

Л. А. Будовская
МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Луганский государственный медицинский университет

В современном обществе бронхиальная астма (БА) входит в группу ведущих хронических заболеваний, имеющих не только важное медицинское, но и социальное значение. Это обусловлено, в первую очередь, значительной распространенностью заболевания. Согласно официальной статистике, распространенность БА в Украине составляет 1,5–2 %, реальный же показатель должен достигать, по оценкам ведущих пульмонологов, 7–8 % [30].

Продолжает возрастать удельный вес тяжелых форм болезни, в том числе среди молодых людей. Неблагоприятная динамика распространенности БА и, в частности, ее тяжелых форм, связана с рядом факторов, среди них — ухудшение экологической ситуации, повышение частоты генетических дефектов, которые ассоциируются с развитием БА и ее тяжелым течением; распространение табакокурения и употребления алкоголя населением, профессиональные вредные факторы, нерациональное употребление лекарственных средств, самолечение, нерациональное питание и т.д. [30]. Несмотря на повсеместное внедрение современных средств и схем лечения БА, уровень достижения контроля над заболеванием продолжает оставаться достаточно низким. По оценкам специалистов, существенную роль в неконтролируемом течении заболевания играет сопутствующая патология [37]. Полиморбидность, с одной стороны, обусловлена старением населения, а с другой — омоложением и хронизацией заболеваний. Наиболее часто в клинической практике встречается сочетание БА и сердечно-сосудистых заболеваний, и среди них — ишемической болезни сердца (ИБС) [21].

До настоящего времени мнение о частоте данной патологии остается противоречивым. В Положении о стандартизации тестов с физической нагрузкой у больных с заболеваниями легких, разработанном под патронажем Европейского респираторного общества, утверждается, что, несмотря на сходные факторы риска, ИБС при хронических обструктивных болезнях легких, как правило, не встречается. Ранее хронические воспалительные заболевания легких и ИБС относили к так называемым болезням-антагонистам [5]. Однако многие исследователи не разделяют такого мнения. Так, например, есть указания на частоту сочетания БА и ИБС от 48 % до 61,7 % [23]. По другим данным, частота их сочетания колеблется от 13,2 % до 83,7 % [33]. Однако именно кардиоваскулярные события в большинстве случаев ответственны за смерть пациентов с БА. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных БА повышен в 2–3 раза и составляет около 50 % от общего количества смертельных случаев. Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной смерти больных БА является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые события. Они оказываются не менее чем у 50 % больных БА [1, 23, 26, 33].

По данным свидетельств о смерти пациентов с БА, причиной смерти в 42 % случаев было кардиоваскулярное событие, в 26 % — легочная недостаточность. Анализ свидетельств о смерти, в которых БА не была непосредственной причиной летального исхода, признал одной из причин смерти ИБС [32, 33].

Сопутствующая ИБС изменяет и отягощает течение БА, однако нет единого мнения об особенностях клинического течения БА при сочетании этих заболеваний. Чаще внимание исследователей у больных БА сосредоточено на состоянии сердечно-сосудистой системы.

Так, например, есть указания, что у 40 % больных БА при сопутствующей ИБС развиваются разнообразные нарушения сердечного ритма, среди которых преобладают наджелудочковые [24]. В то же время при нарастании степени тяжести БА возрастала частота и степень градации не только наджелудочковых, но и желудочковых экстрасистол. На фоне тяжелой БА у больных ишемией миокарда были диагностированы пароксизмы желудочковой тахикардии, фибрилляции и трепетания предсердий [32]. Возникновение желудочковых нарушений ритма, хроническая миокардиальная ишемия вследствие нарушений диффузии и транспортировки кислорода существенно ухудшали прогноз.

У больных с сочетанием БА и ИБС определялась значительная частота безболевого ишемии миокарда, которая приближалась к 10–15 % [26, 38]. По данным других исследователей, эпизоды ишемии миокарда появлялись у 33 % больных БА средней тяжести и у 57 % пациентов с тяжелой БА, причем при БА средней степени тяжести безболевая и болевая ишемия миокарда встречались с одинаковой частотой, а при БА тяжелой степени преобладали болевые формы [32]. Одним из главных факторов возникновения различных форм ишемии миокарда является хроническая гипоксия, которая увеличивает порог болевой чувствительности. Считают, что у больных с наличием сопутствующей бронхолегочной патологии нарушение диффузии кислорода способствует ухудшению коронарного кровоснабжения и появлению безболевого ишемии миокарда [32]. Наличие ее при такой совокупной сердечно-легочной патологии является прогностически неблагоприятным, поскольку в 5–6 раз увеличивает частоту внезапной смерти [33, 51].

Патогенетически БА трактуется как хронический воспалительный процесс слизистой оболочки дыхательных путей, что приводит к развитию бронхиальной обструкции и гиперреактивности бронхов в ответ на стимулы различной этиологии. Воспаление, которое развивается при БА в трахеобронхиальном дереве (ТБД), особенно при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания, приобретает черты системного: системный окислительный стресс, дисфункция эндотелия, нарушения метаболизма оксида азота, продукции цитокинов, цитогенетические расстройства [6, 11, 15, 18].

В основе развития ИБС лежит атеросклероз. В настоящее время атерогенез рассматривается как системная хроническая воспалительная реакция с выраженным аутоиммунным компонентом и участием иммунокомпетентных клеток, факто-

ров роста и хемоадгезивных молекул, медиаторов воспаления, особенно провоспалительных цитокинов [17, 48, 49]. Воспалительная реакция при ИБС также обеспечивается как иммунными, так и неиммунными механизмами, которые тесно взаимосвязаны. Существование одного вида системного воспалительного процесса может изменять или потенцировать развитие другого. Медиаторы системного воспаления при БА, на наш взгляд, могут быть факторами для развития и прогрессирования атеросклеротического воспаления.

Например, секреторная фосфолипаза A₂ группы IIA, значимый медиатор воспаления при БА, является гидролитическим ферментом, участвующим в образовании липидных медиаторов воспалительного процесса, таких как лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов. Под ее действием в липопротеидах низкой плотности (ЛПНП), играющих важную роль в развитии атеросклеротического процесса, образуется и накапливается лизолецитин. ЛПНП, содержащие лизолецитин, становятся атерогенными, захватываются сквенджер-рецепторами макрофагов, и образуются пенистые клетки: запускается или усугубляется атерогенез [3].

В основе воспаления в ТБД при БА лежит дисбаланс Т-лимфоцитов-хелперов (Th) с преобладанием иммунного ответа по Th-2 типу. Нарушения иммунного баланса отражаются в сдвигах клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета: у больных БА обнаружено снижение общей популяции Т-лимфоцитов в сыворотке крови и дисбаланс клеточного звена иммунитета, с развитием вторичного иммунодефицитного состояния, как за счет Т-хелперов, так и Т-супрессоров, которое тем выраженнее, чем тяжелее патологический процесс [31].

Дисбаланс клеточного звена иммунитета в виде существенного снижения соотношения CD4⁺/CD8⁺ с одновременной депрессией количества клеток иммунной системы был отмечен при ИБС и нестабильной стенокардии [19]. У больных с начальными проявлениями коронарного атеросклероза имело место угнетение Th-2 (гуморального) иммунного ответа при отсутствии активации Th-(клеточных) иммунных реакций. По другим данным, нарастание коронарной недостаточности у больных со стабильной стенокардией сопровождалось более частым выявлением дислипидемий IIA, IIB или IV типа с уменьшением в крови количества Т-лимфоцитов супрессоров, повышалось количество незрелых Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, возрастал индекс иммунорегуляции, содержание холестеринасодержащих ЦИК, продукция С-реактивного белка, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 и уменьшалось образование IL-10 [36]. Выраженный атеросклероз венечных артерий сочетался с активацией клеточных и гуморальных иммунных реакций. Модуляция иммунных реакций играют важную роль в развитии атеросклероза с течением времени [4].

Гуморальный иммунитет характеризуется образованием IgG и всех фракций циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), отражающих развитие аутоиммунного компонента иммунного ответа. Существенное возрастание низкомолекулярных ЦИК с увеличением степени тяжести заболевания отмечено у больных БА [33]. У больных с ИБС и стабильной стенокардией в 48 % случаев также наблюдался аутоиммунный тип иммунного ответа, что сопровождалось более частым развитием таких осложнений как инфаркт миокарда и сердечная недостаточность [4]. При нарастании класса нестабильной стенокардии у больных ИБС было отмечено достоверное увеличение IgG, ЦИК, С-реактивного белка (СРБ) [19]. Однако

состояние и особенности клеточного и гуморального иммунитета, а также их влияние на течение БА у больных с сочетанием БА и ИБС в настоящее время изучены недостаточно.

Биохимические нарушения при БА всегда предшествуют морфологическим изменениям в легких.

У больных БА в развитии и поддержании воспаления существенную роль играет стимуляция процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11]. При гиперпродукции и накоплении свободных радикалов и, особенно, при длительной их генерации происходит поражение клеток и тканей: снижение эластичности эритроцитов и их осмотической резистентности, уменьшение концентрации β-рецепторов в мембранах миоцитов дыхательных путей, что приводит к снижению их адренергической активности и недостаточному ответу на адренергические соединения, чем поддерживается персистирующий характер течения воспалительного процесса [55]. В результате длительно сохраняющегося агрессивного воздействия продуктов ПОЛ нарушается процесс ресинтеза эластазы, подавляется антипротеазная активность, повреждается эластичный каркас легких, что приводит к формированию эмфиземы, нарастанию гипоксемии и повышению давления в малом круге кровообращения [11]. Кроме этого, накопление метаболитов, обладающих бронхо- и вазоконстрикторным действием, приводит к высвобождению из тромбоцитов индукторов агрегации — АДФ и тромбоксана A₂. Активация и агрегация тромбоцитов представляет собой ключевой момент не только в процессе гемостаза и тромбоза, но и в развитии воспалительного и иммунного ответа, что повышает риск развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Изменения реологических свойств крови и повышение гемостатического и снижения фибринолитического потенциала крови способствует нарушениям микроциркуляции в легких и миокарде, вентиляционной, гемодинамической, а позже — и тканевой гипоксии, что является одним из механизмов патогенеза синдрома «взаимного отягощения» у больных с сочетанной кардиопульмональной патологией [33]. У пациентов с ИБС и стабильной стенокардией также отмечена важная роль оксидативного стресса в развитии заболевания — обнаружено повышение содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, то есть промежуточного и конечного продуктов ПОЛ [16, 28], а также повышение активности одного из ферментов антиоксидантной защиты — каталазы и снижение ее активности у больных, перенесших инфаркт миокарда [29]. Активность каталазы играет важную роль в нейтрализации проявлений оксидативного стресса при развитии сердечно-сосудистой патологии [28]. При этом особенности состояния системы ПОЛ и активности антиоксидантной защиты у пациентов с сочетанием БА и ИБС могут определить направления лечения сочетанной патологии с учетом сходных механизмов их патогенеза.

Среди биохимических нарушений при БА и при ИБС важное место принадлежит изменению продукции оксида азота (NO) [6, 15, 25, 41, 42, 46].

Установлено, что синтез молекул NO осуществляется во всех клетках органов дыхания: эпителиоцитах, эндотелиальных клетках легочных и бронхиальных артерий и вен, тучных клетках, альвеолярных макрофагах, гладкомышечных клетках, нейтрофилах и т.д. [2]. NO образуется из аминокислоты L-аргинина при помощи фермента синтазы NO (NOS). В физиологических условиях в организме NO присущи противовоспалительные и

антиоксидантні властивості, він бере участь у забезпеченні синхронного руху ресничок циліндричного епітелію дихальних шляхів, регулює тонус гладких м'язів внутрішніх органів, болюву рецепцію і систему імунітету, агрегацію формених елементів крові, проникність судинної стінки [8, 39, 40, 53, 54]. NO виступає медіатором бронхо- і вазодилатації, у нього відмічено антиатерогенне діяння. Встановлено вазодилататорне діяння NO на коронарні судини і покращення оксигенації міокарда, гіпотензивний ефект [52]. Різке збільшення секреції NO при запаленні, зокрема, при БА, супроводжалося його інвертованим діянням — він набував властивості цитотоксичної молекули за рахунок реакції з супероксидним радикалом і утворенням сильніших оксидантів — пероксинітриду, пероксинітритної кислоти (ONOOH), приводящої до утворення гідроксильного радикала (OH[•]) [44]. Накоплення токсичних вільних радикалів веде до реакції переокислення ліпідів клітинних мембран, тобто посиленню проявлень оксидативного стресу, розширенню і углубленню існуючого запалення дихальних шляхів за рахунок збільшення судинної проникності, появи запального набряку. Крім того збільшення продукції біоактивності NO різко падає: вільні радикали, особливо пероксиди, збільшують вміст внутрішньоклітинного кальцію, і таким чином запускають порочний цикл — приводять до активації NOS-3, що в свою чергу веде до синтезу високих рівнів NO і, як наслідок, — до утворенню ONOO⁻. При цьому не тільки втрачаються антиатерогенні захисні властивості NO (внаслідок зменшення його кількості), але і приєднуються додаткові патологічні механізми пошкодження ендотелію за рахунок ONOO⁻. Зменшення кількості діючого NO викликає зменшення контролю за силою росту гладком'язових клітин і як наслідок — проліферацію міоцитів, розростання інтими і формування бляшки при ІБС. Одночасно високий рівень холестерину при ІБС пошкоджує ендотелію. Крім того, при тривалому напруженні і пошкодженні судинної стінки збільшується експресія ендотеліну-1, що, в свою чергу, викликає експресію молекул адгезії, індуючих судинне запалення і посилення оксидативного стресу [9, 12, 45]. Оксидативний стрес є фактором, викликаючим активацію інших медіаторів запалення. Активація вільнорадикальних процесів і недостатність систем антиоксидантної захисту сприяють зростанню кількості метаболітів оксиду азоту (NO_x), викликаючих пошкодуюче діяння на білкові структури, що стимулює розвиток синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації. Крім того, викликаючи активацію ендотеліальних, іммунокомпетентних клітин, оксидативний стрес сприяє збільшенню продукції провоспалительних цитокінів, посилює процеси перекисного окислення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНП), що замикає порочний цикл пошкодження мембран клітин і стимуляції атерогенезу [7, 12, 56]. Рациональна корекція продукції NO при БА може мати позитивний вплив і на затримання процесу атерогенезу у пацієнтів з супутньою ІБС.

Запальний процес в ТБД є результатом діяння медіаторів і цитокінів, які секретуються різними клітинами. Цитокіни продуцуються і секретуються клітинами імунної системи і виконують функції цих медіаторів, забезпечуючих міжклітинну кооперацію,

позитивну і негативну іммунорегуляцію. Підтипом Th2, переважуючим при БА, здійснюється синтез IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Вплив IL-4 і IL-13 на В-лімфоцити, IL-4 і IL-10 на тучні клітини і IL-5 — на еозинофіли викликає характерний для БА запальний процес, причому рівень всіх цитокінів, які мають провоспалительний характер при БА, зростає з прогресуванням ступеня тяжкості захворювання [31]. Зменшення рівня IL-4 асоціюється з зменшенням активності запалення в ТБД і тяжкості захворювання [18]. В той же час IL-4 при атерогенезі викликає протизапальний вплив, пригнічуючи секрецію IL-1β, IL-6, TNF-α [20]. Дослідження вмісту і динаміки IL-4 у хворих з поєднанням БА і ІБС дозволить проаналізувати механізми існування вказаної патології і визначити підходи до раціональної терапії.

Рівень IL-1 значно підвищений у хворих БА, і його концентрація в сировотці крові прямо пропорційна ступеню тяжкості захворювання. Цей цитокін бере участь у регуляції синтезу іммуноглобуліну (Ig) класу E, а також стимулює функцію нейтрофілів і збільшує продукцію IL-8 в осередку запалення, що, в свою чергу, стимулює активацію клітин запалення і синтезу TNF-α. Високі концентрації IL-1β, IL-4, IL-6, TNF-α є маркерами БА, активно беручими участь у регуляції процесів алергічного запалення [18]. При загостренні БА рівні IL-1β, TNF-α виявлялися підвищеними, причому вміст їх зростає зі ступенем тяжкості захворювання. На фоні активної протизапальної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами вміст провоспалительних IL знизився [10].

Вважається, що IL-1 і TNF-α (кахексин) є плуріпотентними провоспалительними цитокінами з частково перекриваючою, синергічною і аддитивною активністю, яка при низьких концентраціях забезпечує фізіологічну регуляцію імунної відповіді і тиснотного гомеостазу, а при високих — викликає мікросудинну ангіопатію і гіперкоагуляцію. При дослідженні особливостей динаміки IL-1 при розвитку атеросклеротичного процесу, було виявлено, що цей цитокін активно бере участь у патогенезі атеросклерозу, стимулюючи проліферацію гладком'язових клітин, адгезивність лейкоцитів до ендотеліоцитів, інфільтрацію судинної бляшки, має здатність індуювати ендотеліальну дисфункцію і м'язову дистрофію [22]. У пацієнтів з ІБС спостерігалася гіперсекреція провоспалительних цитокінів TNF-α і IL-1 [36], рівні яких позитивно корреливали між собою [19].

У пацієнтів з ІБС і стабільною стенокардією по мірі збільшення кількості уражених коронарних артерій відмічався достовірний зростання вмісту маркерів системного запалення — СРБ, рівня провоспалительних IL-6, IL-8, TNF-α [20] поряд з збільшенням рівня розчинних молекул адгезії (sICAM-1) і зменшенням рівнів протизапальних цитокінів — IL-4, IL-10 [22, 36]. При цьому зменшення концентрації ЛПВП супроводжалося і зменшенням протизапального IL-10, в той же час при низьких значеннях ЛПВП виявлялися достовірно вищі рівні IL-6 [20].

Як видно, вміст основних провоспалительних цитокінів IL-1β, IL-8, TNF-α при БА і при ІБС має однакову динаміку, однак концентрації і значення останніх при поєднанні БА і ІБС потребують більш детального аналізу.

При тщательных иммунологических исследованиях было выявлено, что IL-6 может по-разному вести себя при различных патологических процессах, проявляя черты как про-, так и противовоспалительного цитокина. Так, например, при обострении БА содержание IL-6 отмечалось повышенным [31]. При ИБС и остром коронарном синдроме, а также у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС концентрации IL-6 отмечались более высокими по сравнению с контролем [13]. В других исследованиях у больных ИБС с ХСН II ФК наряду с повышением уровня IL-1 на 60% содержание IL-6 имело лишь тенденцию к увеличению. Уровень провоспалительных IL-1 и IL-6 повышался у больных острым инфарктом миокарда. На фоне патогенетической терапии через 2 недели содержание IL-1 снижалось, в то время как уровень IL-6 оставался повышенным на фоне улучшения состояния пациентов [14]. Очевидно, что роль и динамика провоспалительного IL-6 при сочетании БА и ИБС нуждается в дальнейшем изучении.

При БА повышение концентрации IL-8 является показателем тяжелого течения заболевания [34]. Повышение уровня IL-8 наряду с увеличением содержания IL-2 наблюдалось в сыворотке крови у пациентов с ИБС, при этом отмечалось возрастание содержания противовоспалительного IL-10 [22].

Достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α наблюдалось и при увеличении класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с ИБС. На фоне лечения с улучшением функционального состояния левого желудочка и положительной клинической динамикой ХСН, независимо от уровня холестерина ЛПНП было отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов [27].

Повышение концентрации провоспалительных маркеров — СРБ, IL-6, IL-8 и растворимых молекул адгезии sICAM-1 при достоверно более низких уровнях противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) прямо коррелировало с прогрессированием дисфункции эндотелия у больных с сердечно-сосудистой патологией [20].

В сыворотке крови больных БА содержание γ -IFN на фоне дисбаланса в клеточном звене иммунной системы с подавлением функции Th-1 выявляется сниженным. Подавление активности заболевания сопровождается увеличением концентрации γ -IFN, при этом IL-4 выступает ингибитором продукции γ -IFN [18]. Среди эффектов γ -IFN важными являются активация макрофагов, разрушающих коллаген и эластин, стимуляция системы свертывания крови, нарушение продукции NO, что подтверждает его ведущую роль в развитии ИБС и стенокардии. У больных с ИБС отмечалось существенное повышение уровня γ -IFN, коррелирующее с увеличением класса нестабильной стенокардии [19]. Однако особенности содержания γ -IFN у больных БА в сочетании с ИБС нуждаются в исследовании для выяснения взаимного влияния двух заболеваний: одного — с ингибцией, другого — с активацией Th-1 звена иммунитета друг на друга и определения направлений лечения их сочетания.

Таким образом, в механизмах развития воспалительного процесса при БА и ИБС можно отметить единые патогенетические звенья: развитие дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета, гиперсекреция фермента фосфолипазы, оксидативный стресс с недостаточностью ферментов антиоксидантной защиты, нарушение продукции NO и возрастание количества его метаболитов с неблагоприятным профилем биоло-

гического действия, увеличение продукции лейкотриенов, наличие дисбаланса цитокинов. Однако особенности механизмов сосуществования двух заболеваний, влияние сопутствующей ИБС на течение и характер воспалительного процесса при БА нуждаются в дальнейшем изучении для определения направлений и принципов терапии и улучшения качества жизни больных с сочетанием БА и ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова, К. М. Показники системного імунного запалення у хворих гострим інфарктом міокарду, ускладненим ранньою постінфарктною стенокардією [Текст] / К. М. Амосова, В. В. Чоп'як, О. К. Рокіта // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 3.
2. Братусь, В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма [Текст] / В. В. Братусь // Укр. ревматол. журн. — 2003. — № 4 (14). — С. 3–11.
3. Влияние терапии аторвастатином на уровень секреторной фосфолипазы A₂ группы IIА и модификацию липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / А. А. Пиркова, Е. В. Самойлова, В. А. Амелюшкина и др. // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 4. — С. 37–40.
4. Волошина, О. В. Th-1 и Th-2-иммунные ответы при разной выраженности коронарного атеросклероза [Текст] / О. В. Волошина, А. Н. Ломаковский, Т. И. Журиленко // Матер. VIII Нац. Конгрессу кардіологів України (м. Київ, 20–22 вересня 2007 р.). — Укр. кардіолог. журн. — 2007. — № 5. — С. 167.
5. Гаврисюк, В. К. Вопросы практического применения классификации недостаточности кровообращения при заболевании легких [Текст] / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник // Укр. кардіолог. журн. — 2006. — № 1. — С. 9–13.
6. Генерация оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами крови у больных бронхиальной астмой [Текст] / Н. Р. Палеев, Т. В. Стоцкая, П. П. Голиков, Ю. Н. Николаева // Клини. медицина. — 2003. — № 2. — С. 28–31.
6. Готто, А. М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А. М. Готто // РМЖ. — 2006. — № 3– С. 14–18.
7. Гуревич, М. А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции [Текст] / М. А. Гуревич, Н. В. Стуров // Трудный пациент. — 2006. — № 3. — С. 23–29.
8. Ельский, В. Н. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватулин, Н. В. Калинин, А. М. Салахова // Журн. АМН України. — 2008. — № 14(1). — С. 51–62.
9. Ефимов, В. В. Современные способы контроля эффективности терапии бронхиальной астмы ингаляционными стероидами [Текст] / В. В. Ефимов, В. И. Блажко, Л. С. Воейкова // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 4. — С. 52–56.
10. Зінченко, Т. М. Стан пероксидації ліпідів та ендогенної системи антиоксидантного захисту в жінок, хворих на персистуючу бронхіальну астму, поєднану з хронічним холециститом в умовах диференційованого лікування [Текст] / Т. М. Зінченко // Матер. XV з'їзду терапевтів України. — К.: СПД Коляда О.П., 2004. — С. 162–163.
11. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции [Текст] / Н. Ш. Загидуллин, К. Ф. Валаева, Н. Гассанов и др. // Кардиология. — 2010. — Т. 50, № 5. — С. 54–60.
12. Изменения интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца [Текст] / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец, И. С. Белокопытов // Кардиология. — 2010. — Т. 50, № 2. — С. 69–72.
13. Иммунологические взаимосвязи при различных вариантах ишемической болезни сердца [Текст] / В. И. Мазуров, В. В. Вебер, С. В. Столов, М. И. Зарайский // Вестник российской АМН. — 2005. — Т. 7. — С. 9–14.
14. Исследование содержания метаболитов оксида азота, α -1-кислого гликопротеина и его гликоформ в конденсатах выдыхаемого воздуха больных бронхиальной астмой [Текст] / В. А. Невзорова, Ю. В. Майстровская, И. В. Чкаловец, К. В. Майстровский и др. // Пульмонология. — 2003. — № 6. — С. 46–50.
15. Кириленко, О. Є. Зміни перекисного окислення ліпідів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця під впливом омега-3 поліненасичених жирних кислот [Текст] / О. Є. Кириленко, Т. В. Кукоба, Т. Д. Никула // Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан пробле-

- ми. Артеріальна гіпотензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень. Мат. пленуму правління українського наукового товариства кардіологів: Тези науков. доповідей. — Київ, 2003. — С. 81–82.
16. Коваленко, В.М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування [Текст] / В. М. Коваленко // Укр. кардіологічний журн. — 2007. — № 5. — С. 8–11.
 17. Кузнецова, Л. В. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой [Текст] / Л. В. Кузнецова, А. М. Пилецкий, Т. И. Гавриленко // Лабор. диагностика. — 2001. — № 1. — С. 19–22.
 18. Логачева, И. В. Иммуновоспалительные факторы при нестабильной стенокардии, возможность влияния аторвастатина [Текст] / И. В. Логачева, М. О. Казанцева // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 6. — С. 15–20.
 19. Лутай, М. И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе [Текст] / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободский // Український кардіологічний журнал. — 2007. — № 5. — С. 37–47.
 20. Мостовой, Ю. М. Бронхіальна астма, ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання [Текст] / Ю.М. Мостовой // Здоров'я України. — 2011. — № 3 (256). — С. 30–31.
 21. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца [Текст] / Ф. Н. Палеев, И. С. Абу-деева, О. В. Москалец и др. // Кардиология. — 2009. — Т. 49, № 9. — С. 59–65.
 22. Овчаренко, С. И. Использование кардиоселективных β-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом [Текст] / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Терапевт. архив. — 2007. — № 9. — С. 12–18.
 22. Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилатативом у больных бронхиальной астмой [Текст] / В. Б. Симоненко, С. А. Бойцов, А. Н. Кучмин [и др.] // Клин. медицина. — 2001. — № 79 (3). — С. 22–26.
 23. Покровский, В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства [Текст] / В. И. Покровский, А. Н. Виноградов // Терапевт. архив. — 2005. — Т. 77, № 1. — С. 82–87.
 24. Пола, М. К. Особенности морфофункционального состояния бронхолегочной системы и миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ишемической болезнью сердца [Текст] / М. К. Пола // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 81–84.
 25. Ребров, А. П. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и изменения морфофункциональных параметров сердца у больных с ХСН и возможности коррекции выявленных нарушений симвастатином [Текст] / А. П. Ребров, С. Н. Толстов // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 5. — С. 14–18.
 26. Слободський, В. А. Вплив ендотеліопротекторного засобу (L-аргініну у поєднанні з інозином) на динаміку маркерів оксидантного стресу у хворих з ішемічною хворобою серця та факторами її ризику [Текст] / В. А. Слободський // Укр. кардіологічний журн. — 2008. — № 2. — С. 109–112.
 27. Талаева, Т. В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза [Текст] / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Укр. кардіолог. журн. — 2007. — № 5. — С. 101–110.
 28. Феценко, Ю. И. Бронхиальная астма: современные возможности диагностики и пути достижения контроля [Текст] / Ю. И. Феценко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (червень). — С. 18–20.
 29. Чернушенко, Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмон. журн. — 2003. — № 2. — С. 94–96.
 30. Чичерина, Е. И. Состояние миокарда при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме [Текст] / Е. И. Чичерина, С. В. Малых, В. В. Шипицына // Клин. Медицина. — 2007. — № 2. — С. 23–26.
 31. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (231). — С. 26–27.
 32. Шапорова, Н. Л. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения [Текст] / Н. Л. Шапорова, М. А. Петрова, В. И. Трофимов // Пульмонология. — 2003. — № 6. — С. 108–113.
 33. Швед, М. І. Зміни ехоструктури серця та функції зовнішнього дихання у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень [Текст] / М. І. Швед, О. П. Мазур, П. Є. Мазур // Вісник наукових досліджень. — 2007. — № 1. — С. 58–62.
 34. Шусталь, Н. Ф. Применение иммуномодулятора в комплексной терапии больных со стабильной стенокардией напряжения [Текст] / Н. Ф. Шусталь / Матер. VIII Нац. Конгрессу кардіологів України. — Київ, 20-22 вересня, 2007 р. // Укр. кардіолог. журн. — 2007. — № 5. — С. 184.
 35. Яшина, Л. А. Астма-контроль — пути достижения [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмон. журн. — 2003. — № 2. — С. 13–18.
 36. Alberg, P. Drug therapy (including oxygen) [Text] / P. Alberg // Eur. Respir. J. — 2007 — Vol. 31. — P. 1114–1124.
 37. Hyperhomocysteinemia, Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphism, and Risk of Coronary Artery Disease [Text] / M. Kerkeni, F. Addad, M. Chauffert, M. Myara Kerkeni et al. // Clin. Chem. — 2006. — Vol. 52. — P. 53–58.
 38. Fostermann, U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to msnace [Text] / U. Fostermann, T. Munzel // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 1708–1714.
 39. Generation of reactive oxygen species by neutrophils and endothelial cell injury in normal and preeclamptic pregnancies [Text] / K. Tsukimori, K. Fukushima, A. Tsumishima et al. // Hypertension. — 2005. — Vol. 46, № 4. — P. 696–700.
 40. Giles, T. D. Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease [Text] / T.D. Giles // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2006. — Dec., 8 (12 Suppl 4). — P. 2–16.
 41. Govers, R. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase [Text] / R. Govers, T. J. Rabelink // Am. J. Psiol. Renal Physiol. — 2001. — Vol. 280. — F. 193–F. 206.
 42. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxyntrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / H. Kanasawa, S. Shiraishi, K. Hirata, J. Yoshikawa // Thorax. — 2003. — Vol. 58, № 2. — P. 106–109.
 43. Impaired activities of antioxidant enzymes elicit endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats despite enhanced vascular nitric oxide generation [Text] / S. Ulker, D. McMaster, P.P. McKleonn et al. // Cardiovasc. Res. — 2003. — Vol. 59, № 2. — P. 488–500.
 44. Kharitonov, S.A. Use of exhaled nitric oxide as readout for inhaled corticosteroids efficacy [Text] / S. A. Kharitonov // Астма та алергія. — 2002. — № 2. — С. 8–16.
 45. Lazarus, S. C. Just say NO: nitric oxide and its role in allergic disease [Text] / S. Lazarus // Asthma Immunol.: 56th Ann. Meeting. — 2000. — № 1058.
 46. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis [Text] / P. Libby // Nature. — 2002. — Vol. 420. — P. 868–874.
 47. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis [Text] / P. Libby, P. M. Ridcer, A. Masetti // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 1135–1143.
 48. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application in clinical and public practice. A statement for health care professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association [Text] / T. N. Pearson, G. A. Mensah, R. A. Wayne et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 499–511.
 49. Marquis, K. Cardiovascular manifestations in patients with COPD [Text] / K. Marquis // Rev. Mal. Respir. — 2008. — Vol. 25, № 6. — P. 663–673.
 50. Nitric oxide regulates local arterial distensibility *in vivo* [Text] / I. B. Wilkinson, A. Qasem, C. M. McEniery et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 213–217.
 51. Placental expression of nitric oxide synthase during HELLP syndrome: the correlation with maternal-fetal Doppler velocimetry [Text] / A. Tranquilli, S. Giannubilo, E. Tedeschi et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2005. — Vol. 84, № 9. — P. 849–853.
 52. Role of myocardial inducible nitric oxide synthase in contractile dysfunction and b-adrenergic hyporesponsiveness in rat with experimental volume-overloaded heart failure [Text] / O. Gealekman, Z. Abassi, I. Rubinstein et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 236–243.
 53. Salpeter, S. R. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis [Text] / S. R. Salpeter, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // Chest. — 2004. — Vol. 125, № 6. — P. 2309–2321.
 55. Sesamin, J. Common variants of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of coronary heart disease among U.S. Diabetic men [Text] / J. Sesamin // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 2140–2147.