

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ L - АРГІНІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ПОЄДНАНОЇ З ОЖИРІННЯМ, З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

О.Б. Мельник

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:
 бронхіальна
 астма, ожиріння,
 поліморфізм
 генів, L - аргінін.

Клінічна та
 експериментальна
 патологія Т.16, №3
 (61). С.26-30.

DOI:10.24061/1727-
 4338.XVI.3.61.2017.31

E-mail: mlena0102
 @ukr.net

Резюме. Мета роботи - дослідити основні патогенетичні особливості поєданого перебігу бронхіальної астми та ожиріння, залежно від поліморфізму генів та можливості їх корекції із застосуванням L-аргініну. **Матеріали та методи.** Було обстежено 117 осіб віком від 18 і до 48 років. До складу основної групи (бронхіальна астма поєднана з ожирінням) увійшло 57 хворих, середній вік склав 40 років. Носіям T - алелі гена STAT6 на тлі базисної терапії було призначено препарат L - аргініну аспартату ("Тивортін", "Юрія-Фарм", Україна, № реєстраційного посвідчення UA/9941/01/01). Носії С/Т генотипу гена STAT6 отримували Тивортін 5мл 3р/д per os 1 місяць; Носії Т/Т генотипу гена STAT6 - отримували Тивортін 4,2% 100 мл в/в крапельно № 10, далі 5мл 3р/д per os 1 місяць. **Результати.** Поєднання бронхіальної астми з ожирінням характеризується гіршим контролем над хворо-бою, істотним зниженням якості життя(ЯЖ) хворих: фізичного компоненту здоров'я (на 59%), психічного компоненту здоров'я (на 61%) - за опитувальником MOS SF-36 та загальної ЯЖ на 14% за анкетною госпітально Святого Георгія (SGRQ). У пацієнтів із поліморфізмом rs324011 гена STAT6 (C2892T) спостерігається інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків за істотнішого зменшення вмісту в крові глутатіону відновленого (в 1,8 раза), активностей каталази, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансфераза, погіршення морфофункціональних властивостей еритроцитів, зростання вмісту ендотеліну-1.

Висновки. Комплексне застосування препарату L - аргініну на тлі базисної терапії у носіїв С/Т та Т/Т генотипу гена STAT6 сприяє покращенню морфофункціонального стану еритроцитів, а також корекції порушень гемокоагуляції та фібринолізу, окисантно-протиокисантного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, кращому контролю над захворюванням, швидшому усуненню проявів обструкції, досягненню та подовженню тривалості клініко-спірографічної ремісії, покращенню якості життя.

Ключевые слова:
 бронхиальная
 астма, ожирение,
 полиморфизм
 генов, L - аргинин.

Клиническая и
 экспериментальная
 патология Т.16, №3
 (61). С.26-30.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ L - АРГИНИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

Е.Б.Мельник

Резюме. Цель работы - исследовать основные патогенетические особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и ожирения, в зависимости от полиморфизма генов и возможности их коррекции с применением L - аргинина. **Материалы и методы.** Было обследовано 117 человек в возрасте от 18 и до 48 лет. В состав основной группы (бронхиальная астма в сочетании с ожирением) вошло 57 больных, средний возраст составил 40 лет. Носителям T - аллеля гена STAT6 на фоне базисной терапии был назначен препарат L - аргинина аспартата ("Тивортин", "Юрия-Фарм", Украина, № регистрационного удостоверения UA/ 9941/01/01). Носители С/Т генотипа гена STAT6 получали Тивортин 5 мл 3р/д per os 1 месяц; Носители Т/Т генотипа гена STAT6 - получали Тивортин 4,2% 100 мл в/в капельно № 10, далее 5 мл 3р/д per os 1 месяц. **Результаты.** Сочетание бронхиальной астмы с ожирением характеризуется худшим контролем над болезнью, существенным снижением качества жизни (КЖ) больных: физического компонента здоровья (на 59%), психического компонента здоровья (на 61%) - по опроснику MOS SF-36 и общего КЖ на 14% по анкете госпиталя Святого Георгия (SGRQ). У пациентов с полиморфизмом rs324011 гена STAT6 (C2892T) наблюдается интенсификация процессов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков с существенным уменьшением содержания в крови глутатиона восстановленного (в 1,8 раза), активностей каталазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы, ухудшение морфофункциональных свойств эритроцитов, рост содержания эндотелина-1.

Выводы. Комплексное применение препарата L - аргинина на фоне базисной терапии у носителей C / T и T / T генотипа гена STAT6 способствует улучшению морфофункционального состояния эритроцитов, а также коррекции нарушений гемокоагуляции и фибринолиза, оксидантно-протооксидантного гомеостаза, функционального состояния эндотелия, лучшему контролю над заболеванием, быстрому устранению проявлений обструкции, достижению и удлинению продолжительности клинико-спирографического ремиссии, улучшению качества жизни.

PATHOGENETIC APPROVAL OF L-ARGININ APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH OBESITY, WITH REGARD TO POLYMORPHISM OF GENES

Melnik O.B.

Abstract. The purpose of the work is to investigate the main pathogenetic features of the combined clinical course of bronchial asthma and obesity, depending on polymorphism of genes and the possibility of their correction with the use of L - arginine. **Materials and methods.** 117 people aged 18 - 48 were examined. The main group (bronchial asthma associated with obesity) included 57 patients, middle age constituted 40 years. The carrier of the T-allele of the STAT6 gene against a background of basic therapy were prescribed L-arginine-aspartate (Tivortin, Yuri-Farm, Ukraine, registration № UA / 9941/01/01). The carriers of the C/T genotype of the STAT6 gene were given Tivortin 5 ml 3 g/d per os during 1 month; T/T genotype carriers of the STAT6 gene received Tivortin 4.2% 100 ml drop infusion № 10, then 5 ml 3 times/day per os 1 month. **Results.** The combination of bronchial asthma with obesity is characterized by a worse control over the disease, a significant decrease in the quality of life (QL) of the patients: the physical component of health (by 59%), the mental component of health (61%) - by the questionnaire MOS SF-36 and the general QL 14% according to St. George's Hospital Questionnaire (SGHQ). In patients with polymorphism rs324011 of the STAT6 gene (C2892T), an intensification of lipid peroxidation and oxidation modification of proteins is observed with a significant decrease in the content of glutathione recovered (1.8 times) in the blood, catalase activity, glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase, deterioration of morphofunctional properties of erythrocytes, increase of the endothelin-1 content.

Conclusions. Complex application of L - arginine against a background of the basic therapy in the carriers C / T and T / T genotype of the STAT6 gene promotes the improvement of morphofunctional state of erythrocytes, as well as correction of hematocoagulation and fibrinolysis disorders, oxidative-antioxidant homeostasis, functional state of the endothelium, better control of the disease, faster removal of manifestations of obstruction, achievement and lengthening of the duration of clinical-spirographic remission, improvement of the life quality.

Key words:

bronchial asthma, obesity, gene polymorphism, L - arginine.

Clinical and experimental pathology. Vol.16, №3 (61). P.26-30.

Вступ

На даний час бронхіальна астма (БА) є одним з найбільш поширених хронічних захворювань у світі [7] і являє собою серйозну і дедалі зростаючу загрозу громадському здоров'ю. Разом з тим, серед населення спостерігається і прогресуюче зростання числа осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням (Ож) [2]. Вивчення поєданого перебігу БА і Ож має тривалу історію, однак за весь цей період так і не вдалося одержати чіткого уявлення про механізми розвитку, причинно-наслідкові зв'язки, патогенетичні ланки прогресування та розробити удосконалену методику лікування. З метою вдосконалення діагностичних і лікувальних можливостей при поєднаній патології ведеться пошук специфічних маркерів, точок впливу для зменшення коморбідності [8,9]. Дослідження останніх років підтвердили значення спадкової схильності до БА і дозволили оцінити ступінь ризику виникнення захворювання. Крім того, знайдені гени, що відповідають одночасно за формування і астми, і ожиріння, а також синтез прозапальних цитокінів. Встановлено, що при ожирінні ризик

розвитку БА в 1,4 - 2,2 раза вище, ніж при нормальній масі тіла. Найбільш поширеним методом вивчення генетичних механізмів БА є пошук асоціацій захворювання з поліморфізмом кандидатних генів [3,5].

Однак найсуттєвішою і найбільш клінічно значущою особливістю перебігу астми у хворих з ожирінням вважається те, що у них спостерігається менша ефективність базисної терапії з використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів (І - ГКС), що нерідко вимагає підвищення добової дози застосовуваних препаратів і перешкоджає очікуваному зниженню тяжкості захворювання в процесі лікування [1,4]. Більш того, наявність ожиріння, в залежності від ступеня його вираженості, підвищувало від двох до чотирьох разів частоту госпіталізації пацієнта з приводу загострення астми протягом року порівняно з нормальною масою тіла при рівному ступені тяжкості захворювання. Таким чином, частка пацієнтів, які змушені хоча б раз протягом місяця вдаватися до системної кортикостероїдної терапії, виявилася при ожирінні майже вдвічі вища. При цьому відзначалася не тільки знижена відповідь на базисну терапію

інгалаційними кортикостероїдами, але і певна толерантність до дії бронходилатуючих препаратів, які інтенсивно використовуються в період загострення [6,10].

Отже, слід підкреслити, що проблема поєданого перебігу БА і Ож залишається актуальною, оскільки не вирішено багато ключових питань. У зв'язку з цим необхідним є подальше дослідження механізмів виникнення резистентності до лікування та прогресування БА, поєднаної з Ож.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню проблеми механізмів окиснювальної модифікації білків, системи гемостазу та судинно-ендотеліальної дисфункції у хворих на бронхіальну астму, поєдану з ожирінням [11], залишаються не до кінця з'ясованими особливості перебігу та прогресування даних нозологій та взаємозв'язок з генетичними механізмами.

Мета дослідження

Дослідити основні патогенетичні особливості поєданого перебігу бронхіальної астми та ожиріння, залежно від поліморфізму генів та можливості їх корекції із застосуванням L - аргініну.

Матеріали та методи досліджень

Було обстежено 117 осіб віком від 18 і до 48 років, які розподілені на 3 клінічні групи. До складу основної групи (бронхіальна астма поєднана з ожирінням) увійшло 57 хворих, середній вік склав 40 років. Серед них 30 жінок (52 %) та 27 чоловіків (48 %). Крім того, було сформовано дві групи порівняння: до першої увійшли 30 хворих із діагнозом БА і нормальною масою тіла, до складу другої - 30 хворих на Ож та без патології бронхолегеневої системи (ІМТ > 25,0 кг/м²). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Для встановлення діагнозу, тяжкості перебігу захворювання, були використані загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, на основі рекомендацій GINA (2014), наказу МОЗ України №128 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" та "Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Бронхіальна астма" № 868 від 08.10.2013 р. Комплексне обстеження хворих передбачало оцінку клінічно-анамнестичних даних (збір анамнезу, оцінка клінічних симптомів), антропометричних показників (зріст, вага, ІМТ, % жиру в тілі, м'язову та кісткову масу, вміст вісцерального жиру та води в організмі), морфофункціональні властивості еритроцитів (ІДЕ - індекс деформабельності еритроцитів, ВВЕС - відносна в'язкість еритроцитарної суспензії), оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної і фібринолітичної активності плазми крові, змін ліпідного та адипокінового профілю (визначення рівнів лептину, адипонектину та резистину), вивчення рівнів сурфактантного протеїну D та Z α 2- глікопротеїну, визначення поліморфізму гена STAT 6 та спірографічне обстеження. Крім того, на імуноферментному аналізаторі (ІФА) RT-2100 C ("Ray to Electronics Inc."

Китай) досліджували вміст ендотеліну-1 - з використанням набору реактивів фірми "Biomedica" (Австрія).

Генетичні дослідження проводились на базі медико-генетичної лабораторії "Гермедтех", м. Одеса (Ліцензія МОЗ України № 196563 від 03.01.2013р.). Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно стандартного протоколу з використанням набору для виділення ДНК з клінічних зразків "АмпліПрайм ДНК-сорб-В" (виробництво АмпліСенс, ЦНДІ епідеміології МОЗ РФ, Росія). Генотипування виконували методом алель-специфічної ампліфікації з детекцією результатів у режимі реального часу з використанням TaqMan-зондів, комплексарних поліморфним ділянкам ДНК. Виявлення делецій у гені STAT 6 здійснювали методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням відповідних специфічних праймерів. Для гена STAT6 (C2892T) розмір амплікона для зовнішніх праймерів -275 пн.

Оцінка тяжкості нападів БА та рівня контролю захворювання була формалізована та здійснювалася у відповідності до АСТ-тесту (Астма Контроль Тест (Asthma Control Test), Quality Metric Incorporated, 2002). Поряд з цим, проводилась оцінка якості життя (ЯЖ) за допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), для оцінки дихальної функції у хворих на БА застосована анкета Госпітально Святого Георгія (SGRQ).

Згідно з принципами доказової медицини, з метою проведення дослідження ефективності лікування, з урахуванням поліморфізму генів, проведена рандомізація хворих основної групи (БА, поєднана з Ож) на підгрупи. Носіям T - алелі гена STAT6 на тлі базисної терапії було призначено препарат L - аргініну аспартату ("Тівортін", "Юрія-Фарм", Україна, № реєстраційного посвідчення UA/9941/01/01). Носії C/T генотипу гена STAT6 отримували Тівортін 5мл 3р/д per os 1 місяць; Носії T/T генотипу гена STAT6 - отримували Тівортін 4,2% 100 мл в/в крапельно № 10, далі 5мл 3р/д per os 1 місяць.

Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів "STATISTICA" StatSoft Inc. та Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Розподіл генотипів в досліджуваній вибірці перевіряли на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга, застосовуючи програму Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator for 2 Alleles.

Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих результатів встановлено, що серед пацієнтів з бронхіальною астмою та ожирінням 35,09% гетерозиготних (C/T) та 26,31% мутантних носіїв (T/T) поліморфізму rs324011 гена STAT6 (C2892T) (Табл. 1).

Поєднання бронхіальної астми з ожирінням характеризується наявністю коморбідних захворювань (45,5%), гетеротригерним характером нападів (62,0%), гіршим контролем над хворобою (на 20% за Asthma Control Test), істотним зниженням якості життя хворих: фізичного компоненту здоров'я (на 59%, p<0,05), психічного компоненту здоров'я (на 61%, p<0,05) - за

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

Таблиця 1

Розподіл хворих, залежно від поліморфізму гена STAT 6

Гени	Гено-типи	I група (БА), n=30		II група (БА+Ож), n=57		III група (Ож), n=30	
		Абс. кільк, n	%	Абс. кільк, n	%	Абс. кільк, n	%
STAT6	C/C	15	50,00	22	38,60	9	50,00
	C/T	11	37,50	20	35,09	18	37,50
	T/T	4	12,5	15	26,31	3	12,5

опитувальником MOS SF-36 та загальної якості життя на 14% ($p<0,05$), за анкетною госпітально Святого Георгія (SGRQ).

Спостерігалось інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків за істотнішого зменшення вмісту в крові глутатіону відновленого (в 1,8 раз, $p<0,05$), активностей каталази, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази ($p<0,05$) у пацієнтів із поліморфізмом rs324011 гена STAT6 (C2892T) (Табл. 2).

Поряд з цим, у пацієнтів із поліморфізмом rs324011 гена STAT6 (C2892T) відмічалось погіршення морфо-

функціональних властивостей еритроцитів (зниження індексу деформабельності еритроцитів на 24%, підвищення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії на 20%, $p<0,05$) та спостерігалися більш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції - зростання вмісту ендотеліну-1 (в 2,3 раз, $p<0,05$) (Табл. 3).

Аналізуючи показники функціонального стану ендотелію у хворих на БА, поєднану з ОЖ, встановлено що рівень ET-1 дещо знижується на тлі базисного лікування (на 36 %) та за призначення препаратів L - аргініну (у 3,2 раз). Відмічалось і покращення морфофункціонального стану еритроцитів - знижувалась відносна

Таблиця 2

Показники антиоксидантної системи у хворих на бронхіальну астму, поєднану з Ож, залежно від поліморфізму генів FTO та STAT6 ($M\pm m$)

Показник	Контрольна група n=20	Генотипи гена STAT6, n=57		
		C/C n=22	C/T n=20	T/T n=15
Малоновий альдегід, мкмоль/л	11,26±0,51	12,63±0,26*	13,03±0,45	13,57±0,18*
Окиснювальна модифікація білків, од. опт. густ./мл	1,12±0,07	1,48±0,12*	1,33±0,06*	1,24±0,04*
ГВ, мкмоль/мл	1,01±0,06	0,47±0,03*	0,50±0,028*	0,51±0,03*
ГП, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	155,1±4,94	102,1±5,36*	104,4±6,74*	134,5±10,09*
ГТ, мкмоль НАДФ ₂ на 1 г Нв за 1 хв	157,7±3,29	162,5±10,09*	166,1±5,36*	163,4±6,74*
Каталаза, мкмоль/хв·л	32,55±0,30	25,91±1,29*	25,89±0,72*	26,40±0,44*
Загальна антиоксидантна активність плазми крові, %	91,93±0,52	84,86±2,2*	84,23±1,54*	81,02±5,24*

Примітки: n - кількість спостережень; * - вірогідність змін щодо контролю ($p<0,05$);

Таблиця 3

Показники структурно-функціональних властивостей еритроцитів у досліджуваних хворих, ($M\pm m$)

Показники	I група (БА) (n=30)	II група (БА+Ож) (n=60)	III група (Ож) (n=30)	Контрольна група - практично здорові особи (n=20)
ІДЕ, %	34,71±0,92*	31,12±0,96 */**/**	34,94±1,24*	41,67±2
ВВЕС, %	1,45±0,03*	1,58±0,03 */**/**	1,44±0,04*	1,32±0,04
ET-1, фмоль/мл	1,26±0,07*	1,66±0,09 */**/**	0,98±0,08*	0,38±0,06

Примітка. * зміни достовірні порівняно з показниками у ПЗО ($p<0,05$);

** зміни достовірні порівняно з показниками хворих на БА ($p<0,05$);

*** зміни достовірні порівняно з показниками хворих на Ож ($p<0,05$).

в'язкість еритроцитарної суспензії при зростанні індексу деформабельності еритроцитів (на 22%). Після лікування виявлено достовірне зниження усіх показників: МДА плазми - на 30,2%, МДА еритроцитів - на 28,2%, відповідно ($p < 0,05$). Щодо АОС - тут відмічено тенденцію до покращення показників глутатионової системи: ГВ - на 15,6 %, ГТ - на 15,1%, ГП - на 17,3%, відповідно ($p < 0,05$).

Відмічалось покращення якості життя хворих (загальної якості життя на 20%, фізичного компоненту здоров'я на 34%, психічного на 46%) та підвищувалась ступінь контрольованості астми на 15 % за Asthma Control Test.

Висновки

1. Комплексне застосування препарату L - аргініну на тлі базисної терапії у носіїв C/T та T/T генотипу гена STAT6 сприяє покращанню морфофункціонального стану еритроцитів, а також корекції порушень гемокоагуляції та фібринолізу, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, кращого контролю над захворюванням.

2. При лікуванні хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, доцільно включати препарати L - аргініну до комплексної терапії в зв'язку з позитивним впливом на самопочуття хворих, швидшим усуненням проявів обструкції, досягненням та подовженням тривалості клініко-спірографічної ремісії, покращенням якості життя.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою є вивчення віддалених результатів комплексного лікування хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, з урахуванням поліморфізму генів, із застосуванням препаратів L - аргініну.

Список літератури:

1. Barnes P J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3):636-645.
2. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (1):8-21.
3. Godava M. STAT6 - polymorphisms, haplotypes and epistasis in relation to atopy and asthma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157(2):172-180.
4. Juel CT, Ulrik CS. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respir Care.* 2013;58 (5):867-873.
5. Melen E, Granel R, Kogevinas M, Mancuso P. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (4): 463-474.
6. Pereira ED, Cavalcante AG, Pereira EN, Holanda MA. Asthma control and quality of life in patients with moderate or sever. *Bras Pneumol.* 2011;37: 705-711.

Інформація про автора:

Мельник О. Б. - аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Мельник Е. Б. - аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВГУЗ України "Буковинський державний медичний університет", г.Черновцы

Melnik E. B. - Post-graduate student of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of the VGUZ of Ukraine "Bukovina State Medical University", Chernivtsi city

7. Vos T, Barber RM, Bell B. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2015; 386: 743-800.

8. Фомина ДС, Горячкина ЛА, Алексеева ЮГ. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей. *Пульмонология.* 2014; 6: 94-100.

9. Победенная ГП, Яйцева СВ. К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение. *Астма та алергія.* 2014; 2: 54-61

10. Ревякина ВА. Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология.* 2014; 1: 83 - 87.

11. Севостьянова ИВ., Воронина ЛП. Дисфункция сосудистого эндотелия и коморбидные состояния при бронхиальной астме. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014; 2(144): 17 - 20.

References:

1. Barnes P J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3):636-645.
2. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (1):8-21.
3. Godava M. STAT6 - polymorphisms, haplotypes and epistasis in relation to atopy and asthma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157(2):172-180.
4. Juel CT, Ulrik CS. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respir Care.* 2013;58 (5):867-873.
5. Melen E, Granel R, Kogevinas M, Mancuso P. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (4): 463-474.
6. Pereira ED, Cavalcante AG, Pereira EN, Holanda MA. Asthma control and quality of life in patients with moderate or sever. *Bras Pneumol.* 2011;37: 705-711.
7. Vos T, Barber RM, Bell B. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2015; 386: 743-800.
8. Fomina DS, Gorjachkina LA, Alekseeva JuG. Bronhial'naja astma i ozhirenie: poisk terapevticheskikh modelej [Bronchial asthma and obesity: finding therapeutic models]. *Pul'monologija.* 2014; 6: 94-100 (in Russian).
9. Pobedennaja GP, Jajceva SV. K voprosu o komorbidnoj patologii: bronhial'naja astma i ozhirenie [To the question of comorbid pathology: bronchial asthma and obesity]. *Astma ta alergija.* 2014; 2: 54-61 (in Russian).
10. Revjakina VA. Sovremennye podhody k terapii bol'nyh bronhial'noj astmoj [Modern approaches to the therapy of patients with bronchial asthma]. *Prakticheskaja pul'monologija.* 2014; 1: 83 - 87 (in Russian).
11. Sevost'janova IV., Voronina LP. Disfunkcija sosudistogo jendotelija i komorbidnye sostojanija pri bronhial'noj astme [Vascular endothelial dysfunction and comorbid conditions in bronchial asthma]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2014; 2(144): 17 - 20 (in Russian).

Стаття надійшла до редакції 10.08.2017

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

© Мельник О.Б., 2017

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)