

УДК 616.248-06:616-056.52-053.7]616-008.853.2

DOI: 10.12737/article\_5c88b4c63347f0.49183193

**ОСОБЕННОСТИ АПОПТОЗА, ОБРАЗОВАНИЯ МЕМБРАН-ВЫСВОБОЖДЕННЫХ МИКРОЧАСТИЦ И ВЫРАБОТКИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ СИНТРОПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА****И.А.Соловьева<sup>1,2</sup>, И.В.Демко<sup>1,2</sup>, Е.А.Собко<sup>1,2</sup>, Н.А.Малиновская<sup>1</sup>, А.Ю.Крапошина<sup>1,2</sup>, Н.В.Гордеева<sup>1,2</sup>, Д.А.Аникин<sup>1</sup>, Д.А.Аникина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1  
<sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

**РЕЗЮМЕ**

Было обследовано 224 человека. Всем проводилась оценка наличия избыточного веса и определение степени ожирения, клинико-функциональное обследование, выполнялось определение цитокинов, адипокинов, выделение лимфоцитов в периферической крови. Количество апоптотических клеток оценивалось в соответствии со стандартным протоколом, дополнительно подсчитывали число мембран-высвобожденных микрочастиц (МВМ). Целью исследования стало изучение особенностей апоптоза, образования МВМ и выработки цитокинов при повреждении лимфоцитов у больных бронхиальной астмой (БА) молодого возраста в зависимости от индекса массы тела. Было выявлено, что при синтропии БА и ожирения даже в молодом возрасте чаще встречаются больные со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, кроме того, выраженность бронхообструктивного синдрома в данной группе была более значима с тенденцией к снижению показателей  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . При сочетании ожирения и БА в периферической крови был выявлен дисбаланс адипокинов и цитокинов, характеризующийся выраженным повышением уровней провоспалительных лептина, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также снижением потенциального регулятора массы тела ИЛ-15, с одновременно низким уровнем противовоспалительного адипонектина. У пациентов с ожирением процент клеток в апоптозе был значительно ниже, в сравнении с контролем, имеющим ожирение, и больными БА с нормальной массой тела. Число МВМ, как показатель повреждения клеток, значительно увеличивалось в группе больных с ожирением. Вероятно, дисбаланс цитокинов, адипокинов и механизмов программируемой клеточной гибели является возможным патогенетическим фактором при БА и при синтропии астмы и ожирения.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, апоптоз лимфоцитов, цитокины, лептин, адипонектин.

**SUMMARY****FEATURES OF APOPTOSIS, FORMATION OF MEMBRANE-RELEASED MICROPARTICLES AND CYTOKINES PRODUCTION IN CASE OF****LYMPHOCYTE DAMAGE IN SYNTROPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY IN YOUNG PATIENTS****I.A.Soloveva<sup>1,2</sup>, E.A.Sobko<sup>1,2</sup>, I.V.Demko<sup>1,2</sup>, N.A.Malinovskaya<sup>1</sup>, A.Yu.Kraposhina<sup>1,2</sup>, N.V.Gordeeva<sup>1,2</sup>, D.A.Anikin<sup>1</sup>, D.A.Anikina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3a Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

The aim of the research was to study the characteristics of apoptosis, membrane-released microparticles (MRM) formation and cytokines production in case of lymphocyte damage in young patients with bronchial asthma, depending on body mass index. 224 people were examined. In all the patients there was done an assessment of the excessive weight and determination of obesity degree as well as clinical and functional examination; there was performed a determination of cytokines and adipokines; the lymphocytes were separated from the peripheral blood. The number of apoptotic cells was estimated in accordance with the standard protocol; the number of MRM was counted. It was found out that in case of bronchial asthma and obesity syntropy, even at a young age, more often there are patients with moderate and severe clinical course; besides, the severity of bronchial-obstructive syndrome in patients of this group is more significant with the tendency to decrease in  $FEV_1$  and  $FEV_1/FVC$ . In the group of young patients with obesity combined with bronchial asthma in the peripheral blood there was imbalance of both adipokines and cytokines, characterized by evident increase in the levels of pro-inflammatory leptin, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , and the decrease in potential body weight regulator IL-15, and at the same time low levels of anti-inflammatory adiponectin. In patients with obesity, the percentage of cells in apoptosis was significantly lower compared to both those in control with obesity and patients with normal body weight. The number of MRM, as cell damage indicator, significantly increased in the group with obesity. It can be assumed that the imbalance of cytokines, adipokines and mech-

**anisms of programmed cell death is a possible pathogenetic factor in asthma and obesity syntropy.**

*Key words: bronchial asthma, lymphocyte apoptosis, cytokines, leptin, adiponectin.*

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных заболеваний современного общества [9]. БА сокращает среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 лет и женщин на 13,5 лет, является причиной инвалидности в 1,5% от общего числа инвалидов по всем причинам, занимает 1,4% всех госпитализаций [3]. На сегодняшний день в мире установлены данные как о росте заболеваемости БА, так и о значительном распространении ожирения [14]. В настоящее время доказано, что при ожирении повышается риск развития астмы и ухудшается контроль над ней [2, 8].

БА характеризуется формированием в дыхательных путях хронического персистирующего воспаления, в котором принимают участие различные клетки иммунной системы: макрофаги, нейтрофилы, эпителиальные клетки, Т-лимфоциты, различные цитокины и медиаторы, продуцируемые ими [1]. Таким образом, уровень цитокинов может напрямую коррелировать с выраженностью воспалительной реакции, определять тяжесть течения, а также выступать в роли прогностического фактора, что делает его значимым критерием при назначении адекватной базисной противовоспалительной терапии [4].

В настоящее время недостаточно изучен цитокиновый профиль сыворотки крови у больных БА молодого возраста в сочетании с ожирением. Нельзя не отметить, что развитию прогрессирующего воспаления может способствовать длительная персистенция лейкоцитов в тканях бронхов [6, 7]. Наличие в органах-мишенях длительно существующих лимфоцитов может быть обусловлено не только их повышенной миграцией в ткани, но и замедлением элиминации клеток из-за нарушений процессов программируемой гибели [5]. Апоптоз обеспечивает сохранение целостности мембран клеток, снижение их цитотоксической активности с последующим фагоцитозом целых клеток или апоптотических телец без высвобождения медиаторов [10]. В свою очередь, снижение апоптоза приводит к увеличению некроза клеток в очаге воспаления. Некротическая гибель сопровождается выделением провоспалительных медиаторов, обладающих цитотоксическим и гистохимическим действием; увеличением пролиферации и миграции в очаг воспаления новых клеток-эффекторов [1, 11]. Таким образом, апоптоз играет ключевую роль в ограничении повреждения ткани, а воспалительный процесс является результатом дефекта этих механизмов [11, 13].

На сегодняшний день имеются противоречия: взаимоотношение БА и ожирения показано в ряде исследований, другими авторами наличие этих связей подвергается сомнению, что говорит о недостаточной изученности данной проблемы. Более того, в отечественной литературе оригинальные исследования отсутствуют, а имеющиеся данные носят обзорный

характер. Поэтому вопрос выявления особенностей формирования и персистенции воспаления у больных БА в сочетании с ожирением молодого возраста является актуальным.

Цель исследования – изучение особенностей апоптоза и образования мембран-высвобожденных микрочастиц (МВМ) при повреждении лимфоцитов у больных БА молодого возраста в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Задачи: изучить клинические особенности течения БА у лиц молодого возраста в зависимости от ИМТ; оценить уровень цитокинов и адипокинов в периферической крови у лиц молодого возраста при синтропии БА и ожирения; исследовать особенности апоптоза и образования МВМ при повреждении лимфоцитов у лиц молодого возраста при синтропии БА и ожирения.

**Материалы и методы исследования**

Согласно поставленной цели обследовано 224 человека. 164 больных персистирующей аллергической БА различной степени тяжести в возрасте от 18 до 44 лет с длительностью заболевания не менее 12 месяцев были поделены на 2 группы в зависимости от величины ИМТ: в 1 группу (ИМТ=18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) вошел 91 больной, во 2 группе (ИМТ=30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>) наблюдались 73 человека. Кроме того, были сформированы две контрольные группы из 60 практически здоровых респондентов и статистически значимо не отличавшихся от гендерного состава исследуемых групп: 3 группа (контрольная, ИМТ=18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) и 4 группа (контрольная, ИМТ=30-34,9 кг/м<sup>2</sup>. Подробные характеристики групп представлены в таблице.

Критерии включения: наличие диагноза БА согласно определениям GINA (2011) по крайней мере за 1 год до визита 1 планируемого исследования; персистирующая БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения; возраст от 18 до 44 лет включительно; обратимый характер бронхиальной обструкции по данным спирометрии, по крайней мере в течение последних 12 месяцев до визита 1 планируемого исследования; отсутствие обострения, по крайней мере за 3 месяца до планируемого момента 1 визита; возможность правильного использования базисных препаратов; адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя); 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> ≤ ИМТ ≤ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>; отсутствие острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 4 недель; наличие письменного информированного согласия.

Больные, независимо от тяжести течения астмы, при включении в исследование находились в стабильном состоянии, вне обострения заболевания в течение последних двух месяцев, и получали базисную терапию.

Всем пациентам проводилась оценка наличия избыточного веса и определение степени ожирения в соответствии с рекомендациями ВОЗ на основании определения ИМТ и характера распределения жировой ткани – отношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). У всех пациентов с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> от-

мечалось абдоминально-висцеральное ожирение – ОТ/ОБ >0,85 у женщин и >1,0 у мужчин [12]. Проводилось клинико-функциональное обследование, выполнялся забор венозной крови из кубитальной вены для определения цитокинов, адипокинов, выделения лимфоцитов. Количество апоптотических клеток оценивалось методом TUNEL при помощи набора «In situ BrdU-Red DNA Fragmentation (TUNEL) Assay Kit» (Abcam Plc, United Kingdom) в соответствии со стандартным протоколом. Вышеуказанный метод позволяет распознать разрывы нитей ДНК, при этом на 3'-ОН концы с помощью фермента TdT помещаются искусственно созданные нуклеотиды, меченые BrdU-Red. Клеточность оценивали по количеству ядер, окра-

шенных красителем 7-AAD. Микроскопия проводилась с помощью микроскопа Olympus CX41 с видекамерой Olympus DP72, при увеличении ×400, при этом отмечались FITC-позитивные клетки при анализе не менее 30 полей зрения. Вычислялся процент клеток, находящихся в апоптозе. Дополнительно при анализе снимков с конфокального микроскопа с помощью программы ImageJ подсчитывали число MBM в поле зрения. Определение адипокинов и цитокинов в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции по применению фирмы-производителя иммуноферментной тест-системы (ELISA, BioVendor, Czech Republic; Platinum ELISA, eBioscience, USA).

Таблица

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатели		1 группа (n=91)	2 группа (n=73)	3 группа (n=40)	4 группа (n=20)	Уровень значимости
Пол, число обследованных лиц абс. (%)	мужчины	37 (40,7)	23 (31,5)	17 (42,5)	6 (30,0)	$p_{1-2}=0,412$ $p_{1-3}=0,603$ $p_{1-4}=0,658$
	женщины	54 (59,3)	50 (68,5)	23 (57,5)	14 (70,0)	$p_{2-3}=0,892$ $p_{2-4}=0,756$
Возраст, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]		26 [22; 32]	32 [25; 39]	28 [23; 36]	26 [22; 32]	$p_{1-2}=0,069$ $p_{1-3}=0,084$ $p_{1-4}=0,098$ $p_{2-3}=0,078$ $p_{2-4}=0,076$
Давность заболевания, лет, Me [Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]		7 [2; 15]	6 [2; 14]	-	-	$p_{1-2}=0,799$
Степень тяжести БА, число больных абс. (%)	лёгкая	35 (38,5)	7 (9,6)	-	-	$p_{1-2}<0,001$
	средняя	44 (48,4)	44 (60,3)	-	-	$p_{1-2}=0,063$
	тяжёлая	12 (13,1)	22 (30,1)	-	-	$p_{1-2}=0,016$
Отягощенная наследственность по атопии, число больных абс. (%)		64 (68,8)	50 (62,5)	-	-	$p_{1-2}=0,382$

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы StatPlus Professional, сборка 5.9.8.5/Core v.5.9.33 методами непараметрической статистики. Данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], где Me – медиана, [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] – межквартильный размах. Анализ зависимостей между изученными признаками проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна-Уитни. Значимость различий качественных признаков оценивалась при помощи непараметрического критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее для сравнения данных использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивались как статистически значимые при  $p<0,05$ . Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками применялся коэффициент корреляции Спирмена (для оценки силы и направленности связи порядковых признаков и переменных, распределение

которых отличалось от нормального). Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту  $r$  и признавалась статистически значимой при  $p<0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

При синтропии БА и ожирения даже в молодом возрасте и при меньшей длительности заболевания чаще встречаются больные со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания – 88% против 57% в 1 группе ( $p<0,005$ ). В этой же (2 группе) больных выраженность бронхообструктивного синдрома была более значимой, что подтверждается частыми дневными симптомами астмы ( $p=0,05$ ) и высокой потребностью в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА) по сравнению с показателями 1 группы ( $p=0,003$ ).

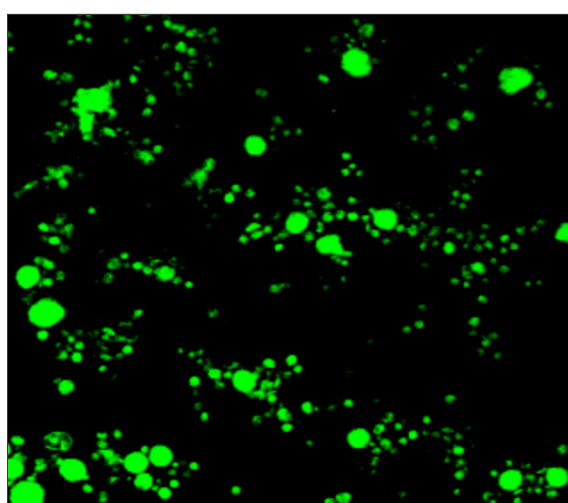
При изучении показателей спирографии не выявлено значимых различий между группами, хотя и наблюдалась тенденция к снижению показателей ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у больных БА с ожирением.

При изучении содержания адипокинов в периферической крови показано, что уровень лептина (23 [19,8; 32] нг/мл) превышал значения контроля (7 [4; 8,9] нг/мл) только во 2 группе ( $p < 0,05$ ). Получены различия в уровне лептина крови, связанные с полом, как у больных БА с нормальным весом, так и в группах с ожирением. Отмечено достоверное снижение уровня адипонектина (21 [19,1; 27] нг/мл) у больных БА с избыточной массой тела по сравнению с пациентами, имеющими нормальный вес (26,5 [18; 32,4] нг/мл;  $p < 0,05$ ). Дисбаланс адипокинов может являться пусковым фактором в развитии воспалительного процесса, что подтверждается положительной корреляционной взаимосвязью между уровнем лептина и содержанием IL-6 в крови ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,002$ ).

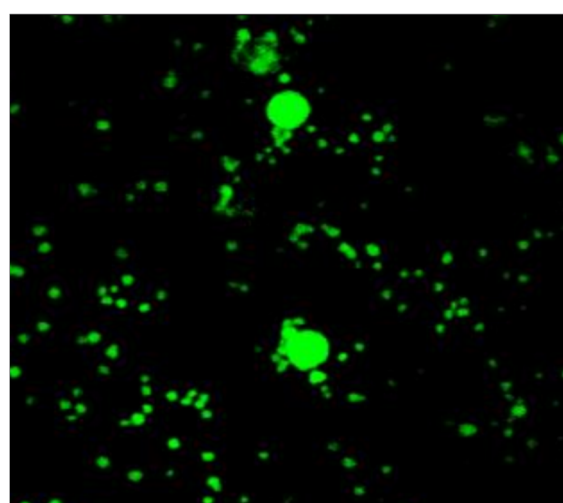
Проведенный анализ цитокинового профиля пока-

зал, что при фенотипе БА и ожирения статистически значимо повышалось содержание (пг/мл) в плазме крови TNF- $\alpha$  (8,3 [6,4; 18,4]), IL-6 (2,6 [1,8; 12]), IL-4 (4,3 [2,5; 7,6]), а также снижалась концентрация IL-15 (19,8 [17,6; 22]), потенциального регулятора массы тела, в сравнении с 1 группой и контролем ( $p < 0,05$ ).

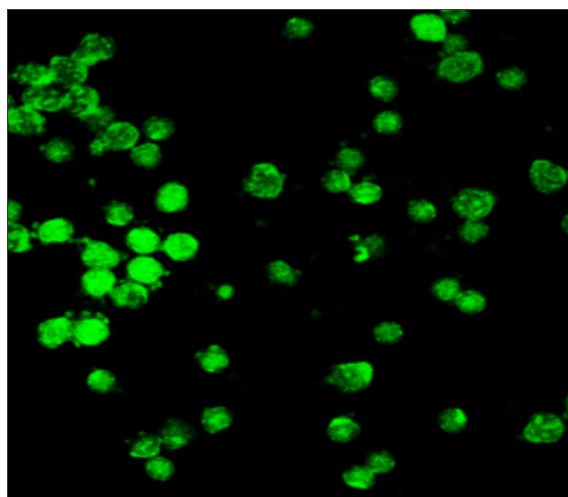
В ходе исследования выявлено, что у больных БА в сочетании с ожирением процент клеток в апоптозе (18,3 [16,4; 22,3]) значимо ( $p = 0,003$ ) уменьшился в сравнении с пациентами с ожирением в контрольной группе (27,1 [22; 35]). У больных БА с нормальной массой тела отмечались подобные изменения: процент клеток в апоптозе (36,9 [25,8; 43,1]) значимо ( $p = 0,05$ ) уменьшился в сравнении с пациентами без ожирения в контрольной группе (37,2 [29,5; 44]) (рис. 1).



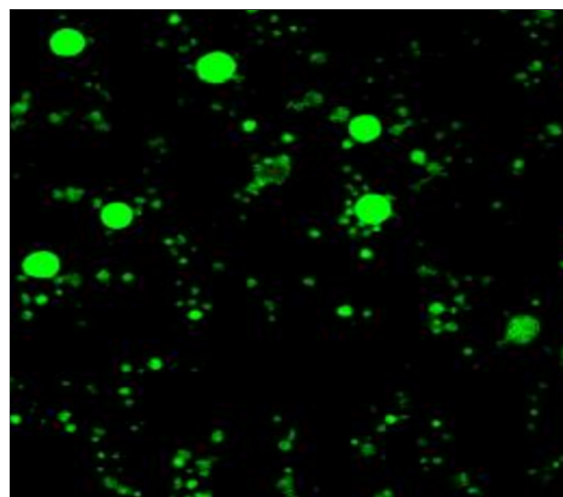
БА (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>)



БА (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>)

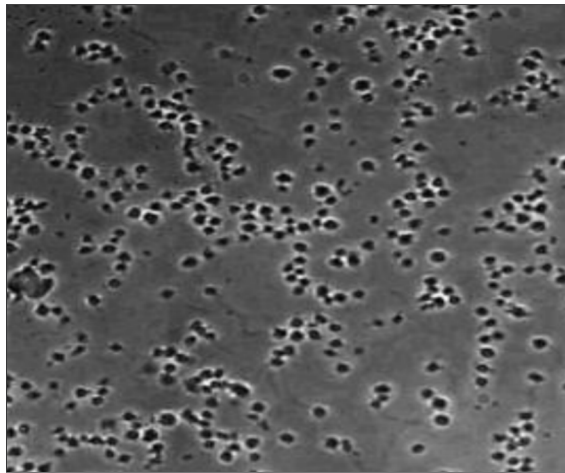


Группа контроля  
(ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>)

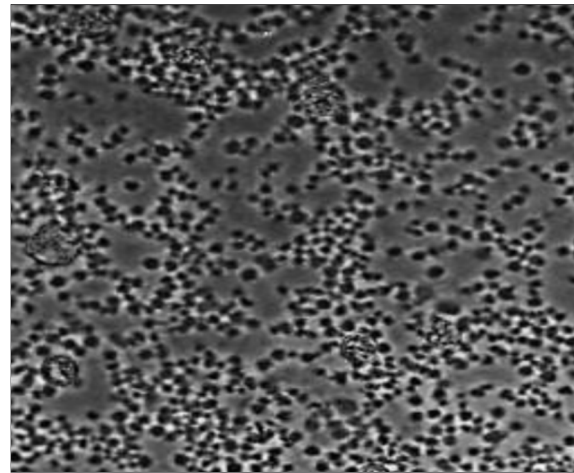


Группа контроля  
(ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>)

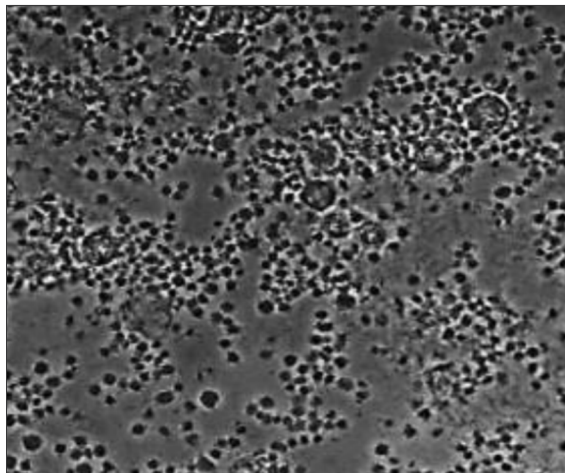
Рис. 1. Примеры клеток в апоптозе у пациентов с БА и без нее.



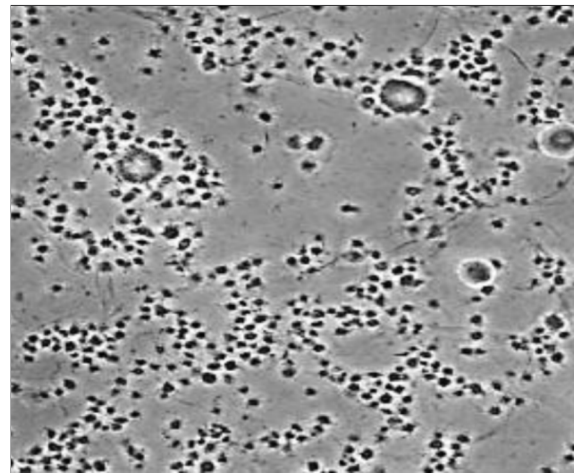
БА (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>)



БА (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>)



Группа контроля  
(ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>)



Группа контроля  
(ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>)

Рис. 2. Примеры МВМ у пациентов с БА и без нее (фазово-контрастная микроскопия).

Установлено, что у больных БА в сочетании с ожирением число МВМ (790,6 [571,6; 1189,2]), как показатель повреждения клеток, значительно ( $p=0,02$ ) увеличивалось в сравнении с пациентами с ожирением в контрольной группе (712,4 [695,2; 855,5]), тогда как у больных БА с нормальной массой тела (611,8 [541,7; 790,3]) число МВМ, напротив, значительно ( $p=0,05$ ) уменьшалось в сравнении с пациентами без ожирения в контрольной группе (792,9 [642,5; 985,1]) (рис. 2).

Результаты корреляционного анализа в группе больных БА с нормальной массой тела показали наличие обратных взаимосвязей между уровнем ИЛ-15, признанным регулятором массы тела, и значениями ИМТ ( $r=-0,5$ ;  $p=0,03$ ) и ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,6$ ;  $p=0,04$ ), а также ИЛ-6 и индексом Генслера ( $r=-0,6$ ;  $p=0,003$ ). Обнаружены сильные прямые взаимосвязи между содержанием ИЛ-4 и числом МВМ ( $r=0,9$ ;  $p=0,02$ ), а также ИЛ-15 и числом клеток в апоптозе ( $r=0,82$ ;  $p=0,04$ ). У пациентов с сочетанием астмы и ожирения была выявлена отрицательная взаимосвязь уровня ИЛ-4 и противовоспалительного адипонектина ( $r=-0,6$ ;  $p=0,01$ ), а также прямая связь между числом МВМ и ОФВ<sub>1</sub> ( $r=0,7$ ;  $p=0,002$ ). Анализ корреляционных взаимосвязей в контрольной группе с нормальной массой тела показал сильные отрицательные связи между уровнем провоспалитель-

ного ИЛ-6 и количеством клеток в апоптозе ( $r=-0,7$ ;  $p=0,02$ ), а также числом МВМ ( $r=-0,87$ ;  $p=0,001$ ), прямую взаимосвязь между содержанием ИЛ-15 и числом клеток в апоптозе ( $r=-0,7$ ;  $p=0,02$ ).

Таким образом, можно предположить, что дисбаланс цитокинов, адипокинов и механизмов программируемой клеточной гибели является возможным патогенетическим фактором при БА и при синтропии астмы и ожирения.

### Выводы

1. При синтропии БА и ожирения у лиц молодого возраста выраженность бронхообструктивного синдрома более значима, что подтверждается частыми дневными симптомами астмы, высокой потребностью в КДБА, снижением показателя ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

2. При синтропии БА и ожирения регистрируется дисбаланс цитокинов в плазме крови – увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-15, TNF- $\alpha$ ) и адипокинов (лептинемия) при снижении уровня адипонектина.

3. Для больных молодого возраста при сочетании БА с ожирением и без него характерно снижение количества клеток в апоптозе. При синтропии астмы и ожирения установлено увеличение количества МВМ при

повреждении лимфоцитов крови, в отличие от снижения числа МВМ у больных БА без ожирения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Иптышев В.М., Буторин Н.Н., Цуканов В.В., Рязанцева Н.В. Роль апоптоза в дисрегуляции локального и системного иммунитета при *Helicobacter pilory*-инфекции // Бюллетень сибирской медицины. 2010. Т.9, №5. С.13–18. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-5-13-18>
2. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма // Лечащий врач. 2014. №4,5.
3. Байдакова Е.В., Унгурияну Т.Н., Бузинов Р.В., Гудков А.Б. Заболеваемость бронхиальной астмой населения Архангельской области // Экология человека. 2011. №12. С.8–13.
4. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., Кулагина В.В., Нагаткина О.В. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2016. №2. С.10–14.
5. Невзорова В.А., Пазыч С.А., Бархатова Д.А., Кудрявцева В.А. Роль процессов клеточной гибели в развитии воспаления при бронхиальной астме // Тихоокеанский медицинский журнал. 2006. №2. С.54–58.
6. Скибо Ю.В., Курмаева Н.Ш. Особенности апоптоза лимфоцитов у больных лёгкой и тяжёлой атопической бронхиальной астмой // Практическая медицина. 2012. №6(61). С.62–68.
7. Устинова Т.И., Медведева Н.Н., Салмина А.Б., Малиновская Н.А. Морфологическая характеристика нейро-глиальных популяций спинного мозга крыс после воздействия табачным дымом // Сибирское медицинское обозрение. 2015. №3. С.38–41
8. Camargo C.A. Jr, Boulet L.P., Sutherland E.R., Busse W.W., Yancey S.W., Emmett A.H., Ortega H.G., Ferro T.J. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast // *J. Asthma*. 2010. Vol.47, №1. P.76–82. doi: 10.3109/02770900903338494
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2014. URL: <http://www.ginasthma.org>
10. Jamieson C.A.M., Yamamoto K.R. Crosstalk pathway for inhibition of glucocorticoid-induced apoptosis by T cell receptor signaling // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2000. Vol.97, №13. P.7319–7324.
11. Pelletier L., Guery J.C. Dihydropyridine receptor blockade in the treatment of asthma // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov*. 2008. Vol.2, №2. P.109–116.
12. Stern J.S., Hirsch J., Blair S.N., Foreyt J.P., Frank A., Kumanyika S.K., Madans J.H., Marlatt G.A., St Jeor S.T., Stunkard A.J. Weighting the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity // *Obes. Res*. 1995. Vol.3, №6. P.591–604.
13. Vignola A.M., Chiappara G., Gagliardo R. Gjo-

markaj M., Merendino A., Siena L., Bousquet J., Bon-signore G. Apoptosis and airway inflammation in asthma // *Apoptosis*. 2000. Vol.5, №5. P.473–485.

14. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet No311. Geneva: WHO, 2013. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

#### REFERENCES

1. Ageyeva Ye.S., Shtygasheva O.V., Iptyshev V.M., Butorin N.N., Tsukanov V.V., Ryazantseva N.V. The role apoptosis in dysregulations of lokal and system immunitet at the *Helicobacter pilory*-infection. *Bulletin of Siberian Medicine* 2010; 9(5):13–18 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-5-13-18>
2. Astafeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. Obesity and bronchial asthma. *Lechashchiy vrach* 2014; 4-5 (Pt 1-2) (in Russian).
3. Baidakova E.V., Unguryanu T.N., Buzinov R.V., Gudkov A.B. Bronchial asthma incidence among Arkhangelsk region population. *Ekologiya cheloveka* 2011; 12:8–13 (in Russian).
4. Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A., Kulagina V.V., Nagatkina O.V. Modern view on immunopathogenesis of asthma. *Russian Allergology Journal* 2016; 2:10–14 (in Russian).
5. Nevzorova V.A., Pazych S.A., Barkhatova D.A., Kudryavtseva V.A. The role of process cell death in course of inflammation under bronchial asthma. *Pacific Medical Journal* 2006; 2:54–58 (in Russian).
6. Skibo Y.V., Kurmaeva N.S. Apoptotic features of lymphocytes in patients with mild and severe atopic bronchial asthma. *Prakticheskaya meditsina* 2012; 6:62–68 (in Russian).
7. Ustinova T.I., Medvedeva N.N., Salmina A.B., Malinowskaya N.A. Morphological characteristics of neuroglial populations of rat spinal cord following tobacco smoke exposure. *Siberian Medical Review* 2015;3:38–41 (in Russian).
8. Camargo C.A. Jr, Boulet L.P., Sutherland E.R., Busse W.W., Yancey S.W., Emmett A.H., Ortega H.G., Ferro T.J. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast. *J. Asthma* 2010; 47(1):76–82. doi: 10.3109/02770900903338494
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2014). Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
10. Jamieson C.A.M., Yamamoto K.R. Crosstalk pathway for inhibition of glucocorticoid-induced apoptosis by T cell receptor signaling. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97(13):7319–7324.
11. Pelletier L., Guery J.C. Dihydropyridine receptor blockade in the treatment of asthma. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov*. 2008; 2(2):109–116.
12. Stern J.S., Hirsch J., Blair S.N., Foreyt J.P., Frank A., Kumanyika S.K., Madans J.H., Marlatt G.A., St Jeor S.T., Stunkard A.J. Weighting the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Ap-

proaches to Prevent and Treat Obesity. *Obes. Res.* 1995; 3(6):591–604.

13. Vignola A.M., Chiappara G., Gagliardo R. Gjomarkaj M., Merendino A., Siena L., Bousquet J., Bon-signore G. Apoptosis and airway inflammation in asthma.

*Apoptosis* 2000; 5(5):473–485.

14. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet No311. Geneva: WHO; 2013. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

*Поступила 04.02.2019*

*Контактная информация*

*Ирина Анатольевна Соловьева,*

*кандидат медицинских наук,*

*доцент кафедры внутренних болезней №2 с курсом последипломного образования,*

*Красноярский государственный медицинский университет,*

*660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.*

*E-mail: solovieva.irina@inbox.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Irina A. Soloveva,*

*MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal Medicine No2,*

*Krasnoyarsk State Medical University,*

*1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation.*

*E-mail: solovieva.irina@inbox.ru*