

УДК 612.017.1(616.248+616-056.52)

СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

М.В.Антонюк, У.В.Царева, Т.И.Виткина, К.К.Ходосова

*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания –
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценка состояния иммунного статуса по показателям клеточного и фагоцитарного звеньев у больных бронхиальной астмой (БА) и ожирением. Обследовано 60 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения. Ожирение диагностировали с использованием индекса Кетле, коэффициента централизации жировоголожения. Первую группу составили больные БА с нормальной массой тела (n=20), вторую группу – больные БА с избыточной массой тела (n=21), третью группу – больные БА с ожирением I-II степени (n=19). Группа контроля – 26 здоровых добровольцев. Фенотипирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к поверхностным антигенам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов, фагоцитарный резерв, фагоцитарное число, резерв фагоцитарного числа. О метаболической активности нейтрофилов судили по восстановлению нитросинего тетразолия, резерву нитро-синего тетразолия, индексу активации нейтрофилов и его резерву.

В результате исследования в группе больных БА и ожирением установлено увеличение уровня лимфоцитов на 23%, CD3⁺ – на 13%, CD22⁺ – на 26% по сравнению с больными БА, имеющими нормальную массу тела (p<0,05). При анализе фагоцитарной активности нейтрофилов во всех группах больных БА установлено значительное повышение метаболической активности нейтрофилов и индекса активации нейтрофилов в сравнении со здоровыми лицами. При этом резерв кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов у больных БА с избыточной массой тела и ожирением был снижен. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня CD3⁺ (r=0,56; p<0,01) и CD4⁺ (r=0,46; p<0,01) от объема талии, бедер и коэффициента централизации жировоголожения. Сильная прямая связь выявлена между CD22⁺ и коэффициентом централизации жировоголожения (r=0,8; p<0,01). Проведенные исследования показали, что сочетанное течение БА и ожирения сопровождается увеличением системного воспаления, о чем свидетельствует относительное повышение лимфоцитов, их Т- и В-клеточного звена, параметров окислительного метаболизма нейтрофилов и снижение резервных возможностей фагоцитоза.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, иммунитет.

SUMMARY

STATE OF THE IMMUNE STATUS IN PATIENTS
WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITYM.V.Antonyuk, U.V.Tsareva,
T.I.Vitkina, K.K.Khodosova

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of
Physiology and Pathology of Respiration –
Research Institute of Medical Climatology and
Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str.,
Vladivostok, 690105, Russian Federation*

The aim of the research is to assess the immune status in terms of cellular and phagocytic links in patients with bronchial asthma (BA) and obesity. 60 patients with mild and moderate controlled BA were examined. The obesity was diagnosed with the use of Quetelet index, and the coefficient of fat deposition centralization. The first group included the patients with the normal weight of the body (n=20), the second group consisted of patients who are overweight (n=21), the third group was made of patients with the obesity of I–II degree (n=19). 26 healthy volunteers formed the control group. Phenotyping of lymphocytes was made with the help of monoclonal antibodies to cell surface antibodies CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺. Phagocytic activity of neutrophils, phagocytic reserve, phagocytic number, and the reserve of the phagocytic number were identified. The metabolic activity of neutrophils was judged about by the regeneration of nitroblue tetrazolium, the reserve of nitroblue tetrazolium, the index of neutrophils activation and its reserve.

In the group of BA obese patients there was found a significant increase of lymphocytes level by 23%, of CD3⁺ by 13%, of CD22⁺ by 26% in comparison with BA patients with the normal body weight (p<0.05). Analyzing phagocytic activity of neutrophils, significant growth of metabolic activity of neutrophils and the index of neutrophils activation was found out in all the groups of BA patients in comparison with healthy patients. At the same time the reserve of oxygen-dependent metabolism of neutrophils in BA overweight patients and obese patients was low. The correlation analysis showed the direct dependence of CD3⁺ (r=0.56; p<0.01) and CD4⁺ (r=0.46; p<0.01) levels on the waist size and thighs size and the coefficient of fat deposition centralization. The strong correlation was found out between CD22⁺ and the coefficient of fat deposition centralization (r=0.8; p<0.01). These investigations showed that the combination of BA and obesity is followed by the increase of the system inflammation, which is proved by the increased number of leucocytes, their T-

and B-cellular links, the parameters of oxidative metabolism of neutrophils and the decrease of the reserve possibilities of phagocytosis.

Key words: asthma, obesity, immunity.

Проблема интерферирующих синтропий, при которых одно заболевание возникает на фоне другого и утяжеляет его течение, актуальна и малоизучена. К широко распространенным и социально значимым синтропиям относятся бронхиальная астма (БА) и ожирение. По данным эпидемиологических исследований, БА болеют от 3 до 12% трудоспособного населения [1]. Во всем мире отмечается постоянный рост заболеваемости, инвалидности и смертности от БА. Около 2 млрд жителей планеты имеют избыточную массу тела (ИМТ), из них 400 млн – ожирение. В некоторых исследованиях отмечено, что астма у больных ожирением характеризуется более тяжелым течением и сниженным ответом на традиционную терапию [10, 14]. Частота обострений и осложнений БА у пациентов с ожирением в 5 раз выше, чем у больных с нормальной массой тела. В рекомендациях GINA (2011) ожирение рассматривается как фактор, влияющий на развитие и тяжесть клинических проявлений БА [1]. Ряд авторов предлагают выделить сочетание БА и ожирения в особый фенотип астмы [3, 4, 13].

Проблема взаимосвязи БА и ожирения относится к междисциплинарной. Оба патологических процесса имеют хроническое течение и являются многофакторными по своей природе. Патофизиологические механизмы взаимосвязи между БА и ожирением полностью не установлены. Предполагается, что формирование такой синтропии может быть опосредовано повышением активности системного воспаления, нарушениями иммунной системы [5, 8, 9, 12]. В литературе накоплено достаточное количество публикаций о состоянии иммунной системы больных астмой. Данные об изменении состояния клеточного звена иммунитета при БА и ожирении неоднозначны. В некоторых работах установлена супрессия субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺) и увеличение количества В-лимфоцитов [7]. В ряде исследований показано повышение Т-лимфоцитов, которые находятся в центре поздней фазы аллергического воспаления и определяют характер и степень участия других клеток в аллергическом ответе [2]. Отмечено, что особенностью больных БА в сочетании с ожирением является увеличение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов [6]. Некоторые авторы указывают на снижение фагоцитарной активности при повышении общего холестерина и липопротеидов низкой плотности у больных БА и ожирением [2, 9]. Имеются сведения, что у пациентов с ожирением астма протекает преимущественно с нейтрофильным характером местного воспаления [6, 15]. Несмотря на то, что в последние годы получены данные, значительно расширяющие представления о патогенетических механизмах БА, сохраняют актуальность исследования особенностей состояния иммунной системы при БА в сочетании с ожирением.

Цель настоящего исследования – оценить состояние

иммунного статуса по показателям клеточного и фагоцитарного звеньев у больных БА и ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследовании на условии письменного информированного согласия участвовали 60 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения. Из них 18 мужчин и 42 женщины в возрасте от 20 до 54 лет (средний возраст 37,0±1,8 года). Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2011).

Среди обследованных больных ИМТ имел 21 пациент, ожирение I-II степени – 19 больных. Для определения степени ожирения применяли индекс Кетле ($ИК = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$). О выраженности централизации жиросложения судили по коэффициенту (КЦЖ), равному отношению окружности талии (ОТ) к обхвату бедер (ОБ).

Критериями исключения являлась БА тяжелого неконтролируемого течения, ожирение III и IV степени, вторичное ожирение, сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

С учетом ИК были сформированы 3 группы: 1 группу (сравнения) составили больные БА с нормальной массой тела (ИК 18-25; n=20), 2 группу наблюдения – больные БА с избыточной массой тела (ИК 26-29,9; n=21), 3 группу наблюдения – больные БА с ожирением I-II степени (ИК 30-40; n=19). Группу контроля составили 26 человек без патологии органов дыхания, имеющие нормальную массу тела. Группы были сопоставимы по половым и-возрастным признакам.

Клинико-лабораторное обследование проводили в соответствии со стандартами обследования терапевтической патологии. Для оценки контроля над астмой использовали *Asthma Control Test* (АСТ). Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате Master Screen Body (CareFusion, Германия). Оценивали форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и соотношение этих параметров ОФВ₁/ФЖЕЛ. Для исследования обратимости обструкции использовали пробу с ингаляционным бронходилататором салбутамолом 400 мкг.

Фенотипирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к поверхностным антигенам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺. Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺), определяющий направленность иммунологического процесса «активация-супрессия». Для оценки состояния неспецифической резистентности организма исследовали функциональные возможности нейтрофилов: фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный резерв (ФР), фагоцитарное число (ФЧ) и резерв фагоцитарного числа (ФЧР) по методу Д.Н.Маянского и соавт. Изучение метаболической активности нейтрофилов проводили с помощью восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), определения резерва теста НСТ (НСТР), индекса активации нейтрофилов (ИАН), резерва ИАН (ИАНР) по методу Park в модификации

Е.В.Шмелева.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием прикладных программ Statistika 6.1, проверку нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. При межгрупповом сравнении данных использовали поправку Бонферрони. Корреляционные связи определяли с помощью метода Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Средние значения ИК у пациентов 2 и 3 групп существенно отличались от аналогичного показателя в 1 и контрольной группах (p<0,05). У больных с ожирением показатель КЦЖ свидетельствовал об абдоминальном типе ожирения. Результаты АСТ указывали, что у боль-

ных БА с ожирением (3 группа) уровень контроля над астмой был ниже, чем у больных БА с нормальной (1 группа) и избыточной (2 группа) массой тела. У пациентов с ИМТ и ожирением изменение показателей функции внешнего дыхания было более выражено по сравнению с больными БА, имеющими нормальную массу тела.

Так, снижение ФЖЕЛ у больных БА и ожирением (3 группа) по сравнению с контролем составило 25% (p<0,05), у больных, имевших ИМТ (2 группа) – 18% (p<0,05), тогда как у больных 1 группы этот показатель был снижен на 13% (p<0,05). Значение показателя МОС₇₅, отражающего проходимость мелких бронхов, было снижено в 3 группе на 34% (p<0,05), во 2 группе – на 29% (p<0,05). У больных 1 группы снижение этого показателя относительно контрольных значений было статистически незначимо.

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов (M±m)

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
Рост, см	170,0±3,6	172,7±7,5	170,0±8,9	168,6±7,3
Вес, кг	75,0±13,3	68,0±9,3	78,2±9,2	93,7±12,5
ИК, кг/м ²	24,4±0,5	22,5±2,1	27,4±1,1 [#]	32,9±2,7 ^{##}
ОТ, см	86,7±3,4	74,0±6,1	94,6±7,9	107,4±13,4
ОБ, см	97,7±3,3	92,0±3,1	104,0±6,5	116,4±13,8
КЦЖ	0,82±0,1	0,80±0,1	0,91±0,1 [#]	0,92±0,1 [#]
ФЖЕЛ, л	3,95±0,2	3,47±0,2 [*]	3,24±0,3 [*]	2,97±0,3 [*]
ОФВ ₁ , л	3,19±0,1	3,16±0,2	2,98±0,2	2,80±0,2
МОС ₇₅ , л/сек	5,92±0,3	4,85±0,3	4,20±0,3 [*]	3,91±0,3 [*]
МОС ₅₀ , л/сек	3,77±0,2	3,27±0,2	3,27±0,2	3,23±0,2
МОС ₂₅ , л/сек	1,23±0,1	1,21±0,1	1,20±0,1	1,20±0,1
АСТ, баллы	-	22,8±2,4	20,4±1,9	19,1±0,9

*Примечание:** – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля (p<0,05); # – p<0,05, ## – p<0,01 – уровень статистически значимых отличий по сравнению с 1 группой

При анализе показателей клеточного иммунитета у больных БА, имеющих нормальную массу тела (1 группа) уровень лимфоцитов был ниже контрольных значений на 15% (p<0,05). Установлено также снижение популяции Т-лимфоцитов на 21% (p<0,01), Т-хелперов на 14% (p<0,01) и повышение популяции В-лимфоцитов на 32% (p<0,002) по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Аналогичные изменения были характерны и для больных БА 2 группы.

В группе больных БА и ожирением (3 группа) изменений данных параметров относительно контрольных значений не выявлено. При сравнении с группой больных БА, имевших нормальную массу тела, установлено увеличение уровня лимфоцитов на 23% (p<0,05) и CD3⁺ на 13% (p<0,05). Отмечена тенденция повышения уровня CD4⁺ относительно 1 группы. Такое увеличение Т-хелперов может способствовать синтезу провоспалительных цитокинов [5]. Прослежи-

вается также тенденция увеличения маркеров CD8⁺ у больных БА и ожирением. При этом иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) принимает наименьшее значение у больных 2 группы (p<0,01).

Полученные нами данные согласуются с результатами работы В.П.Царева [11], где показано, что популяция Т-лимфоцитов у больных с ожирением увеличивается, регулируя количество вовлекаемых эффекторных клеток, степень их участия в аллергическом воспалительном процессе, и играет одну из основных ролей в обратимой обструкции бронхов. Представленные результаты соотносятся с данными о том, что избыточный уровень висцерального жира способствует антигенной стимуляции Т-клеточных рецепторов и приводит к увеличению продукции компонентов, которые непосредственно связаны с аллергическим воспалением [4].

Значимого отличия по группам уровня CD16⁺ –

нормальных киллеров, между сравниваемыми группами не выявлено. Средний уровень CD22+ во всех трех группах больных БА существенно превышал контрольный, соответственно, на 16, 28 и 46% (p<0,01). При этом у больных БА с ожирением (3 группа) его значения на 26% были выше, чем у больных БА с нор-

мальной массой тела (p<0,05). Значительное увеличение В-лимфоцитов свидетельствует об аллергическом характере воспаления дыхательных путей у больных БА, которое усугубляется на фоне ожирения, что подтверждается данными и других авторов [13, 14].

Таблица 2

Показатели иммунного статуса больных БА с различной массой тела

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
Лимфоциты %	34,9±0,9	29,8±2,4*	30,2±2,6*	36,7±2,5#
Лимфоциты, тыс.	1804,8±75,9	1573,0±122,7	1683,2±66,0	1926,4±87,9#
CD3+, %	63,8±2,0	50,7±2,3**	51,5±3,7**	57,2±3,2#
CD3+, тыс.	1175,5±54,0	799,5±81,7**	824,5±75,5**	1038,1±78,8
CD4+, %	39,8±1,2	34,2±2,1**	28,7±1,9***	35,4±2,9
CD4+, тыс.	728,6±31,4	553,6±73,0**	428,4±54,9***	665,5±82,3
CD8+, %	23,5±1,0	22,6±1,1	21,7±1,9	22,7±1,5
CD8+, тыс.	421,1±21,7	347,7±28,1	372,3±47,1	440,3±72,2
CD4/CD8	1,86±0,09	1,6±0,17	1,4±0,08**	1,76±0,26
CD16+, %	15,2±0,9	14,2±0,7	15,6±1,0	15,2±1,2
CD22+, %	14,0±1,2	16,3±1,3**	18,0±1,2**	20,5±2,1***#
CD22+, тыс.	252,2±27,1	295,8±42,1**	325,5±36,7**	333,0±22,7***#
Фагоцитоз, %	65,2±1,1	64,3±1,3	65,9±1,7	66,4±2,0
ФР, у.е.	1,2±0,01	1,2±0,02	1,3±0,02*	1,2±0,02
ФЧ, у.е.	5,3±1,0	4,2±0,1	3,7±0,19*	4,5±1,14
ФЧР, у.е.	1,27±0,01	1,3±0,02	1,3±0,03	1,3±0,02
1 ст. фагоц., %	9,5±0,50	8,4±0,80	8,8±0,76	8,8±0,90
2 ст. фагоц., %	21,2±1,20	21,4±1,67	22,5±1,88	22,4±1,30
3 ст. фагоц., %	41,6±1,10	45,1±1,90	44,5±2,28	43,8±1,30
4 ст. фагоц., %	27,9±1,50	23,6±2,90	24,1±2,30	24,9±1,60
НСТ, у.е.	16,3±0,60	24,9±1,29***	27,2±1,76***	26,9±1,40***
НСТР, у.е.	1,7±0,05	1,6±0,06	1,4±0,07*	1,5±0,06*
ИАН, у. е.	0,2±0,01	0,35±0,02***	0,37±0,02***	0,34±0,02***
ИАНР, у.е.	1,7±0,05	1,48±0,16	1,64±0,10	1,56±0,06

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,002 – уровень статистически значимых отличий по сравнению с группой контроля; # – статистически значимые отличия по сравнению с 1 группой (p<0,05).

Таким образом, для больных БА и ожирением характерно повышение показателей клеточного иммунитета. Причем повышается как Т-клеточный компонент, супрессированный у больных БА с нормальной массой тела, так и В-клеточный, который у больных БА с нормальным весом активизируется. Это объясняет значительное повышение общего количества лимфоцитов у больных БА и ожирением, отмеченное и другими исследователями [2, 6].

При изучении параметров фагоцитарного звена

установлено повышение ФР на 8% и снижение ФЧ на 30% (p<0,05) у больных с ИМТ (2 группа). Анализ метаболической активности нейтрофилов показал значительное увеличение НСТ во всех группах БА по сравнению с контролем (52,7%, 66,8%, 65,3%). При этом уровень резерва НСТ, напротив, снижался у больных с ИМТ на 17,6%, у больных с ожирением на 11,7% (p<0,05). Значительно повышенными относительно контроля оказались значения ИАН у всех больных БА, независимо от массы тела. Анализируя показатели фа-

гоцитоза, можно констатировать увеличение параметров окислительного метаболизма нейтрофилов и снижение резервных возможностей этого процесса при БА с ИМТ и ожирением.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня популяции Т-лимфоцитов ($r=0,56$; $p<0,01$) и субпопуляции Т-хелперов ($r=0,46$; $p<0,01$) от параметров ОТ, ОБ, КЦЖ. Сильная прямая связь выявлена между $CD22^+$ и КЦЖ ($r=0,80$; $p<0,01$). Выявленные корреляционные зависимости свидетельствуют, что централизация жиросложения способствует стимуляции Т-звена клеточного иммунитета, увеличению количества В-лимфоцитов, что может обуславливать активацию гуморального звена иммунной системы.

Заключение

Проведенные исследования показали, что у больных БА, имеющих избыточную массу тела и ожирение, иммунологический статус характеризуется относительным повышением лимфоцитов, их Т- и В-клеточного звена. На фоне ИМТ и ожирения у больных БА происходит значительное увеличение параметров окислительного метаболизма нейтрофилов и снижение резервных возможностей кислород-зависимого фагоцитоза. Выявленные изменения иммунного статуса свидетельствуют о большей выраженности системного воспаления у больных БА с ИМТ и ожирением. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения типа иммунного реагирования, влияющего на клиническое течение БА. Выявление особенностей иммунопатологических реакций у больных БА и ожирением позволит оптимизировать методы лечебного контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. / под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
2. Минеев В.Н., Лалаева Т.М. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины // *Врач*. 2011. №4. С.53–56.
3. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В.Н.Минеев [и др.] // *Пульмонология*. 2012. №2. С.102–107.
4. Перцева Т.А., Нудьга Н.П. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? // *Украинский пульмонологич. журн*. 2011. №1. С. 61–64.
5. Приступа Л.Н., Фадеева А.А. Механизмы взаимосвязи бронхиальной астмы и ожирения // *Пульмонология*. 2012. №3. С. 97–103.
6. Влияние наличия метаболического синдрома на клиническое течение бронхиальной астмы / М.С.Сысоева [и др.] // *Рос. медико-биол. вестник им. акад. И.П.Павлова*. 2012. № 4. С.102–106.
7. Титов Л.П. Молекулярные механизмы активации Т- и В-лимфоцитов // *Современные проблемы инфекционной патологии человека (вирусология, микробиология, иммунология, эпидемиология и клиника): мат. науч.-практ. конф.* Минск, 2001.С.287–317.

8. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Бронхиальная астма: иммунитет, гемостаз, лечение. Пермь: Звезда, 2001. 220 с.

9. Хаитов Р. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. 224 с.

10. Царев В.П., Антонович Ж.В. Роль нарушений обмена липидов в патогенезе бронхиальной астмы // *Медицинский журнал*. 2007. №3. С.24–26.

11. Царев В.П. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела // *Имунопатол., аллергол., инфектол*. 2002. №2. С.95–105.

12. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? // *Практическая медицина*. 2011. Т.54, № 6. С.65–71.

13. Яшина Л.А., Ищук С.Г. Бронхиальная астма у больных с ожирением – особый фенотип заболевания // *Астма та алергія*. 2011. №4. С. 46–49.

14. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. Vol.175, №7. P.661–666.

15. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2007. Vol.13, №. P.56–62.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2011. *Available at: www.ginasthma.org*.
2. Mineev V.N., Lalaeva T.M. *Vrach* 2011; 4:53–56.
3. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasilyeva T.S., Trofimov V.I. *Pul'monologiya*. 2012; 2:102–107.
4. Pertseva T.A., Nudga N.P. *Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal* 2011; 1:61–64.
5. Pristupa L.N., Fadeeva A.A. *Pul'monologiya* 2012; 3: 97–103.
6. Sysoeva M.S., Solov'ova A.V., Nikiforov A.A., Rakita D.R. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2012; 4:102–106.
7. Titov L.P. *Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka* (Proceedings of the Conference «Current problems in human infectious pathology»). Minsk; 2001:287–317.
8. Tuev A.V., Mishlanov V.Y. *Bronkhial'naya astma: иммунитет, gemostaz, lechenie* [Asthma: immunity, hemostasis, treatment]. Perm': Zvezda; 2001.
9. Khaitov R. *Fiziologiya immunoynoy sistemy* [Physiology of the immune system]. Moscow: VINITI; 2001.
10. Tsarev V.P., Antonovich J.V. *Meditinskiy zhurnal* 2007; 3:24–26.
11. Tsarev V.P. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2002; 2:95–105.
12. Tsibulkin V.N., Tsibulkin N.A. *Prakticheskaya meditsina* 2011; 6: 65–71.
13. Yashin L.A., Ischuk S.G. *Astma ta alerhiya* 2011; 4:46–49.
14. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epi-

demiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(7):661–666.

15. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13(1):56–62.

Поступила 24.11.2014

Контактная информация

*Марина Владимировна Антоныук,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения,
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.*

E-mail: vfdnz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

*Marina V. Antonyuk,
MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Rehabilitation Treatment,
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,
73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.*

E-mail: vfdnz@mail.ru