

ДИНАМІКА ЛЕПТИНУ, ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ ВІСЦЕРАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Г.А. Фадєєва, Л.Н. Приступа

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Встановлено достовірне зростання лептину, ІЛ-6 на фоні низького вмісту ІЛ-10 у крові хворих на ізольовану бронхіальну астму та в асоціації з вісцеральним ожирінням. У хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ожирінням вміст прозапальних цитокінів залишається високим на фоні лікування інгаляційними стероїдами.

Одним із патогенетичних механізмів, що сприяє розвитку ускладнень ожиріння, у тому числі й обтяжує перебіг бронхіальної астми (БА), є продукція жировою тканиною лептину, прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), хемоатрактантного протеїну моноцитів-1, гострофазових протеїнів, що призводить до хронічного системного запалення помірної сили [1 – 6]. У літературі велика увага надається порушенню балансу між синтезом про- та протизапальних медіаторів при ізольованій бронхіальній астмі, це неодноразово відображено у літературі, але дані щодо цитокінового профілю, включаючи лептин, у хворих на БА з різною масою тіла поодинокі.

З відкриттям гормону лептину, рівень якого підвищений у крові пацієнтів з ожирінням та позитивно корелює із загальною масою жиру в організмі [7, 8], з ІМТ [1, 9, 10], інтенсивно вивчається його роль у виникненні та перебігу багатьох хронічних захворювань. Багаторічні експериментальні дослідження підтвердили, що лептин є плейотропним цитокіном завдяки його різнобічним впливам на ангіогенез, гематопоез, ліпідний та вуглеводний метаболізм, репродуктивну, кардіоваскулярну та імунну системи [11, 12, 13]. Продукція лептину стимулюється естрогенами та прогестероном [14, 15], прийомом системних глюкокортикоїдів (ГКС) [2, 9, 16, 17], прозапальними цитокінами [18, 19, 20].

Вивчення ролі лептину в патогенезі алергічних захворювань є доречним, оскільки рецептори лептину ідентифіковані на всіх клітинах уродженого та набутого імунітету, включаючи Т- та В-лімфоцити, натуральні кілери, моноцити, еозинофіли, макрофаги [21–24], поліморфонуклеарні нейтрофіли [25], опасисті клітини [26], а також в ацинусах легень дорослих тварин [27].

Про здатність лептину активувати та підтримувати запалення в бронхах свідчать результати експериментальних досліджень про те, що лептин індукує продукцію ІЛ-1 β [28], ІЛ-6 та ФНП- α моноцитами, адипоцитами [24, 29, 30, 31], хемокінів ІЛ-8, ростового онкогену- α , хемоатрактантного протеїну моноцитів MCP-1 [31], значно підвищує експресію молекул адгезії ICAM-1 та CD-18 на поверхні еозинофілів та ендотеліальних клітин [4, 12, 31], маркерів активації CD25, CD71, CD69 на CD4+ та CD8+ лімфоцитах [23], підвищує фагоцитарну активність макрофагів [4, 12, 32], стимулює хемокінетичну міграцію еозинофілів [31], хемотаксис нейтрофілів у вогнище запалення та вивільнення ними кисневих радикалів, які підвищують вираженість запалення [25, 33, 34], вивільнення арахідонової кислоти з макрофагів за рахунок підвищення активності фосфоліпази A₂, підвищення синтезу простагландину E₂, лейкотрієну (ЛТ) В₄, меншою мірою цистеїнілових ЛТ C₄D₄E₄ [35].

Роль лептину у патогенезі загострень при БА підтверджує факт розвитку гіперреактивності дихальних шляхів та підвищення сироваткового IgE у попередньо сенсibiliзованих овальбуміном тварин із дефіцитом маси тіла, яким вводили підшкірно лептин [36].

Виділивши культури зрілих та незрілих опасистих клітин з крові здорових волонтерів та обробивши їх лептином, Mattioli B. et al. (2005) зробили висновки про

те, що лептин активує продукцію цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП) та хемокинів, знижуючи вивільнення ІЛ-10, індукує поляризацію актинових філаментів опасистих клітин, сприяючи їх міграції, адгезії та міжклітинним контактам [26].

Гіперпродукція цитокінів (ІЛ-6, лептину, ФНП- α) при ожирінні знижує активність та проліферацію регуляторних Т-лімфоцитів – продуцентів протизапального ІЛ-10 [37, 38], зокрема ІЛ-6 посилює диференціювання В-клітин та продукцію ними антитіл, стимулює продукцію гострофазових білків, таких як С-реактивний протеїн печінки [39] та фібриноген, й локально впливає на фіброгенез і ремоделювання дихальних шляхів [40, 41].

ІЛ-10, що продукується головним чином активованими Т-хелперами II типу, пригнічує функціональну активність макрофагів та продукцію прозапальних цитокінів, посилюючи проліферацію В-лімфоцитів та секрецію імуноглобулінів. Результати досліджень щодо вмісту ІЛ-10 у хворих на БА суперечливі.

Отже, лептин, ІЛ-6, ІЛ-10 та інші цитокіни мають важливу імунопатофізіологічну роль в алергічному запаленні, забезпечуючи патогенетичний механізм взаємозв'язку ожиріння і БА, сприяючи реалізації його обтяжливого впливу на перебіг астми та знижуючи ефективність загальноприйнятого лікування. Це підтверджено тим, що у хворих на БА із ожирінням обструкція та запалення дихальних шляхів зберігаються, незважаючи на лікування високими дозами гормонів.

Метою дослідження була оцінка активності запального процесу на підставі вивчення вмісту лептину, ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих на БА з різною масою тіла у ході лікування інгаляційними ГКС (іГКС).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 51 хворого на БА із перебігом середньої тяжкості та тяжким. I групу склали 22 пацієнти з БА та нормальною масою тіла, II групу – 29 хворих на БА з ожирінням. 20 практично здорових осіб (ПЗО) склали контрольну групу.

Діагностику та лікування БА здійснювали згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007р. “Протокол надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму”. Визначали масу тіла, ріст та індекс маси тіла (ІМТ), обсяг талії (ОТ), обсяг стегон (ОС) із подальшим визначенням коефіцієнта централізації жиру (КЦЖ), сагітальний діаметр (СД); за формулами розраховували загальний об'єм жирової тканини (ЗОЖТ), об'єм вісцеральної жирової тканини (ОВЖТ). Показники ІМТ оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ. Відношення ОТ/ОС більше 0,85 у жінок і більше 0,9 у чоловіків, ОТ більший 94 см у чоловіків і більший 80 см у жінок трактували як вісцеральний тип ожиріння.

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали спірографом «Метатест-2». За допомогою ІФА-наборів досліджували рівні сироваткового лептину (LEPTIN ELISA KIT, DRG), ІЛ-6 та ІЛ-10 («Протеїновий контур», Росія).

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики. Достовірність різниці середніх величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Антропометрична характеристика досліджуваних груп наведена у табл. 1.

Таблиця 1 – Антропометричні показники у хворих на бронхіальну астму

Показник	I група, n = 22	II група, n = 29
ОТ, см	78,8 \pm 1,31	107,6 \pm 1,5
ОС, см	98,2 \pm 1,05	120,4 \pm 1,29
КЦЖ	0,80 \pm 0,002	0,89 \pm 0,001
СД, см	17,1 \pm 0,19	22,4 \pm 0,18
ОВЖТ, см	1,00 \pm 0,10	4,4 \pm 0,22
ОЗЖТ, см	11,4 \pm 0,21	31,9 \pm 1,52

ІМТ складав у пацієнтів I групи ($23,8 \pm 1,25$) $\text{кг}/\text{м}^2$ та ($33,7 \pm 0,37$) $\text{кг}/\text{м}^2$ у пацієнтів II групи. Показники ФЗД залежно від ІМТ наведені у табл. 2. Показники ОФВ₁, ЖЄЛ, ПШВ у хворих II групи нижчі у порівнянні із такими у хворих I групи ($p < 0,05$), що свідчить про посилення порушень легеневої функції у хворих на БА під впливом ожиріння.

Таблиця 2 – Показники індексу маси тіла та функції зовнішнього дихання у досліджуваних хворих, $M \pm t$

	ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	ЖЄЛ, %	ОФВ ₁ , %	ПШВ, %
I група, n = 22	$23,8 \pm 1,25$	$66,4 \pm 2,96$	$59,1 \pm 2,85$	$48,2 \pm 2,40$
II група, n = 29	$33,7 \pm 0,37$	$55,9 \pm 2,12$ *	$56,0 \pm 2,38$	$42,1 \pm 2,36$
Контроль, n = 20	$22,8 \pm 0,89$	$97,2 \pm 2,1$	$95,3 \pm 2,2$	$97,5 \pm 2,8$
* Вірогідність відмінності аналогічних показників у порівнянні із хворими I групи				

Порівняльні дані про концентрацію цитокінів у хворих досліджуваних груп до лікування наведені у табл. 3. При оцінці рівня лептину у хворих I групи встановлено достовірне його підвищення у 3 рази, у хворих II групи – у 7,3 рази порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,001$). Підвищений вміст лептину у хворих II групи порівняно з таким у хворих на БА з нормальною масою тіла свідчить про зростання продукції лептину у міру збільшення ІМТ, що співзвучно з результатами інших дослідників [1, 9, 10].

Таблиця 3 – Концентрація цитокінів у крові хворих на бронхіальну астму

Показник, пг/мл	Контроль, n = 20	I група, n = 22	II група, n = 29
Лептин	$4,9 \pm 0,54$	$14,9 \pm 0,75$ *	$35,8 \pm 2,14$ ** *
ІЛ-6	$4,3 \pm 0,31$	$11,3 \pm 0,38$ *	$24,2 \pm 1,94$ ** *
ІЛ-10	$4,1 \pm 0,43$	$12,9 \pm 1,28$ *	$9,2 \pm 1,10$ ** *
* Достовірність відмінності ($p < 0,001$) показників у порівнянні із контролем.			
** Достовірність відмінності ($p < 0,05$) показників у порівнянні з I групою			

Рівень ІЛ-6 у крові хворих I та II груп у 2,6 та 5,6 рази перевищував показник ПЗО і становив ($11,3 \pm 0,38$) та ($24,2 \pm 1,94$) пг/мл відповідно.

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом виявлено: позитивний кореляційний зв'язок рівнів лептину з ІМТ ($r = 0,78$; $p < 0,05$) і більшою мірою – із ЗОЖТ ($r = 0,79$; $p < 0,05$), рівнів ІЛ-6 з ІМТ ($r = 0,64$; $p < 0,05$) і з ОВЖТ ($r = 0,65$; $p < 0,05$), а також між рівнем лептину та ІЛ-6 ($r = 0,69$; $p < 0,05$), що співзвучно з даними Bullo M. et al. (2003) [3].

Підтвердженням активності запалення в організмі є рівень протизапального ІЛ-10, який у хворих на БА з ВО був значно нижчим за показник у хворих I групи ($p < 0,05$), перевищуючи показник ПЗО лише вдвічі.

Після проведеного лікування концентрація лептину та ІЛ-6 наблизилася до значень ПЗО лише у хворих I групи і становила ($9,8 \pm 0,54$) та ($6,8 \pm 0,38$) пг/мл відповідно. У хворих II групи показники продукції цитокінів знизилися до ($32,3 \pm 2,1$) пг/мл для лептину та до ($17,8 \pm 1,74$) пг/мл для ІЛ-6, але залишалися вищими за показник контролю, що свідчить про збереження запального процесу як у бронхах, так і в організмі в цілому. Крім того, рівень ІЛ-10 у хворих I групи перевищив показник ПЗО у 5,4 рази ($22,2 \pm 1,87$) пг/мл, а у хворих II групи лише у 4

рази і становив $(16,5 \pm 1,49)$ пг/мл. Динаміка вмісту цитокінів у крові хворих на БА під впливом лікування ІГКС відображена на рис.1–3.

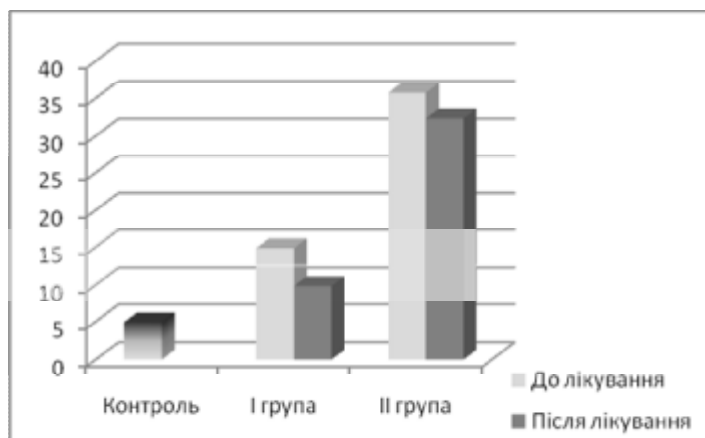


Рисунок 1 – Динаміка вмісту лептину у крові досліджуваних хворих на фоні лікування

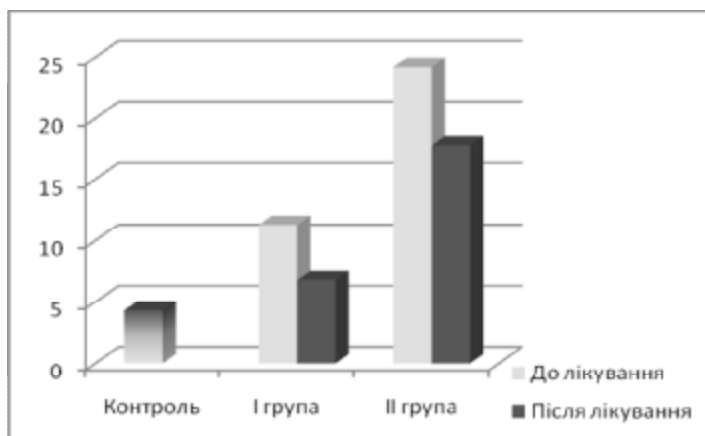


Рисунок 2 – Динаміка вмісту ІЛ-6 у крові досліджуваних хворих на фоні лікування

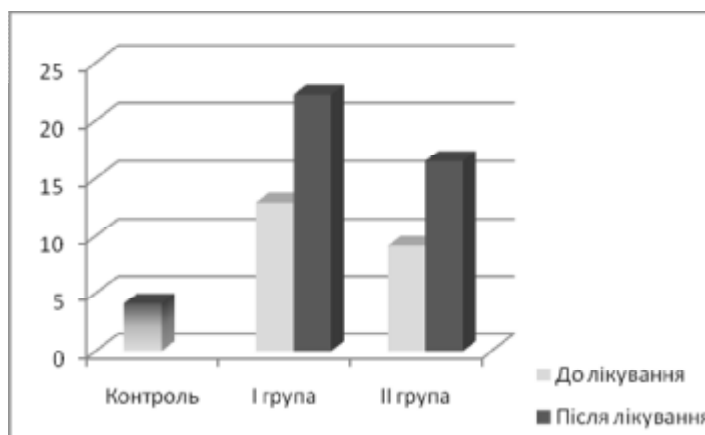


Рисунок 3 – Динаміка вмісту ІЛ-10 у крові досліджуваних хворих на фоні лікування

Отримані дані щодо гіперпродукції ІЛ-6 і лептину, який структурно гомологічний інтерлейкіну-6 [11, 42], та зниженої кількості протизапального ІЛ-10 відображають рівень активності запального процесу у хворих на БА. Позитивний кореляційний зв'язок між вмістом цитокінів та ІМТ, ЗОЖТ, ОВЖТ свідчить про те, що жирова тканина є додатковим джерелом продукції прозапальних медіаторів (лептину, ІЛ-6), які залучені в механізм обтяжливого впливу ожиріння на перебіг БА.

ВИСНОВКИ

У міру наростання ІМТ, ЗОЖТ, ОВЖТ зростали показники вмісту лептину та ІЛ-6 у крові хворих на БА.

У хворих на БА із ожирінням рівні сироваткового лептину та ІЛ-6 вірогідно вищі, а вміст ІЛ-10 нижчий у порівнянні із такими у хворих на БА з нормальною масою тіла.

На фоні лікування іГКС хворих на БА, обтяжену ВО, вміст прозапальних цитокінів значно перевищував показники у хворих І групи та ПЗО і наближався до норми у хворих на БА з нормальною масою тіла.

Для досягнення повного контролю над перебігом БА, обтяженої вісцеральним ожирінням, лікування хворих необхідно доповнити протизапальними засобами з додатковим механізмом дії для зменшення запальних ефектів лептину та рекомендаціями щодо зниження маси тіла хворих.

SUMMARY

LEPTIN AND INTERLEUKIN DYNAMICS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND VISCERAL OBESITY

G.A. Fadeeva, L.N. Prystupa
Sumy State University

A reliable increase of leptin and IL-6 levels on a background of decreased IL-10 in blood serum of patients with isolated bronchial asthma and in association with visceral obesity is revealed. The maintenance of proinflammatory cytokines in bronchial asthma patients with visceral obesity remains high after treatment by inhaled steroids.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Van Dielen F.M., van't Veer C., Schols A.M. et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25, № 12. – P. 1759 – 1766.
2. Havel P.J. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13, №1. – P. 51 – 59.
3. Bulló M., García-Lorda P., Megias I., Salas-Salvadó J. Systemic Inflammation, Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor, and Leptin Expression // *Obesity Research.* – 2003. – Vol.11. – P. 525 – 531.
4. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 911–919.
5. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol.115. – P. 897 – 909.
6. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // *Eur. Cytokine Netw.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 4–12.
7. Ahima R.S., Flier J.S. Leptin // *Annu. Rev. Physiol.* – 2000. – Vol. 62. – P. 413 – 437.
8. Vieira V.J., Ronan A.M., Windt M.R., Tagliaferro A.R. Elevated atopy in healthy obese women // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2005. – Vol. 82, № 3. – P. 504 – 509.
9. Бабаджанова Г.Ю., Нагорный А.Б., Лебедин Ю.С., Чучалин А.Г. Содержание лептина у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом // *Терапевтический архив.* – 2003. – №3. – С. 18–20.
10. Pilcová R., Sulcová J., Hill M. et al. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens // *Physiol. Res.* – 2003. – V.52, №1. – P. 53 – 60.
11. Faggioni R., Feingold K.R., Grunfeld C. Leptin regulation the immune response and the immunodeficiency of malnutrition // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 2565 – 2571.
12. Harle P., Pongratz G., Weidler C. et al. Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – № 63. – P. 809 – 816.
13. Otero M., Lago R., Lago F., Casanueva F. et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights // *FEBS Letters.* – 2005. – Vol. 579, № 2. – P. 295 – 301.
14. Messinis I. E., Papageorgiou I., Milingos S. et al. Oestradiol plus progesterone treatment increases serum leptin concentrations in normal women // *Human Reproduction.* – 2001. – Vol.16, № 9. – P. 1827 – 1832.

15. Ruhl C. E., Everhart J. E. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures // American Journal of Clinical Nutrition. – 2001. – Vol.74, №3. – P. 295 – 301.
16. Wabitsch M., Jensen P.B., Blum W.F. et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells // Diabetes. – 1996. – Vol. 45, № 10. – P. 1435 – 1438.
17. Heuck C., Wolthers O.D. Serum leptin in children with asthma treated with inhaled budesonide // Respir. Med. – 1999. – Vol. 93, № 4. – P. 268 – 271.
18. Grunfeld C., Pang M., Shigenaga J.K. et al. Serum leptin levels in the acquired immunodeficiency syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – № 81. – P. 4342 – 4346.
19. Zumbach M.S., Boehme M.W., Wahl P. et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82, № 12. – P. 4080 – 4082.
20. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. – 2003. – № 112. – P. 1796 – 1808.
21. Gainsford T., Willson T.A., Metcalf D. et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1996. – Vol. 93. – P. 14564 – 14568.
22. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression // Nature. – 1998. – Vol.394. – P. 897 – 901.
23. Martín-Romero C., Santos-Alvarez J., Goberna R. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes // Cell. Immunol. – 2000. – Vol.199, №1. – P. 15 – 24.
24. Zarkesh-Esfahani H., Pockley G., Metcalfe R. A. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes // J. Immunol. – 2001. – Vol.167, №8. – P. 4593 – 4599.
25. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Tridon A. et al. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? // Journal of Leukocyte Biology. – 2001. – Vol.69, №3 – P. 414 – 418.
26. Mattioli B., Straface E., Quaranta M.G. et al. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, № 11. – P. 6820–6828.
27. Bergen H. T., Cherlet T. C., Manuel P., Scott J. E. Identification of Leptin Receptors in Lung and Isolated Fetal Type II Cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2002. – Vol.27, № 1. – P. 71 – 77.
28. Luheshi G. N., Gardner J. D., Rushforth D. A. et al. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96, № 12. – P. 7047 – 7052.
29. Lappas M., Permezel M., Rice G. E. Leptin and Adiponectin Stimulate the Release of Proinflammatory Cytokines and Prostaglandins from Human Placenta and Maternal Adipose Tissue via Nuclear Factor- κ B, Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor- γ and Extracellularly Regulated Kinase 1/2 // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146, № 8. – P. 3334 – 3342.
30. Tang Chih-Hsin, Da-Yuu Lu, Rong-Sen Yang et al. Leptin-Induced IL-6 Production Is Mediated by Leptin Receptor, Insulin Receptor Substrate-1, Phosphatidylinositol 3-Kinase, Akt, NF- κ B, and p300 Pathway in Microglia // The Journal of Immunology. – 2007. – № 179. – P. 1292 – 1302.
31. Wong C.K., Cheung P.F., Lam C.W. Leptin-mediated cytokine release and migration of eosinophils: implications for immunopathophysiology of allergic inflammation // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37, № 8. – P. 2337 – 2348.
32. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z. Leptin regulates proinflammatory immune responses // FASEB J. – 1998. – Vol.12, №1. – P. 57 – 65.
33. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M., Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells // The FASEB Journal. – 1999. – №13. – P. 1231–1238.
34. Rahman I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. – 2002. – Vol.1, № 3. – P. 291–315.
35. Mancuso P., Canetti C., Gottschalk A. et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 γ) protein expression // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2004. – Vol.287, №3. – P. 497 – 502.
36. Shore S. A., Fredberg J. J. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 925 – 927.
37. De Rosa V., Procaccini C., Cali G. et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation // Immunity. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 241 – 255.
38. Hersoug L.G., Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? // Allergy. – 2007. – Vol.62, №10. – P. 1205 – 1213.
39. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // Eur. Cytokine Netw. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 4–12.
40. Elias J.A., Zhu Z., Chupp G., Horner R.J. Airway remodeling in asthma // J. Clin. Invest. – 1999. – № 104. – P. 1001–1006.
41. Chiappara G., Gagliardo R., Siena A. et al. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 85 – 93.
42. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174, № 2. – P.112–119.

Фадеева Г.А., _____ ;
Пристина Л.Н., д-р. мед. наук

Надійшла до редакції 20 лютого 2009 р.