в зоне дыхательного региона, но также имеют воспалительные проявления на системном уровне. Выраженность последних возрастает при наличии коморбидной ГБ. Установлено наличие взаимосвязи между показателями, характеризующими

воспаление на системном уровне, с показателями, отражающими состояние системы ПОЛ-АОЗ и липидного обмена, а также с возможностью пациентов достичь полного контроля течения БА. Указанное позволяет высказать мнение о том, что при коморбидности БА и ГБ за счет воспаления на местном и системном уровнях формируется “порочный круг” в виде повышения активности АОЗ, нарушения со стороны липидов, в т.ч. эндотелиальных мембран, нарушения трансэндотелиального транспорта, эндотелиальной дисфункции, сосудистого ремоделирования, повышения сосудистого тонуса на местном и системном уровнях [9-12]. Полученные клинические результаты подтверждают более ранние экспериментальные данные, опубликованные [13] и свидетельствующие

о наличии при БА системных проявлений, в т.ч. в виде дисфункции сосудистого эндотелия. Таким образом, сочетание легочной и сердечно-сосудистой патологий ведет к возникновению “синдрома взаимного отягощения” через такой патогенетический механизм как воспаление и нарушение сосудистой регуляции.

С позиций полученных данных считаем целесообразным включение в план лечения больных БА с коморбидной ГБ противовоспалительного лечения. В частности для таких пациентов вполне обосновано использование пелоидотерапии как лечебного фактора с выраженным противовоспалительным потенциалом, способного позитивно воздействовать на состояние активности системы ПОЛ-АОЗ и липидный обмен.

Литература

- Demko IV, Gordeeva NV, Petrov MM, Artyukhov IP. Clinic and treatment of bronchial asthma, coupled with the pathology of the cardiovascular system. Newsletter Nib Medicine 2007; 2: 90-7. Russian (Демко И.В., Гордеева Н.В., Петров М.М., Артохов И.П. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы. Бюлл Сиб Медицины 2007; 2: 90-7).
- Dolya EM. Pathogenesis and treatment of arterial hypertension in patients with bronchial asthma. Crimean therapeutic 2014; 1: 45-9. Russian (Доля Е.М. Вопросы патогенеза и лечения артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой. Крымский терапевтический 2014; 1: 45-9).
- Garmash VA, Spichkina VL, Urjasev OM. Particulars of the daily profile of the arterial pressure, the quality of life of patients with bronchial asthma combined with arterial hypertension. Combined Medical Journal 2007; 1: 9-12. Russian (Гармаш В.Я., Спичкина В.Л., Урясьев О.М. Особенности суточного профиля артериального давления, качество жизни больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией. Объединенный медицинский журнал 2007; 1: 9-12).
- Subbarao P, Ma ND Hane PJ, Sears MR. Astma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ 2009; 9 (181): 181-90.
- Global strategy for the prevention and treatment of bronchial asthma (GINA), revision 2014. M: Atmosphere 2015; 103 p. Russian (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2014. М: Атмосфера 2015; 103 с.).
- Budovskaya LA. Inflammation mechanism with a combination of bronchial asthma and coronary heart disease. Ukrainian Journal of Pulmonology 2012; 1: 68-72. Russian (Будовская Л.А. Механизм воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. Украинский пульмонологический журнал 2012; 1: 68-72).
- Kuznetsova VL, Soloveva AG. Nitric oxide: properties biological role, mechanisms of action. Modern problems of science and education 2015; 4. Russian (Кузнецова В.Л., Соловьёва А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования 2015; 4: 462).
- Zaripova TN, Antipova II. Comorbide diseases: their effects on airway inflammation in patients with bronchial asthma. Cytokines and inflammation 2015; 14 (4): 13-7. Russian (Зарипова Т.Н., Антипова И.И. Коморбидные заболевания: их влияние на воспалительный процесс в дыхательных путях больных бронхиальной астмой. Цитокины и воспаление 2015; 14 (4): 13-7).
- Nazarov PG, Malceva ON. Effect of inflammatory factors on transjendotelial'nyj transport. Cytokines and inflammation 2015; 14 (4): 59-65. Russian (Назаров П.Г. Влияние факторов воспаления на трансэндотелиальный транспорт. Цитокины и воспаление 2015; 14 (4): 59-65).
- Sobko EA, Solov'eva IA, Crapochina AU, et al. Correlation of endothelial dysfunction and mechanisms of systemic inflammation in the development left heart in patients with bronchial asthma. Clinical medicine 2014; 92 (11): 43-8. Russian (Собко Е.А. Соловьёва И.А., Крапошина А.Ю. и др. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и механизмов системного воспаления в ремоделировании левых отделов сердца у больных бронхиальной астмой. Клиническая медицина 2014; 92 (11): 43-8).
- Soodaeva SK. Free-radical damage mechanisms in diseases of the respiratory system. Pulmonology 2015; 1: 5-10. Russian (Сюдаева С.К. Свободно-радикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. Пульмонология 2012; 1: 5-10).
- Cosio BG, Augusti A. Comorbidity: distinctive feature of elderly respiratory patients. Eur Respir Mon 2009; 43: 205-16.
- Brodskaya TA, Nevzorova VA, Geltser BI, Motkina EV. Endothelial disfaunkcija and diseases of respiration organs. Terapevticheskiy arkhiv 2007; 3 (79): 76-84. Russian (Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Эндотелиальная дисфункция и болезни органов дыхания. Терапевтический архив 2007; 3 (79): 76-84).