

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Т.А. Скиба

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия

Цель: изучить в крови и конденсате влаги выдохнутого воздуха у больных бронхиальной астмой (БА), сочетанной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также в крови этих больных суммарных метаболитов оксида азота. **Материалы и методы:** исследованию подлежали 215 пациентов с обострением персистирующей БА средней степени тяжести в возрасте ($38,6 \pm 2,4$) лет (88 (40,9%) мужчин, 127 (59,1%) женщин). I группа (64 чел.) — пациенты с БА, II группа (151 чел.) — пациенты с БА, сочетанной с СД 2-го типа. У обследованных изучали показатели системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови: малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), антиоксидантную систему (АОС) по активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), количество суммарных метаболитов оксида азота (NOx). В конденсате влаги выдохнутого воздуха (KBVV) определяли общие оксидантную (ООА) и антиоксидантную (ОАА) активность. **Результаты:** у пациентов с БА, сочетанной с СД 2-го типа, выявлено повышение в крови концентрации продуктов ПОЛ (МДА — в 2,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,3 раза ($p < 0,05$) — по сравнению с показателем у больных БА, ДК — соответственно в 2,0 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,2 раза ($p < 0,05$) — по сравнению с I группой). Активность ферментов АОС каталазы и СОД у больных с коморбидностью БА и СД 2-го типа выявилась ниже, чем у пациентов I группы. В KBVV пациентов с коморбидностью БА и СД 2-го типа отмечено значительное повышение ООА и снижение ОАА. Концентрация NOx в сыворотке крови пациентов II группы была выше, чем в контрольной группе, в 1,6 раза ($p < 0,05$), но ниже, чем у больных БА без коморбидности с СД 2-го типа, в 1,4 раза ($p < 0,05$). Направленность выявленных корреляционных связей между продуктами ПОЛ в сыворотке крови и KBVV подтверждали системный характер метаболических изменений в организме пациентов с БА, а их сила у больных II группы в сравнении с I группой — негативное влияние коморбидного СД 2-го типа на более значительную выраженность этих метаболических изменений. **Выводы:** полученные изменения состояния ПОЛ и АОС в крови и KBVV у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, а также суммарных метаболитов оксида азота могут быть охарактеризованы как системный метаболический стресс, обе составляющие которого — оксидативный и нитрозивный стрессы — поддерживаются недостаточностью стресс-лимитирующих механизмов, а именно: низкой активностью ферментов АОС и возможным истощением продукции оксида азота, что должно найти отражение в средствах коррекции метаболических нарушений у больных с указанной коморбидностью.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет, оксидантный и нитрозивный стресс, антиоксидантная система

Для цитирования: Скиба Т.А. Метаболический стресс и стресс-лимитирующие механизмы при бронхиальной астме, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):47-52. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-47-52.

Автор, ответственный за переписку: Скиба Татьяна Анатольевна, pobedonna.tatiana@yandex.ru.

METABOLIC STRESS AND STRESS-LIMITING MECHANISMS IN BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.A. Skiba

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia

Objective: to study the indicators of lipid peroxidation and the antioxidant system in the blood and moisture condensate of exhaled air in patients with AD combined with type 2 diabetes, and in the blood of these patients — total metabolites of nitric oxide. **Materials and methods:** the study involved 215 patients with persistent BA of moderate severity aged (38.6 ± 2.4)

years, including 88 men (40.9%), 127 women (59.1%). Among the examined patients with BA there were 64 — group I, persons with BA combined with type 2 diabetes — 151 (group II). The parameters of the lipid peroxidation system (LPS) in the blood serum were studied: malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), and the antioxidant system (AOS) according to the activity of catalase and superoxide dismutase (SOD), the amount of total metabolites of nitric oxide (NOx), in the condensate of exhaled air moisture (KEAM) was determined general oxidant (GOA) and antioxidant (AOA) activity. **Results:** in patients with BA combined with type 2 diabetes, an increase in the concentration of POL products in the blood was revealed: MDA was 2.6 times ($p<0.05$) compared with the control group and 1.3 times ($p<0.05$) compared with the indicator in patients with AD, DC, respectively, 2.0 times ($p<0.05$) compared with the control group and 1.2 times ($p<0.05$) compared with I group. The activity of the enzymes AOS catalase and SOD in patients with comorbidity of BA and type 2 diabetes was found to be lower than in patients of group I. In the KEAM of patients with comorbidity of BA and type 2 diabetes, a significant increase in OOA and a decrease in OAA were noted. The concentration of NOx in the blood serum of group II patients was 1.6 times higher than in the control group ($p<0.05$), but 1.4 times lower than in patients with AD without comorbidity with type 2 diabetes ($p<0.05$). The direction of the revealed correlations between the products of POL in blood serum and KEAM confirmed the systemic nature of metabolic changes in the body of patients with AD, and their strength in group II patients — the negative effect of comorbid type 2 diabetes on the greater severity of these metabolic changes. **Conclusions:** the resulting changes in the state of LPS and AOS in the blood and KEAM of patients with BA combined with type 2 diabetes can be characterized as systemic metabolic stress, both components of which: oxidative and nitrosive are supported by insufficient stress-limiting mechanisms — low activity of AOS enzymes and possible depletion of nitric oxide production, which should be reflected in the means of correcting metabolic disorders in patients with this comorbidity.

Keywords: bronchial asthma, diabetes mellitus, oxidative and nitrosive stress, antioxidant system.

For citation: Skiba T.A. Metabolic stress and stress-limiting mechanisms in bronchial asthma combined with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):47-52. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-47-52.

Corresponding author: Tatiana A. Skiba, pobedonna.tatiana@yandex.ru.

Введение

В патогенезе бронхиальной астмы (БА) метаболические нарушения играют важную роль. Доказанным является формирование системного оксидативного стресса при БА как следствия активации клеток, генерирующих биологически активные вещества — кислородозависимые свободные радикалы (супероксидрадикал, гидроксильный радикал). Основным фактором, ограничивающим накопление и патологическое воздействие свободных радикалов, является антиоксидантная система (АОС), включающая ферменты супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, и глутатионпероксидазу, которая у больных БА имеет сниженную активность [1]. Частым коморбидным состоянием, которое может быть генетически предопределенным у пациентов с БА из-за более частого наличия G-аллеля полиморфизма лептина, является сахарный диабет (СД) 2-го типа [2]. Оксидативный стресс при СД 2-го типа усугубляет процессы ферментативного аутоокислительного гликозилирования, которые при сочетании болезни с БА могут служить причиной более тяжелого течения обоих заболеваний. Гликозилированный гемоглобин при СД повышает активность NO-синтаз, метаболизирующих оксид азота (NO), что провоцирует и усугубляет развитие васкулярных поражений [3], а активные нитрорадикалы способны поражать ткань поджелудочной железы, что может являться причиной появления СД или усугубить его тяжесть [4]. Снижающаяся концентрация NO способствует ухудшению вазодилатации

эндотелия сосудов, то есть прогрессированию обоих заболеваний. Изучение показателей, характеризующих перекисное окисление липидов (ПОЛ) у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, связанного с ним состояние метаболизма оксида азота, и также механизмов, ограничивающих эти процессы, при сочетанном течении БА и СД 2-го типа может дать значительный посыл в разработке направлений лечения указанной коморбидности.

Цель исследования — изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в крови и конденсате влаги выдохнутого воздуха у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, а также в крови этих больных — суммарных метаболитов оксида азота.

Материалы и методы

Исследованию подлежали 215 пациентов со среднетяжёлым обострением персистирующей БА средней степени тяжести в возрасте ($38,6\pm 2,4$) лет: 88 (40,9%) мужчин, 127 (59,1%) женщин. I группу (64 чел.) составили пациенты с БА, II группу (151 чел.) — пациенты с БА в ассоциации с СД 2 го типа. Стаж заболевания БА у исследованных — $15,1\pm 1,8$ лет, длительность СД 2-го типа — $2,7\pm 0,4$ года. Диагноз БА и СД 2-го типа и объём проводимой терапии устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями. Исследование проведено в формате «случай-контроль». Критериями включения в

исследование, кроме наличия указанных заболеваний, были согласие больного на обследование, выполнение рекомендованных диагностических процедур. Критериями исключения стали сочетание БА и хронической обструктивной болезни лёгких, пациенты с БА других степеней тяжести, курение, употребление алкоголя, сахарный диабет I типа, инсулинзависимый СД 2-го типа, беременность, злокачественные новообразования, туберкулез, другие хронические заболевания в стадии обострения, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской Декларации по этике. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

У всех больных БА, наряду с проведением общепринятых клинических и инструментальных исследований, изучали в сыворотке крови показатели системы ПОЛ с определением малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) [5] и АОС по активности каталазы и СОД [6], количество суммарных метаболитов оксида азота (NO_x) [7], а также в конденсате влаги выдохнутого воздуха (КВВВ) общую оксидантную (ООА) и антиоксидантную активность (ОАА).

Для выработки нормативных показателей были обследованы 32 практических здоровых донора того же возраста и пола (контрольная группа). Статистические исследования проводились с использованием ППП «STATISTICA 10»: оценка нормальности распределения в выборках на основе анализа результатов вычисления критериев Колмогорова-Смирнова (K-S test) и Лиллиефорса (Lilliefors), вычислена М (медиана), m (величина доверительного интервала для медианы признака ($M \pm m$)), для определения достоверности различий между выборками данных использован U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, для установления возможных взаимозависимостей показателей — критерий корреляции Спирмена. Для оценки

взаимосвязи при сравнении трёх выборок (при отсутствии нормального распределения) использовался критерий Краскелла-Уоллиса и медианный тест.

Первоначально была проведена оценка полученных выборок показателей системы ПОЛ-АОЗ у больных БА в сыворотке крови и КВВВ на нормальность с использованием критериев Колмогорова-Смирнова (K-S test) и Лиллиефорса (Lilliefors). Расчёт ППП «STATISTICA 10» показал, что нормальность не установлена в большинстве случаев, так как d-статистика Колмогорова-Смирнова значима ($p < 0,05$), как и вероятности Лиллиефорса (Lilliefors), и гипотеза о том, что соответствующее распределение нормально, должна быть отвергнута [8, с. 77–82; 9]. В большей степени это относится к результатам группы БА в сочетании с СД 2-го типа (по показателю МДА K-S test $d=0,12796$, $p < 0,05$; ДК K-S test $d=0,11344$, $p < 0,05$; каталаза K-S test $d=0,11353$, $p < 0,05$; СОД K-S test $d=0,12602$, $p < 0,05$, при этом во всех случаях Lilliefors $p < 0,01$) однако и в контрольной группе, и в группе БА по ряду показателей наблюдаются $p < 0,05$, $p < 0,01$. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости выбора непараметрических критериев для дальнейшей оценки показателей.

Результаты

Анализ полученных показателей (табл. 1) выявил у пациентов II группы в сыворотке крови увеличение уровня МДА в 2,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателем у больных I группы.

Уровень ДК у больных БА в сочетании с СД 2-го типа также превышал аналогичный у лиц контрольной группы в 2,0 раза ($p < 0,05$) и у пациентов с БА без коморбидности с СД 2-го типа

Таблица 1

Показатели системы ПОЛ-АОЗ у больных БА в сыворотке крови и КВВВ ($M \pm m$)

Показатель, ед.	Контрольная группа (n=32)	I группа (n=64)	II группа (n=151)
МДА, мкмоль/л	$3,6 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,8^*$	$9,4 \pm 0,5^*$
ДК, мкмоль/л	$6,3 \pm 0,1$	$10,2 \pm 0,8^*$	$12,7 \pm 0,6^*$
Каталаза, мкат/час/л	$16,7 \pm 0,9$	$26,6 \pm 1,2^*$	$21,6 \pm 1,4^*$
СОД, МО/мгНв	$28,4 \pm 1,2$	$36,9 \pm 1,2^*$	$29,9 \pm 1,3$
ООА, %	$0,2 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,7^*$	$16,2 \pm 2,1^*$
ОАА, %	$8,1 \pm 0,3$	$11,6 \pm 1,1^*$	$12,9 \pm 1,9^*$
Коэффициент ООА/ОАА	$0,012 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,2^*$	$1,3 \pm 0,1^*$

Примечания: * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; _ — $p < 0,05$ при сравнении между группами больных.

Таблица 2

Количество суммарных метаболитов оксида азота у исследованных больных БА

Показатель, ед.	Контрольная группа (n=32)	I группа (n=64)	II группа (n=151)
NO _x , мкмоль/л,	5,3±0,4	11,7 ± 1,0*	8,4 ± 0,7*

Примечания: * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; _ — $p < 0,05$ при сравнении между группами больных.

— в 1,2 раза ($p < 0,05$). Нарастание концентрации в крови продуктов липопероксидации сопровождалось у коморбидных больных повышением активности фермента АОС каталазы по сравнению с контрольной группой в 1,3 раза ($p < 0,05$) и тенденцией к повышению активности СОД. Однако активность каталазы и СОД у больных с сочетанием БА и СД 2-го типа по сравнению с таковыми показателями у пациентов с БА без СД 2-го типа оказалась соответственно в 1,2 и в 1,2 раза достоверно ($p < 0,05$) ниже.

В КВВВ больных II группы ООА была выше, чем у здоровых лиц, в 162 раза ($p < 0,001$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем у больных I группы.

У больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа, ООА в КВВВ превышала контрольные значения в 1,6 раза ($p < 0,05$) и была несколько (в 1,1 раза) выше, чем у пациентов с БА без коморбидности с СД 2-го типа. Поэтому коэффициент ООА/ООА у больных II группы был значительно выше аналогичного у здоровых лиц, в 1,9 раза ($p < 0,05$) — чем у больных БА, что свидетельствовало о высокой активности локального оксидативного стресса в трахеобронхиальном дереве (ТБД) у пациентов с БА, сочетанной с СД 2-го типа. Таким образом, преобладание продуктов ПОЛ над активностью ферментов АОС в сыворотке крови у больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа, наряду с высоким уровнем ООА в ТБД может быть охарактеризовано как системный оксидативный стресс с большей активностью у больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа, чем при БА без СД 2-го типа.

Количество суммарных метаболитов оксида азота NO_x у коморбидных пациентов оказалось выше, чем в контрольной группе, в 1,6 раза ($p < 0,05$), но ниже, чем у больных с БА без коморбидности с СД 2-го типа, в 1,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Для подтверждения значимости различий между результатами трёх групп независимо от вида их распределения был осуществлён ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису — обобщённый метод Манна-Уитни для сравнения трех групп и более и медианного теста, реализованных в ППП STATISTICA 10. По каждому показателю получен $p < 0,05$ в обоих тестах, так, например, ранговый ДА Краскела-Уоллиса для показателя МДА Н (2, N= 247) =185,8705, $p = 0,000$, а медианный тест пока-

зал Хи-квадрат=130,2793, $ss=2$, $p=0,000$, для показателя ДК Н (2, N= 247)=184,4607, $p = 0,000$ и Хи-квадрат=139,0522, $ss=2$, $p=0,000$ и так далее, то есть мы принимаем гипотезу о различии в результатах трёх групп по каждому показателю. Для подтверждения статистической достоверности различий между группами проведено парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, также выполненную в ППП STATISTICA 10, позволяющей проводить оценку для выборок численностью более 60 значений. Была применена поправка Бонферрони ($\alpha=0,01667$) при оценке значения уровня достоверности. Сравнение проводилось в парах «Контрольная группа и БА», «Контрольная группа и БА в сочетании с СД 2-го типа» и «БА и БА в сочетании с СД 2-го типа». По всем показателям получены результаты $p < 0,05$ (например, по показателю МДА в паре «Контрольная группа и БА» $U=12,500$, $Z=-7,85762$, $p=0,00000$; в паре «Контрольная группа и БА в сочетании с СД 2-го типа» $U=28,50$, $Z=-8,0841$, $p=0,00000$; в паре «БА и БА в сочетании с СД 2-го типа» $U=10,000$, $Z=-11,5842$, $p=0,00001$). Результаты попарного сравнения подтверждают предположение о существенных различиях между группами.

Дальнейшее исследование показало, что между концентрациями продуктов ПОЛ и NO_x в сыворотке крови исследованных больных выявились коррелятивные связи: у пациентов с БА между МДА и NO_x позитивная слабая ($r=+0,308$, $p < 0,05$), а у больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа, — несколько сильнее негативная ($r=-0,437$, $p < 0,05$), между концентрациями ДК и NO_x в крови больных I группы ($r=+0,328$, $p < 0,05$) и II группы ($r=-0,419$, $p < 0,05$). При этом у больных I группы между величинами активности каталазы и СОД и концентрацией NO_x у больных БА выявлялись негативные корреляционные связи: ($r=-0,527$, $p < 0,05$) и ($r=-0,578$, $p < 0,05$), а у пациентов с БА, сочетанной с СД 2-го типа, корреляционная зависимость отсутствовала между СОД и NO_x и была слабой негативной между каталазой и NO_x ($r=-0,304$, $p < 0,05$). Коэффициент ООА/ООА позитивно коррелировал с показателями МДА и ДК у больных с БА, сочетанной с СД 2-го типа соответственно ($r=-0,673$, $p < 0,05$) и ($r=-0,781$, $p < 0,05$). Эта связь была слабее у пациентов с БА без СД 2-го типа: ($r=-0,447$, $p < 0,05$) и ($r=-0,562$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Значительное повышение уровней МДА, ДК, показателей ОАА и коэффициента ООА/ОАА у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, по сравнению с больными БА указывало на наличие системного оксидативного стресса у коморбидных больных, который у них имел более выраженную интенсивность по сравнению с больными БА без СД 2-го типа. Величина и направленность корреляционных связей подтверждали негативное влияние сопутствующего СД 2-го типа на выраженность оксидативного стресса. При этом степень нарастания активности ферментов АОС оказалась недостаточной и в крови больных, и в ТБД. Недостаточная активность локальной АОС у пациентов с обострением БА может быть показателем её истощения на фоне длительного существования хронического воспаления в ТБД пациентов или угнетения её активности значительным количеством продуктов ПОЛ. Увеличение выраженности локального оксидативного стресса и недостаточность стресс-лимитирующих механизмов, таких как снижение активности ферментов АОС в крови больных и ТБД, сопровождается повреждением эпителия бронхов, повышением проницаемости биологических барьеров для токсинов, повышением адгезивных и агрегационных свойств клеток крови, что в свою очередь может вызвать окклюзию микроциркуляторного русла, нарушение перфузионно-диффузионной способности лёгких и потенцировать фиброзные процессы в тканях бронхов и лёгких, которые усиливаются ферментативным аутоокислительным гликозилированием за счёт СД. Повышение количества NOx в крови пациентов с БА указывает на наличие нитрозивного стресса, тесно связанного с активностью оксидативного стресса, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях антиоксидантного и нитрозивного статуса у больных БА. Выявленные различия в полученных данных в крови больных могут быть связаны с разной степенью тяжести БА и тяжестью коморбидности, длительностью заболевания БА, объёмом терапии и уровнем кон-

троля БА у пациентов [1]. Концентрация NOx в крови больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, выявилась сниженной по сравнению с пациентами с БА без СД 2-го типа. Уменьшение количества NOx с одной стороны снижает активность нитрозивного стресса у больных БА, сочетанной с СД 2-го типа, — второй стрессовой составляющей метаболических нарушений, а с другой — может свидетельствовать об истощении синтеза NO как фактора позитивного воздействия на микрососуды, в том числе за счёт СД 2-го типа у больных БА и способствовать развитию осложнений у них, в частности, в виде ухудшения контроля БА и контроля уровня гликемии [10], развития микроангиопатий.

Заключение

У пациентов с БА, сочетанной с СД 2-го типа, имеют место глубокие метаболические нарушения в виде сочетания оксидативного стресса с повышением в крови концентрации продуктов перекисного окисления и в ТБД общей оксидантной активности, и нитрозивного стресса с увеличением количества суммарных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, которые могут быть охарактеризованы как комплексный метаболический стресс. Обе составляющие метаболического стресса поддерживаются недостаточностью стресс-лимитирующих механизмов в виде низкой активности ферментов АОС в сыворотке крови: каталазы и супероксиддисмутазы, значительным снижением ОАА в ТБД, а также возможным истощением продукции оксида азота у больных с сочетанием БА и СД 2-го типа, что должно найти отражение в средствах коррекции метаболических нарушений у больных с указанной коморбидностью.

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение особенностей состояния pH ТБД у пациентов с коморбидностью БА и СД 2-го типа.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. Ожирение и метаболизм. 2018;15(4):9-14. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):9-14. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet9578
2. Пашкевич А.В., Серебрякова О.В. Анализ генетического полиморфизма лептина (g2548a) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. Современные проблемы науки и образования. 2023;(6):131-134. Pashkevich A.A., Serebryakova O.V. Analysis of genetic polymorphism of leptin (g2548a) in patients with a combination of asthma and diabetes type 2. *Modern problems of science and education*. 2023;(6):131-134. (In Russ.) DOI 10.17513/spno.33176
3. Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И. Мельник А.В., Астраков С.В. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Варианты генетических полиморфизмов NO синтетаз. Современные проблемы науки и образования. 2020;(4):43-52. Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Melnik A.V., Astrakov S.V. Bronchial asthma and comorbid diseases. Variants of no synthetases genetic polymorphisms. *Modern problems of science and education*. 2020;(4):43-52. (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.30062
4. Алексеенко Е.А., Быков И.М., Луконин И.А. Нарушения окислительного метаболизма у больных с сахарным диабетом 2-го типа и заболеваниями органов дыхания. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;1(162):7-11. Alekseenko E.A., Bykov I.M., Lukonin I.A. The oxidative metabolism disorders in patients suffering from type II diabetes mellitus and diseases of the respiratory apparatus. *Kuban scientific medical bulletin*. 2017;1(162):7-11. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29141486 EDN: YNSHBV
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.М. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983;(3):33-36. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.M. Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhaniya gidroperekisei lipidov v plazme krovi. *Laboratornoe delo*. 1983;(3):33-36. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21850675 EDN: SKECVT
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;(1):16-19. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo*. 1988;(1):16-19. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21757023 EDN: SICVLT
7. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126(1):131-138. DOI: 10.1016/0003-2697(82)90118-x
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moskva: Mediasfera; 2002. ((In Russ.) eLIBRARY ID: 42430289 EDN: UISZQM
9. Чурилова Э.Ю., Салин В.Н. Непараметрические методы обнаружения взаимосвязи показателей в современных статистических исследованиях с использованием пакета прикладных программ STATISTICA. Инновационное развитие экономики. 2017;4(40):219-233. Churilova E.Yu., Salin V.N. Neparametricheskie metody obnaruzheniya vzaimosvyazi pokazatelei v sovremennykh statisticheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem paketa prikladnykh programm STATISTICA. *Innovatsionnoe razvitie ekonomiki*. 2017;4(40):219-233. (In Russ.) eLIBRARY ID: 30102839 EDN: ZITGGZ
10. Пашкевич А.В., Серебрякова О.В. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2023;(4):49-55. Pashkevich A.V., Serebryakova O.V. Clinical, laboratory and instrumental features of the combined course of bronchial asthma and type 2 diabetes mellitus. *ENI Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2023;(4):49-55. DOI: 10.52485/19986173_2023_4_49

Информация об авторе

Скиба Татьяна Анатольевна, доцент кафедры внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-9897-0241>, pobedonna.tatiana@yandex.ru.

Information about the author

Tatiana A. Skiba, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-9897-0241>, pobedonna.tatiana@yandex.ru.

Получено / Received: 03.02.2024

Принято к печати / Accepted: 14.02.2024