

*На правах рукописи*

Фалетрова Светлана Васильевна

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

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Урясьев Олег Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

**Овсянников Евгений Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии

**Макарова Екатерина Вадимовна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.060.01, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 2) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

К.Г. Переверзева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В современной медицине проблеме коморбидности уделяется особое внимание. Сочетание ряда заболеваний встречается чаще, чем это можно ожидать при случайной полиморбидной патологии (Оганов Р.Г. и др., 2017; Урясьев О.М. и др., 2020; Fortin M. et al., 2005). Наличие у одного пациента нескольких заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой, модифицирует клиническую картину, обуславливает трудности при постановке диагноза и определении тактики ведения (Беялов Ф.И., 2017; Оганов Р.Г. и др., 2017; Fortin M. et al., 2005).

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – наиболее часто встречающиеся заболевания респираторной системы (Ушакова Д.В. и др., 2018; Chuchalin A.G. et al., 2014). Сочетание БА и ХОБЛ у одного пациента встречается в 20 – 30% случаев среди всех пациентов с хроническими бронхообструктивными заболеваниями (Gibson P. et al., 2015; Hosseini M. et al., 2019; Mekov E. et al., 2021). По данным Всемирной организации здравоохранения в мире более 1,9 миллиарда взрослого населения (почти 13%) имеют избыточный вес. Из них более 650 миллионов страдают ожирением (Obesity and overweight, 2020; Overweight or obese population, 2021). Высокая распространенность БА, ХОБЛ, избыточного веса и ожирения предполагает значительный процент возможного сочетания их у одного пациента. Чрезмерное развитие жировой ткани усугубляет степень тяжести обструктивных заболеваний легких вследствие механических факторов и модификации патологического процесса. Одним из важнейших механизмов патогенеза БА, ХОБЛ и ожирения является системное воспаление, что подтверждается повышенными уровнями интерлейкина 6 (IL–6), интерлейкина 8 (IL–8), фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) в плазме крови (Лобанова Е.Г. и др., 2014; Трушина Е.Ю. и др., 2018; Чичкова Н.В. и др., 2019; Демко И.В. и др., 2020; Турдибеков Х.И. и др. 2020; Павлова А.С. и др., 2022). Уровни провоспалительных цитокинов повышены в плазме крови при изолированном течении БА и ХОБЛ

и их сочетании (Демко И.В. и др., 2020). Доказано модифицирующее влияние жировой ткани на интенсивность системного воспаления у пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА (Драпкина О.М. и др., 2021; Miethe S. et al., 2020). В ряде работ, посвященных изучению патогенетических особенностей БА и ХОБЛ, особое внимание уделяется оценке биомаркеров окислительного стресса (Полунина Е.А. и др., 2016; Муравлева Л.Е. и др., 2023; Nikolova G. et al., 2018; H. Grasemann H. et al., 2021). В качестве маркера окислительного стресса при БА, ХОБЛ, ожирении наиболее интересной представляется оценка уровня окислительно-модифицированных белков (ОМБ), которые образуются в большом количестве и являются химически стабильными субстанциями, по сравнению с продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ), объективно отражают степень окислительного повреждения клеток, связанного с воспалением и гипоксией (Дубинина Е.Е., 2001, 2006; Sies H. et al., 2017). Производным от уровня ОМБ является резервно-адаптационный потенциал окислительной модификации белков (РАП ОМБ), характеризующий интенсивность окислительного повреждения (Фомина М.А. и др., 2014, 2018). Окислительный стресс в организме поддерживает системную воспалительную реакцию, провоспалительные цитокины стимулируют генерацию активных форм кислорода (АФК) в клетках. Причинно-следственная связь между воспалением и продукцией АФК позволяет предположить, что уровень ОМБ может отражать интенсивность воспалительного процесса (Амелина И.П. и др., 2019; Демко И.В. и др., 2020; Морозов А.М. и др., 2022). В опубликованных работах не оценивались уровни S ОМБ (спонтанно окислительно-модифицированные белки) и РАП ОМБ, не проводился анализ взаимосвязи уровня маркеров окислительного стресса и системного воспаления у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $<25$  кг/м<sup>2</sup> при обострении, что определяет актуальность нашего исследования.

### **Цель исследования**

Оценить уровни маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ), системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и исследовать их взаимосвязь у

пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $<25$  кг/м<sup>2</sup> при неинфекционном обострении.

### **Задачи исследования**

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

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

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

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

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые проведена оценка уровней S ОМБ, РАП ОМБ в плазме венозной крови у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $<25$  кг/м<sup>2</sup> при неинфекционном обострении.

2. Впервые проведен сравнительный анализ взаимосвязи маркеров системного воспаления (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) и маркеров окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $<25$  кг/м<sup>2</sup> при неинфекционном обострении.

3. Впервые показатель S ОМБ рекомендован в качестве маркера неинфекционного обострения БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ.

4. Впервые проведена комплексная оценка показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), уровней IL-8, РАП ОМБ у пациентов с ХОБЛ и предложен способ прогнозирования частых обострений ХОБЛ (патент № 2023111209/14(023955)).

5. Создана программа для ЭВМ «Программа прогнозирования частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024613193).

### **Теоретическая значимость работы**

Анализ уровней маркеров системного воспаления, окислительного стресса при БА, ХОБЛ и их сочетании позволяет расширить существующие представления об особенностях процессов окислительного повреждения и системного воспаления, о влиянии избыточной массы тела на интенсивность системного воспаления и окислительного стресса у данной категории пациентов. Результаты исследования могут послужить теоретической основой для дальнейшего изучения патогенетических особенностей сочетания БА, ХОБЛ и ожирения.

### **Практическая значимость работы**

Уровень S OMB у пациентов с БА, ХОБЛ и их сочетанием может служить критерием объективизации системного воспаления. Оценка значений IL-8, РАП OMB, OFV<sub>1</sub> может быть использована для прогнозирования частых обострений у пациентов с ХОБЛ. Программное обеспечение для оценки значений IL-8, РАП OMB, OFV<sub>1</sub> рекомендовано для прогнозирования частых обострений ХОБЛ

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

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

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

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

воспаления у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $<25$  кг/м<sup>2</sup> в период неинфекционного обострения коррелирует с интенсивностью окислительного стресса.

4. Комплексная оценка значения  $ОФВ_1$ , уровня РАП и IL-8 в плазме крови позволяет прогнозировать частые обострения у пациентов с ХОБЛ.

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

Диссертация соответствует п. 2. паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований».

#### **Внедрение результатов в практику**

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

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования основывается на достаточном количестве наблюдений, строгом соблюдении методик исследования, обработке результатов исследования с помощью современных статистических методов. Основные результаты работы доложены на IV Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Рязань, 2018); 64-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Рязань, 2019); ERS International Congress (Virtual) (Vena, 2020); Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (Рязань, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Избранные вопросы внутренних болезней» (Рязань, 2021); XI

Международном Форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2022); XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2022); XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2023); XVIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023).

### **Публикации**

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

### **Личный вклад соискателя**

Непосредственное участие автора заключалось в разработке дизайна исследования и его реализации, наборе клинического материала, проведении лабораторных, функциональных исследований, изучении публикаций отечественных и иностранных авторов по теме диссертационного исследования, статистической обработке полученных данных, написании и публикации статей по теме диссертации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа построена по классическому плану, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 275 источников, в том числе 103 отечественных и 172 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 17 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Методология и методы исследования**

Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №2 от 07.10.2016, протокол №12 от 25.05.2021), проводилось в период с октября 2016 по май 2022 года на кафедре факультетской терапии имени профессора Гармаша В.Я. ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на

базе пульмонологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница», ГБУ РО «Городская поликлиника № 6» г. Рязани.

Исследование проводилось по двум направлениям: поперечное неинтервенционное (определение уровней S ОМБ, РАП ОМБ, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , С-реактивного белка (СРБ) в плазме венозной крови), проспективное (оценка количества обострений ХОБЛ за год с момента последнего обращения).

В исследование включено 136 человек: добровольцы без заболеваний органов дыхания, пациенты с верифицированным диагнозом БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в период обострения. 72 мужчины (53%), 64 женщины (47%) в возрасте от 49 до 65 лет. Группы сопоставимы по возрасту. В группе БА преобладают женщины. В группе с сочетанием БА и ХОБЛ преобладают мужчины. В группе ХОБЛ мужчины составили 100%.

Клиническая характеристика групп представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Сочетание БА и ХОБЛ, n=30 (группа 1)	БА, n=36 (группа 2)	ХОБЛ, n=29 (группа 3)	Контроль, n=41 (группа 4)
Возраст, годы	64,5 [57,3;65,0] p <sub>1-2</sub> =0,349 p <sub>1-3</sub> =1,000 p <sub>1-4</sub> =1,000	58,0 [49,0;63,3] p <sub>2-3</sub> =0,140 p <sub>2-4</sub> =0,349	65,0 [63,0;65,0] p <sub>3-4</sub> =1,000	59,0 [57,0;65,0]
ИМТ <25 кг/м <sup>2</sup> n	13	12	19	11
ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> n	17	24	10	30
Возраст, по ИМТ				
<25 кг/м <sup>2</sup>	59,0 [57,0;60,0]	55,0 [44,3;62,3]	65,0 [62,0;65,0]	58,0 [56,0;64,0]
≥25 кг/м <sup>2</sup>	60,0 [58,0;65,3] p=0,303	60,5 [49,0;64,0] p=0,408	65,0 [63,5;65,0] p=0,512	60,5 [59,0;65,8] p=0,283
Ожирение I n	6	3	2	11
Ожирение II n	2	8	2	3
Мужчины n	26	8	29	9
Женщины n	4	28	0	32
Курильщики n	16	3	22	2
Экскурившие n	14	0	7	0
не курившие n	0	36	0	39
ОФВ1, %	43,0 [36,0;57,0] p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> =0,268 p <sub>1-4</sub> <0,001	83,5 [68,0;90,5] p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> =0,005	39,0 [32,0;47,0] p <sub>3-4</sub> <0,001	92,0 [89,0;96,0]

Продолжение Таблицы 1

ОФВ, по ИМТ, %:				
<25 кг/м <sup>2</sup>	43,0 [34,0;59,5]	85,0[52,8;91,3]	37,0 [32,0;44,0]	95,0 [89,0;98,0]
≥25 кг/м <sup>2</sup>	48,0 [37,0;61,0]	82,0[66,0;92,3]	39,5[36,0;64,5]	92,0[88,0;94,3]
	p=0,425	p=0,954	p=0,241	p=0,124
SpO <sub>2</sub> , %	93,0 [89,0;94,0]	97,0 [97,0;98,0]	91,0 [84,0;93,0]	98,0 [97,0;98,0]
	p <sub>1-2</sub> <0,001	p <sub>2-3</sub> <0,001	p <sub>3-4</sub> <0,001	
	p <sub>1-3</sub> =0,761	p <sub>2-4</sub> >1,000		
	p <sub>1-4</sub> <0,001			
SpO <sub>2</sub> , по ИМТ, %:				
<25 кг/м <sup>2</sup>	92,0 [89,0; 94,0]	98,0 [97,0; 98,0]	91,0 [86,0;94,0]	98,0 [97,0; 99,0]
≥25 кг/м <sup>2</sup>	93,0 [91,0; 96,0]	97,0 [97,0; 98,0]	87,0 [83,8;91,5]	98,0 [97,0;98,0]
	p=0,319	p=0,115	p=0,144	p=0,246
Примечание – p <sub>1-2</sub> – сравнение групп сочетание БА и ХОБЛ и БА, p <sub>1-3</sub> – сравнение групп сочетание БА и ХОБЛ и ХОБЛ, p <sub>1-4</sub> – сравнение групп сочетание БА и ХОБЛ и контроль, p <sub>2-3</sub> – сравнение групп БА и ХОБЛ, p <sub>2-4</sub> – сравнение групп БА и контроль, p <sub>3-4</sub> – сравнение групп ХОБЛ и контроль				

**Критерии включения** в исследование: подписанное информационное согласие, в анамнезе установленный диагноз БА и ХОБЛ, заболевание в период обострения. Дополнительный критерий для контрольной группы – отсутствие задокументированных хронических заболеваний легких в анамнезе.

**Критерии исключения:** возраст младше 40 и старше 70 лет, ИМТ ≤ 18 кг/м<sup>2</sup>, и ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>, СРБ более 5 мг/л, острые респираторные заболевания, антибактериальная терапия в течение месяца, предшествующего исследованию, температура >37°C, фармакотерапия системными глюкокортикоидами до начала исследования, вторичное ожирение, патология органов дыхания, отличная от ХОБЛ и БА, гипертоническая болезнь 3 стадии, сердечно-сосудистая патология с хронической сердечной недостаточностью IIА стадии и выше, сахарный диабет, другие хронические заболевания и их осложнения. Обследование: сбор жалоб, анамнеза, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, расчет ИМТ, оценка тяжести одышки при ХОБЛ с помощью шкалы mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale).

**Лабораторные исследования:** определение уровней IL-6, IL-8 TNFα на приборе «Иммуноферментный планшетный анализатор STATFAX 2100» (Awareness Technology, США) методом иммуноферментного анализа.

Определение уровня СРБ методом иммуноферментного анализа на анализаторе Nycocard READER II (Abbott Technologies Technologies AS, США) с помощью набора HUMAN TNFa ELISA. Исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории РязГМУ. Оценка окислительной модификации белков по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой путем определения уровня карбонильных производных окисленных аминокислотных остатков белков в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Уровень образовавшихся 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировался на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) в области ультрафиолетового диапазона спектра (100-400 нм) и видимого света (380-790 нм). Расчет РАП ОМБ проводился посредством сравнения уровня карбонильных производных белков, образовавшиеся при спонтанном и металл-катализированном окислении белков. Уровень ОМБ выражался в единицах оптической плотности на миллилитр (е.о.п./мл) плазмы венозной крови.

*Инструментальное исследование* включало определение сатурации кислорода в крови с помощью пульсоксиметра SpiroteI SpO<sub>2</sub>, оценку функции внешнего дыхания с помощью спирометра MicroLab.

*Статистический анализ* проводился с помощью параметрических и непараметрических методов с применением программ StatSoft Statistica 10.0, Jamovi 2.3.16., Gpower 3.1. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и квартильных размахов (первый и третий квартили). Распределение отличалось от нормального, в связи с чем использовали критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бенджамини-Кригера-Иекутелли (для множественных сравнений) и U-критерий Манна-Уитни (для двух групп). Для анализа связи двух признаков определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки возможности прогнозирования исходов использован метод бинарной логистической регрессии. Уровень отличий рассматривался как статистически значимый при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели системного воспаления и окислительного стресса в исследуемых группах представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Показатели системного воспаления и окислительного стресса в исследуемых группах

Показатели	Группы	n	Me [Q1;Q3]
IL-6, пг/мл	Контроль	41	0,8 [0,5;1,1]
	БА	36	5,3 [1,9;7,1]
	ХОБЛ	29	6,7 [6,3;14,2]
	Сочетанием БА и ХОБЛ	30	6,8 [6,0;8,4]
IL-8, пг/мл	Контроль	41	19,7 [12,1;32,6]
	БА	36	62,8 [34,6;68,9]
	ХОБЛ	29	64,8 [63,6;69,7]
	Сочетанием БА и ХОБЛ	30	63,1 [62,6;64,0]
TNF $\alpha$ , пг/мл	Контроль	41	4,8 [3,6;5,6]
	БА	36	8,6 [6,5;9,3]
	ХОБЛ	29	12,2 [9,4;13,2]
	Сочетанием БА и ХОБЛ	30	9,1 [8,4;10,4]
S ОМБ, е.о.п./мл	Контроль	41	79,3 [51,4;136,8]
	БА	36	229,5 [213,3;282,2]
	ХОБЛ	29	395,3 [289,0;546,6]
	Сочетанием БА и ХОБЛ	30	215,5 [165,4;265,4]
РАП ОМБ	Контроль	41	0,8 [0,7;0,9]
	БА	36	0,6 [0,4;0,7]
	ХОБЛ	29	0,4 [0,3;0,5]
	Сочетанием БА и ХОБЛ	30	0,7 [0,5;0,8]

Уровень IL-6 у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ выше, чем в группе БА ( $p=0,018$ ). Уровень IL-8 в группе ХОБЛ выше, чем в группе БА ( $p=0,028$ ). Уровень TNF $\alpha$  в группе ХОБЛ выше, чем в группе БА ( $p=0,001$ ). Между группами пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ по уровню IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  статистически значимых различий не установлено. Таким образом, пациенты с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ сопоставимы по интенсивности системной воспалительной реакции. Повышение уровня S ОМБ отражало интенсивность окислительного повреждения белков при обострении заболеваний. В группах пациентов с БА ( $p<0,001$ ), ХОБЛ ( $p<0,001$ ), сочетанием

БА и ХОБЛ ( $p < 0,001$ ) уровень S ОМБ в плазме крови выше, чем в группе контроля. Показатели S ОМБ выше у пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов с БА ( $p = 0,003$ ), сочетанием БА и ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), что может быть обусловлено несколькими факторами: воздействие табачного дыма, хроническая дыхательная недостаточность, регулярное использование ИГКС пациентами с БА. Наиболее высокое значение РАП ОМБ в группе контроля, в сравнении с группами БА ( $p < 0,001$ ), ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), сочетанием БА и ХОБЛ ( $p = 0,016$ ). Значения РАП ОМБ у пациентов с ХОБЛ ниже, чем у пациентов с БА ( $p = 0,025$ ), сочетанием БА и ХОБЛ ( $p < 0,001$ ).

Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> представлены в Таблице 3. В подгруппе пациентов с БА и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> уровни IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  статистически значимо выше, чем в подгруппе с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>. Большая концентрация провоспалительных цитокинов в подгруппе БА с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, вероятно, отражала нейтрофильный характер воспаления, характерный для фенотипа БА с ожирением.

Таблица 3 – Уровни маркеров системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>

Группа	Показатель	ИМТ кг/м <sup>2</sup>	n	Me [Q1;Q3]	p
Контроль	IL-6, пг/мл	$< 25$	11	0,5 [0,4;0,9]	0,038
	IL-6, пг/мл	$\geq 25$	30	0,8 [0,6;1,4]	
	IL-8, пг/мл	$< 25$	11	21,1 [8,3;30,2]	0,803
	IL-8, пг/мл	$\geq 25$	30	19,0 [12,6;34,8]	
	TNF $\alpha$ , пг/мл	$< 25$	11	5,2 [3,4;6,0]	0,791
	TNF $\alpha$ , пг/мл	$\geq 25$	30	4,6 [3,7;5,6]	
	S ОМБ, е.о.п./мл	$< 25$	11	77,9 [56,8;145,3]	0,918
	S ОМБ, е.о.п./мл	$\geq 25$	30	79,4 [53,4;125,4]	
	РАП ОМБ	$< 25$	11	0,8 [0,7;1,0]	0,941
	РАП ОМБ	$\geq 25$	30	0,8 [0,7;0,9]	

Продолжение Таблицы 3

Бронхиальная астма	IL-6, пг/мл	<25	12	1,4 [1,1;1,7]	<0,001
	IL-6, пг/мл	≥25	24	5,9 [5,3;8,1]	
	IL-8, пг/мл	<25	12	32,8 [8,4;35,2]	<0,001
	IL-8, пг/мл	≥25	24	65,8 [62,8;72,1]	
	TNFα, пг/мл	<25	12	4,3 [2,8;6,5]	<0,001
	TNFα, пг/мл	≥25	24	8,9 [8,6;9,4]	
	S OMB, е.о.п./мл	<25	12	217,4 [131,8;253,4]	0,03
	S OMB, е.о.п./мл	≥25	24	236,9 [217,4;288,0]	
	РАП OMB	<25	12	0,6 [0,5;0,8]	0,14
	РАП OMB	≥25	24	0,6 [0,4;0,7]	
ХОБЛ	IL-6, пг/мл	<25	19	6,4 [5,8;6,7]	<0,001
	IL-6, пг/мл	≥25	10	16,2 [14,4;17,0]	
	IL-8, пг/мл	<25	19	64,1 [63,4;64,8]	0,001
	IL-8, пг/мл	≥25	10	82,0 [72,5;85,8]	
	TNFα, пг/мл	<25	19	12,2 [9,4;13,0]	0,69
	TNFα, пг/мл	≥25	10	12,3 [9,3;13,2]	
	S OMB, е.о.п./мл	<25	19	325,2 [267,2;395,6]	0,005
	S OMB, е.о.п./мл	≥25	10	548,4 [439,1;602,5]	
	РАП OMB	<25	19	0,6 [0,4;0,5]	0,12
	РАП OMB	≥25	10	0,3 [0,3;0,4]	
Сочетание БА и ХОБЛ	IL-6, пг/мл	<25	13	6,0 [5,9;6,4]	<0,001
	IL-6, пг/мл	≥25	17	8,2 [6,9;8,6]	
	IL-8, пг/мл	<25	13	62,6 [62,2;63,4]	0,051
	IL-8, пг/мл	≥25	17	63,5 [63,1;64,0]	
	TNFα, пг/мл	<25	13	8,4 [8,2;8,6]	0,002
	TNFα, пг/мл	≥25	17	9,6 [9,1;10,4]	
	S OMB, е.о.п./мл	<25	13	210,0 [160,5;287,9]	0,60
	S OMB, е.о.п./мл	≥25	17	229,4 [188,4;250,6]	
	РАП OMB	<25	13	0,7 [0,5;0,8]	0,5440
	РАП OMB	≥25	17	0,7 [0,5;0,7]	

В подгруппе пациентов с ХОБЛ и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> уровни IL-6, IL-8,

статистически значимо выше, чем в подгруппе с ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup>. В подгруппе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> уровни IL-6, TNF $\alpha$  статистически значимо выше, чем в подгруппе с ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup>. В подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> уровни IL-6 у пациентов с ХОБЛ выше, чем у пациентов с БА ( $p<0,001$ ), сочетанием БА и ХОБЛ ( $p<0,001$ ). В подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> уровни IL-8 у пациентов с ХОБЛ выше, чем у пациентов с БА ( $p=0,014$ ), сочетанием БА и ХОБЛ ( $p=0,001$ ). В подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> уровни S ОМБ у пациентов с ХОБЛ выше, чем у пациентов с БА ( $p<0,001$ ), сочетанием БА и ХОБЛ ( $p<0,001$ ). В подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> значения РАП ОМБ у пациентов с ХОБЛ ниже, чем у пациентов с БА ( $p=0,043$ ), сочетанием БА и ХОБЛ ( $p=0,002$ ).

Полученные результаты дополняют представления об ассоциации избыточной массы тела с повышенными показателями системного воспаления у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ.

Анализ взаимосвязи между уровнями маркеров системного воспаления и окислительного стресса в исследуемых группах позволил сделать следующие выводы (Таблица 4). В группах пациентов с БА, сочетанием БА и ХОБЛ выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровнем S ОМБ. В группе ХОБЛ статистически значимые корреляционные связи установлены между уровнями IL-6, IL-8 и уровнем S ОМБ. Между уровнем IL-6 и РАП ОМБ во всех исследуемых группах, кроме контрольной, выявлены статистически значимые обратные связи средней силы. Между уровнем IL-8 и РАП ОМБ ни в одной из групп статистически значимых связей нет. Между уровнем TNF $\alpha$  и РАП ОМБ статистически значимая обратная связь получена только в группе БА.

Анализ взаимосвязей между уровнями провоспалительных цитокинов и уровнями S ОМБ в группе контроля, у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ при обострении позволил предположить, что значения S ОМБ можно использовать для косвенной объективизации воспалительного процесса.

Таблица 4 – Корреляционные связи между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП) в исследуемых группах

Группы	IL-6 & S ОМБ			IL-6 & РАП ОМБ	
	n	Rs	p	Rs	p
Контроль	41	-0,04	0,805	0,00	0,989
БА	36	0,53	0,001	-0,46	0,005
ХОБЛ	29	0,76	0,001	-0,40	0,032
Сочетание БА и ХОБЛ	30	0,51	0,004	-0,43	0,018
Группы	IL-8 & S ОМБ			IL-8 & РАП ОМБ	
	n	Rs	p	Rs	p
Контроль	41	-0,02	0,909	-0,04	0,819
БА	36	0,43	0,009	-0,19	0,278
ХОБЛ	29	0,67	0,001	-0,08	0,679
Сочетание БА и ХОБЛ	30	0,59	0,001	-0,32	0,080
Группы	TNF $\alpha$ & S ОМБ			TNF $\alpha$ & РАП ОМБ	
	n	Rs	p	Rs	p
Контроль	41	0,13	0,435	-0,17	0,292
БА	36	0,68	0,001	-0,41	0,013
ХОБЛ	29	0,30	0,108	-0,03	0,864
Сочетание БА и ХОБЛ	30	0,55	0,002	-0,16	0,406

Уровни провоспалительных цитокинов в контрольной группе были статистически значимо ниже, чем в группах с БА ( $p < 0,001$ ), ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), сочетанием БА и ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), и в настоящем исследовании принимались за уровень, соответствующий отсутствию воспаления.

В группах с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ установлены статистически значимые связи между уровнями S ОМБ и уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ . Сделано предположение, что обострение БА, ХОБЛ, которое не было связано с повышением уровня СРБ, определяло окислительное повреждение тканей за счет выработки АФК провоспалительными клетками.

Ключевым провоспалительным цитокином является IL-6 (Виткина Т.И. и др., 2018; Рашидова М.А. и др., 2022). В рамках исследования значения S ОМБ статистически значимо коррелируют с уровнями ИЛ-6, что позволяет объективизировать процесс воспаления. С целью получения cut-off уровня S

ОМБ, который бы позволили косвенно судить о повышении IL-6, проведен ROC анализ и выявлен пороговый уровень S ОМБ плазмы крови – 150,3 е.о. п./мл, при котором определялось наибольшее значение индекса Юдена. Чувствительность составила 82,93%, специфичность 91,59%

Анализ взаимосвязи между уровнями маркеров системного воспаления и окислительного стресса в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $<25$  кг/м<sup>2</sup> позволил сделать следующие выводы (Таблица 5).

В группе контроля, разделенной по уровню ИМТ, не получено связи между уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и показателями S ОМБ, РАП ОМБ. В подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнями маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и уровнем S ОМБ.

В подгруппах пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> не выявлено статистически значимых связей между уровнями IL-6, TNF $\alpha$  и РАП ОМБ. В подгруппе БА с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи между уровнем IL-6 и РАП ОМБ. Между уровнем IL-8 и РАП ОМБ ни в одной из исследуемых подгрупп с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> статистически значимых связей не получено.

В подгруппах с ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнями IL-6, IL-8 и S ОМБ, а при БА статистически значимых связей не получено.

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

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что избыточная масса тела у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ оказывает модифицирующее влияние на интенсивность окислительного стресса, ассоциирована с усилением воспалительного ответа.

Таблица 5 – Корреляционные связи между уровнями маркеров системного воспаления (IL- 6, IL- 8, TNF $\alpha$ ) и окислительного стресса (S ОМБ, РАП ОМБ) в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и  $<25$  кг/м<sup>2</sup>.

Группы пациентов		IL- 6 & S ОМБ			IL-6 & РАП ОМБ	
		n	Rs	p	Rs	p
Контроль	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	30	0,02	0,907	-0,17	0,371
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	11	-0,17	0,620	0,31	0,354
БА	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	24	0,43	0,035	-0,57	0,004
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	12	0,55	0,063	-0,14	0,672
ХОБЛ	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	10	0,72	0,019	-0,16	0,651
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	19	0,54	0,016	-0,37	0,119
Сочетание БА и ХОБЛ	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	17	0,68	0,003	-0,37	0,144
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	13	0,57	0,041	-0,48	0,099
Группы пациентов		IL-8 & S ОМБ			IL-8 & РАП ОМБ	
		n	Rs	p	Rs	p
Контроль	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	30	-0,08	0,684	-0,05	0,775
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	11	0,37	0,264	-0,05	0,873
БА	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	24	0,47	0,019	-0,05	0,802
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	12	-0,14	0,662	0,27	0,400
ХОБЛ	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	10	0,65	0,043	0,49	0,150
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	19	0,53	0,018	0,04	0,881
Сочетание БА и ХОБЛ	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	17	0,61	0,009	0,01	0,959
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	13	0,59	0,035	-0,48	0,099
Группы пациентов		TNF $\alpha$ & S ОМБ			TNF $\alpha$ & РАП ОМБ	
		n	Rs	p	Rs	p
Контроль	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	30	0,06	0,755	-0,25	0,180
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	11	0,39	0,239	0,02	0,958
БА	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	24	0,80	0,000	-0,40	0,050
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	12	0,62	0,031	-0,32	0,309
ХОБЛ	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	10	0,72	0,020	0,29	0,413
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	19	0,52	0,022	-0,19	0,434
Сочетание БА и ХОБЛ	ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	17	0,64	0,006	0,16	0,537
	ИМТ $<25$ кг/м <sup>2</sup>	13	0,56	0,047	-0,32	0,282

### Метод прогнозирования частых обострений ХОБЛ

Результатом нашего исследования является разработка способа прогнозирования частых обострений ( $\geq 2$  амбулаторных обострений за текущий год, или одно, приведшее к госпитализации) у пациентов с ХОБЛ. Проведен регрессионный анализ, позволивший оценить полученные показатели маркеров окислительного стресса, системного воспаления, клиничко-функциональные показатели и выявить наиболее статистически значимые факторы, определяющие частые обострения ХОБЛ. В группе ХОБЛ с частыми обострениями уровень IL-8 выше ( $p=0,003$ ), а значения РАП ОМБ ( $p=0,003$ ) и ОФВ<sub>1</sub> ниже ( $p=0,037$ ), чем в группе с редкими обострениями (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты сравнения показателей IL-8, РАП ОМБ, ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ в подгруппах с частыми и редкими обострениями

	Частые обострения	Редкие обострения	p
N	40	19	
IL-8	64,1 [63,7;66,7]	62,6 [62,3;63,6]	p=0,003
РАП ОМБ	0,5 [0,3;0,6]	0,8 [0,3;0,6]	p=0,003
ОФВ <sub>1</sub>	38,5 [36,0;48,0]	48,0 [36,0;64,5]	p=0,037

Для оценки возможности прогнозирования исходов использован метод бинарной логистической регрессии. Получена прогностическая модель развития частых обострений у пациентов с ХОБЛ. R-квадрат Найджелкерка составил 0,557 ( $R^2=0,557$ ). Значимость модели составила  $<0,001$ .

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

где X1 – значение ОФВ<sub>1</sub> в % от должной величины, X2 – уровень IL-8 венозной плазмы крови в пг/мл, X3 – уровень резервно-адаптационного потенциала окислительной модификации белков венозной плазмы крови (РАП ОМБ).

РАП ОМБ=1-СП ОМБ/МК ОМБ, где (СП ОМБ) – уровень спонтанной окислительной модификации белков венозной плазмы крови, МК ОМБ – уровень металл-катализируемой окислительной модификации белков венозной плазмы крови.

Расчет частоты обострений:  $P = 1 / (1 + e^{-Z})$  (2)

где  $P$  – вероятность развития частых обострений,  $e$  – основание натурального логарифма (число Эйлера). Если  $P < 0,45$  – ХОБЛ с частыми обострениями, если  $P \geq 0,45$  – ХОБЛ с редкими обострениями. Чувствительность модели – 82,6%, специфичность – 86,1%, точность 84,7% (Рисунок 17).

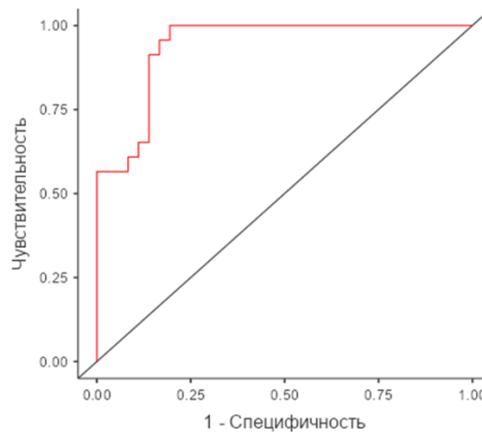


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая прогностическую модель при пороге классификации 0,45

## ВЫВОДЫ

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

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

2. Избыточная масса тела у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ при неинфекционном обострении ассоциирована с усилением

системного воспалительного ответа: в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> при БА статистически значимо выше уровни всех исследуемых цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), при ХОБЛ выше уровни IL-6 и IL-8, при сочетании БА и ХОБЛ выше уровни IL-6 и TNF $\alpha$ . Наибольшие уровни IL-6, IL-8 выявлены у пациентов с ХОБЛ и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с подгруппами пациентов с БА и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), сочетанием БА и ХОБЛ с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

3. При ХОБЛ, сочетании БА и ХОБЛ статистически значимые корреляционные связи между уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и S ОМБ установлены в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>.

В подгруппе пациентов с БА и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнями IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и S ОМБ и обратные корреляционные связи между уровнями IL-6 и РАП ОМБ.

4. Проведенный регрессионный анализ показал, что комплексная оценка значения ОФВ<sub>1</sub>, уровней РАП ОМБ и IL-8 в плазме крови у пациентов с ХОБЛ позволяет прогнозировать частые обострения: меньшие значения ОФВ<sub>1</sub>, РАП ОМБ, при большем уровне IL-8 предполагают вероятность развития частых обострений ХОБЛ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Определение уровня S ОМБ в плазме крови у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ может быть рекомендовано в качестве маркера неинфекционного обострения в клинической практике.

2. Комплексная оценка уровней IL-8, РАП ОМБ, ОФВ<sub>1</sub> может быть рекомендована для прогнозирования частых обострений у пациентов с ХОБЛ.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Урясьев, О.М. Критерии диагностики и рациональная терапия синдрома перекрёста бронхиальной астмы и ХОБЛ / О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова. – Текст: непосредственный // Факультетская клиника. Сборник научных трудов, посвященный юбилею Заслуженного деятеля науки

Российской Федерации, профессора Гармаша Владимира Яковлевича. – Рязань, 2016. – С. 170-173.

2. Урясьев, О.М. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии / О.М. Урясьев, **С.В. Фалетрова**, Л.В. Коршунова. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, №3. – С. 394-400.

3. **Фалетрова, С.В.** Синдром перекрёста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности клинической картины, диагностические критерии, рациональная фармакотерапия / С.В. Фалетрова. – Текст: непосредственный // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – Рязань, 2016. – С. 286-288.

4. Клинико-функциональные особенности синдрома сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / **С.В. Фалетрова**, Л.В. Коршунова, Э.С. Бельских, Ю.Б. Урясьева. – Текст: непосредственный // Земский врач. – 2017. – № 1. – С. 6-11.

5. **Фалетрова, С.В.** Влияние ожирения на системное воспаление у больных бронхиальной астмой / С.В. Фалетрова, Э.С. Бельских, Л.В. Коршунова. – Текст: непосредственный // Земский врач. – 2018. – № 1. – С. 10 - 14.

6. **Фалетрова, С.В.** Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением / С.В. Фалетрова, Э.С. Бельских, Л.В. Коршунова. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 439-447.

7. **Фалетрова, С.В.** Оценка маркеров системного воспаления и продуктов спонтанной окислительной модификации белков у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с нормальной и избыточной массой тела / С.В. Фалетрова, О.М. Урясьев, Э.С. Бельских // Терапия. – 2020. – Приложение. – С. 84-85. – (Содерж. журн.: Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов с междунар. участием (Москва, 18-20.11.2020)).

8. **Фалетрова, С.В.** Оценка продуктов спонтанной окислительной модификации белков и уровня маркёров системного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой в период обострения с нормальным и избыточным весом / С.В. Фалетрова, О.М. Урясьев. – Текст: непосредственный // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле. – Рязань, 2020. – С. 34-36.

9. Evaluation of the effect of excess body weight on the level of proinflammatory cytokines in patients with asthma-COPD overlap (report abstract) / **S. Faletrova**, O. Uryasev, E. Belskikh, L. Nikiforova.– Text: visual // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56. – P.199; congress-2020.199 (WoS).

10. **Faletrova, S.V.** Excess Body Weight and Markers of Systemic Inflammation in Exacerbation of Asthma-COPD overlap / S.V. Faletrova, E.S. Belskikh, L.V. Nikiforova. – Text: visual // Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 1102-1105.

11. **Фалетрова, С.В.** Оценка уровня карбонилированных белков и провоспалительных цитокинов у пациентов с ХОБЛ с нормальной и избыточной массой тела в период обострения / С.В. Фалетрова, О.М. Урясьев О.М, Э.С. Бельских // Сборник трудов XXXII Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 18-21.10.2022). – Москва, 2022. – С. 133-134.

12. Интенсивность окислительного стресса и системного воспаления у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких / **С.В. Фалетрова**, О.М. Урясьев, Э.С. Бельских, Л.В. Коршунова. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, №2. – С. 165-175.

13. **Фалетрова, С.В.** Окислительная модификация белков плазмы крови у пациентов с ХОБЛ с нормальным и избыточным весом / С.В. Фалетрова, О.М. Урясьев, Э.С. Бельских // Терапия. – 2023. – Приложение. – С. 307. – (Содерж. журн.: Сборник тезисов XVIII Национального конгресса терапевтов с междунар. участием (Москва, 20-22.11.2023)).

14. **Фалетрова, С.В.** Оценка уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с бронхиальной астмой с нормальным и избыточным весом / С.В. Фалетрова, О.М. Урясьев, Э.С. Бельских // Сборник трудов XXXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 10-13.11.2023). – Москва, 2023. – С. 24.

15. **Фалетрова, С.В.** Изучение влияния жировой ткани на уровень маркёров карбонильного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при неинфекционном обострении / С.В. Фалетрова, О.М. Урясьев, Э.С. Бельских. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 45-54.

16. Патент RU 2808485 C1 Российская Федерация, МПКА61В 5/091 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01), G01N 33/52 (2006.01). Способ прогнозирования частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: №2808485: заявл. 30.04.2023: опубл. 28.11.2023 / **Фалетрова**

**С.В.**, Урясьев О.М., Бельских Э.С.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст: непосредственный.

17. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024613193. Программа прогнозирования частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: № 2024613193: заявл. № 2024611719 31.12.2024: опубл. 08.02.2024 / **Фалетрова С.В.**, Урясьев О.М., Бельских Э.С., Шаханов А.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Текст: непосредственный.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

БА – бронхиальная астма

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

МК ОМБ – металл-катализируемая окислительная модификация белков

ОМБ – окислительная модификация белков;

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

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РАП ОМБ – резервно-адаптационный потенциал окислительной модификации белков

ФВД – функция внешнего дыхания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

СРБ – С-реактивный белок

GINA – Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по астме

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких

IL – интерлейкин

mMRC – (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) –

модифицированная шкала одышки комитета медицинских исследований

S ОМБ – спонтанно окислительно-модифицированные белки

SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа