На правах рукописи

Уксуменко Анна Анатольевна

Применение сухих углекислых ванн и алиментарных алкил-глицеринов в восстановительном лечении больных легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением

3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Автореферат
к диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ессентуки, 2023

Работа выполнена в лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно–исследовательском институте медицинской климатологии и восстановительного лечения

Научный руководитель: Антонюк Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» - Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения

Официальные оппоненты:

Яшков Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, спортивной медицины, физиотерапии и курортологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Самара);

Дудченко Лейла Шамильевна, доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт Физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации Имени И.М. Сеченова» (г. Ялта)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 999.237.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», по адресу: 357501, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России по адресу г. Пятигорск, проспект Кирова, 30 и на сайте https://skfmba.ru/

Автореферат разослан «___»_____2023 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 999.237.02,
кандидат медицинских наук, доцент Е.Н. Чалая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Бронхиальная астма (БА) во всем мире является значимой медико-социальной проблемой. В структуре БА преобладает легкое течение, которое составляет в среднем 50-75% (Авдеев С.А., 2018; Cevhertas L., 2020). Фенотипическая гетерогенность БА и хроническое воспаление влияют на течение и контроль над заболеванием, в связи с чем активно изучается проблема адресной фенотип-специфической терапии (Ненашева Н.М., 2014).

К тяжелым и быстро прогрессирующим фенотипам относится БА в сочетании с висцеральным ожирением, что диктует необходимость повышения контроля над заболеванием на ранних стадиях – при легкой БА и висцеральном ожирении 1-2 степени (Маркова Т.Н., 2020, Carpaij O.A., 2018). Исследование патогенеза формирования фенотипа БА и ожирения позволит разработать персонифицированные подходы восстановительного лечения (Дудченко Л.Ш., 2018; Лян Н.А., 2020).

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на множество предложенных теорий, вопрос о патогенетических механизмах взаимосвязи между астмой и ожирением остается открытым. В настоящее время внимание уделяется системному воспалению (Ненашева Н.М., 2019; Carpaij O.A., 2018; Wenzel S., 2019). Известно, что активация воспаления на начальных этапах БА происходит при участии медиаторов липидной природы. В частности, эйкозаноидов, являющихся окисленными производными жирных кислот (ЖК) (лейкотрины, тромбоксаны, простагландины) и проразрешающих липидных медиаторов эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот. Дисбаланс в биосинтезе эйкозаноидов является критически важным в развитии хронического системного воспаления при заболеваниях органов дыхания (Каратеев А.Е., 2016; Bozelli, J.C., 2021). В последние годы внимание уделяется уникальному подклассу липидных медиаторов – плазмалогенам, присутствие которых в мембранах клеток во многом определяет свойства мембран, специфичность мембранных рецепторов, транспорт метаболитов и антиоксидантную активность. Плазмалогены участвуют в регуляции иммунных реакций и процессов воспаления (Sordillo J.E., 2020). В состав сурфактанта легких входит до 3% плазмалогенов, что предохраняет легкие от соединений вызывающих образование в легких пе-

рекисей. Подержание баланса плазмалогенов в организме человека рассматривается как важный фактор в профилактике БА (Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., 2018; Полякова С.И., 2021). Учитывая данные литературы, плазмалогены можно рассматривать как мишени терапевтического воздействия при фенотипе БА в сочетании с ожирением (Кытикова О.Ю. с соавт., 2018). В настоящее время существует ряд синтетических и полусинтетических препаратов – предшественников плазмалогенов. Известны и природные соединения, являющиеся предшественниками плазмалогенов. К таковым относятся алкил-глицерины (АГ) – липиды с простой эфирной связью, содержащиеся преимущественно в морских гидробионтах. При алиментарном поступлении в организм АГ, содержащий ДГК, возможно повысить уровень плазмалогенов в крови (Каратеев А.Е., 2016; Приходько А.Г., 2017; Новгородцева Т.П., 2018; Bozelli J.C., 2021).

Одним из немедикаментозных методов, обладающих выраженным противовоспалительным действием, являются сухие углекислые ванны (СУВ) (Ежов В.В., 2017; Лян Н.А., 2020; Никитюк Ю.В., 2020). Имеются исследования, подтверждающие успешное применение СУВ при бронхолегочных заболеваниях у детей (Хан М.А., 2018; Лян Н.А., 2020; Никитюк Ю.В., 2020). Единичные работы посвящены изучению эффективности СУВ в комплексном санаторно-курортном лечении больных БА и ожирением (Дудченко Л.Ш., Ежов В.В., 2018). В настоящее время отсутствуют работы, посвященные изучению влияния СУВ на липидные медиаторы воспаления, не установлены механизмы действия СУВ на ранних этапах формирования фенотипа БА в сочетании с висцеральным ожирением.

Актуальность и практическая значимость темы исследования определяется возможностью повысить контроль над БА с висцеральным ожирением путем установления патофизиологических мишеней и разработки фенотип-ориентированных технологий восстановительного лечения.

Цель исследования: патогенетически обосновать комбинированное применение сухих углекислых ванн и биологически активной добавки Липидомарин, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, в восстановительном лечении пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, ассоциированной с алиментарно-конституциональным висцеральным ожирением.

Задачи:

1. Изучить особенности иммуно-метаболических нарушений по состоянию

клеточного иммунитета, уровню про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4, -6, -10, -17А, фактора некроза опухоли-α, интерферона-γ), адипокинов (лептина, адипонектина), содержанию полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой) и провоспалительных медиаторов (эйкозаноидов, плазмалогенов) в крови пациентов с легкой бронхиальной астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени.

2. Изучить влияние СУВ на клинико-функциональное состояние, иммуно-метаболические нарушения у пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени, на амбулаторном этапе восстановительного лечения.

3. Изучить эффективность включения биологически активной добавки Липидомарин, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, в комплекс восстановительного лечения пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени.

4. Оценить отдаленные результаты комплексного восстановительного лечения пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением 1-2 степени.

Научная новизна исследования. Впервые на основании изучения содержания полиненасыщенных жирных кислот и их провоспалительных метаболитов (эйкозаноидов, плазмалогенов), характера иммунного воспаления установлены иммуно-метаболические особенности легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением 1-2 степени. Впервые показано, что у больных БА легкой степени тяжести, ассоциированной с висцеральным ожирением, наблюдается модификация состава полиненасыщенных жирных кислот (доля АК увеличивается, доля ЭПК и ДГК уменьшается), увеличивается содержание провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриена B_4, тромбоксана B_2, при этом снижается уровень плазмалогенов.

Показано, что курсовое применение СУВ повышает клиническую эффективность восстановительного лечения пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, которая проявляется в снижении потребности в препаратах неотложной помощи, улучшении показателей бронхиальной проходимости, повышении степени контроля астмы. Впервые доказано позитивное влияние СУВ на метаболическую активность жировой ткани, выраженное снижением

уровня лептина, повышением адипонектина. Доказано иммунокорригирующее действие курсового применения СУВ. Установлено снижение уровня субпопуляций клеток $CD3^+$, $CD4^+$, $CD19^+$, увеличение $CD8^+$, $CD16^+$, содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина-6, интерлейкина-17А на фоне повышения экспрессии ИЛ-10 и ИНФ-γ.

Доказано, что на фоне применения СУВ повышается относительное содержание ЭПК и ДГК, уменьшается доля АК, снижается уровень ее провоспалительных метаболитов – лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2. Курсовое применение СУВ не оказывает влияния на уровень плазмалогенов, дефицитных у пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением.

Впервые доказано, что алиментарные природные алкил-глицерины из морских гидробионтов, применяемые в виде биологически активной добавки Липидомарин после курса СУВ и медикаментозной терапии, восполняют дефицит плазмалогенов, дополнительно увеличивают содержание ДГК и ЭПК, повышая иммуно-метаболическую эффективность восстановительного лечения.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные новые знания о характере воспалительной реакции, нарушениях синтеза липидных медиаторов обосновывают фенотипически ориентированный подход восстановительного лечения при легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением.

Расширены теоретические представления об иммунокорригирующем и метаболическом действии СУВ при БА и висцеральном ожирении. Обоснована целесообразность коррекции медиаторов липидной природы у пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, с использованием природных алкил-глицеринов морских гидробионтов в виде биологически активной добавки к пище. Установлено, что включение биологически активной добавки к пище, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, в комплекс восстановительного лечения больных легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением улучшает баланс плазмалогенов, повышает иммуно-метаболические эффекты и уровень контроля над астмой в течение 12 месяцев. Комплексное применение медикаментозной терапии, СУВ и биологически активной добавки, содержащей природные алкил-глицерины морских гидробионтов, позволило отказаться от приема коротко действующих β_2 - агонистов, профилактировало острые респираторные инфекции.

Для практического здравоохранения разработаны две медицинские

технологии восстановительного лечения пациентов с легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением на амбулаторном этапе, в Государственном реестре зарегистрировано две электронные базы данных.

Методология и методы исследования. Методологическую основу работы составил комплекс клинико-анамнестических, иммуно-метаболических, функциональных методов обследования, статистических исследований, проведенных у пациентов с БА и нормальной массой тела и больных БА в сочетании с висцеральным ожирением. Собственные данные сопоставлялись с результатами ведущих отечественных и зарубежных ученых в области восстановительной медицины. Клиническое исследование одобрено локальным Междисциплинарным комитетом по этике Владивостокского филиала ДНЦ ФПД–НИИ МКВЛ. Исследование является фрагментом научно-исследовательской работы «Патогенетические механизмы формирования заболеваний респираторной системы», № государственной регистрации –АААА-А19-119100290026-5.

Исследование соответствует основным методологическим принципам доказательной медицины, является проспективным, рандомизированным, контролируемым, открытым. Предметом исследования явилось системное воспаление при БА, ассоциированной с висцеральным ожирением. Исследовалось влияние СУВ и биологически активной добавки Липидомарин, содержащей природные алкил-глицерины морского происхождения, на системное воспаление с целью повышения эффективности базисного медикаментозного лечения больных БА и висцеральным ожирением. О характере системной воспалительной реакции судили по показателям клеточного иммунитета, уровню про- и противовоспалительных цитокинов, адипокинов, липидных медиаторов воспаления у пациентов с легкой астмой и висцеральным ожирением 1-2 степени. Применялись современные клинико-функциональные, цитометрические, иммуноферментные, хромато-масс-спектрометрические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, имеются характерные нарушения клеточного иммунитета, цитокинового, адипокинового статуса, соотношения липидных медиаторов, которые обусловливают патогенетически ориентированный подход в восстановительном лечении.

2. СУВ повышают эффективность базисной медикаментозной терапии у больных легкой астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением, улучшая вентиляционную способность легких, оказывая иммунокорригирующее действие, устраняя адипокиновый дисбаланс, снижая уровень провоспалительных эйкозаноидов – лейкотриена B_4, тромбоксана B_2, что способствует стабильному контролируемому течению БА. При этом дефицит плазмалогенов после курса восстановительного лечения у больных легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, сохраняется.

3. Применение природных алкил-глицеринов морского происхождения в виде биологически активной добавки Липидомарин после курса СУВ и базисной медикаментозной терапии способствует восстановлению баланса плазмалогенов, повышает иммунно-метаболическую эффективность и уровень контроля над заболеванием у больных легкой астмой, ассоциированной с висцеральным ожирением.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины: стратификационные критерии, рандомизация, адекватность математических методов обработки данных поставленным задачам. Результаты получены с применением сертифицированного оборудования. Выводы и рекомендации опубликованы в рецензируемых изданиях.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научных форумах: III Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение» (Москва, 2017); Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментально-прикладные аспекты профилактической и восстановительной медицины» (Владивосток, 2017); XV Тихоокеанском конгрессе с международным участием (Владивосток, 2018); XX Межрегиональной научно-практической конференции реабилитологов Дальнего Востока (Хабаровск, 2019); VIII-IX съездах врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2019, 2021); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (Ялта, 2019,2020); XVII Тихоокеанском конгрессе с международным участием (Владивосток, 2020); XXI Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и

педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии» (Евпатория, 2021); Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня основания Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии «Инновационные технологии санаторно-курортной деятельности и медицинской реабилитации. Исторические аспекты и тренды развития» (Томск, 2022); XIX Тихоокеанском конгрессе с международным участием (Владивосток, 2022).

Внедрение результатов в практику. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделения медицинской реабилитации и диспансеризации ученых ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской Академии наук», стационара дневного пребывания Владивостокского филиала ДНЦ ФПД-НИИ МКВЛ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 печатные работы, из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 электронные базы данных, 2 медицинские технологии.

Личный вклад диссертанта. Автором проанализирована литература по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Осуществлялся отбор пациентов, формирование клинических групп и наблюдение в динамике. Полученные в ходе исследования данные заносились в базу данных, статистически обрабатывались. Результаты интерпретированы, представлены на конференциях, внедрены в клиническую практику, учебный процесс.

Соответствие темы диссертации паспорту специальности. Диссертационное исследование соответствует п.3 паспорта специальности 3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, 2 главы собственных результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 18 таблицами и 8 рисунками. Список литературы включает 179 источников, из которых 85 отечественных и 94 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследовании приняли участие 165 пациентов, из них 135 пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения и 30 здоровых добровольцев (контроль) (Рисунок 1).

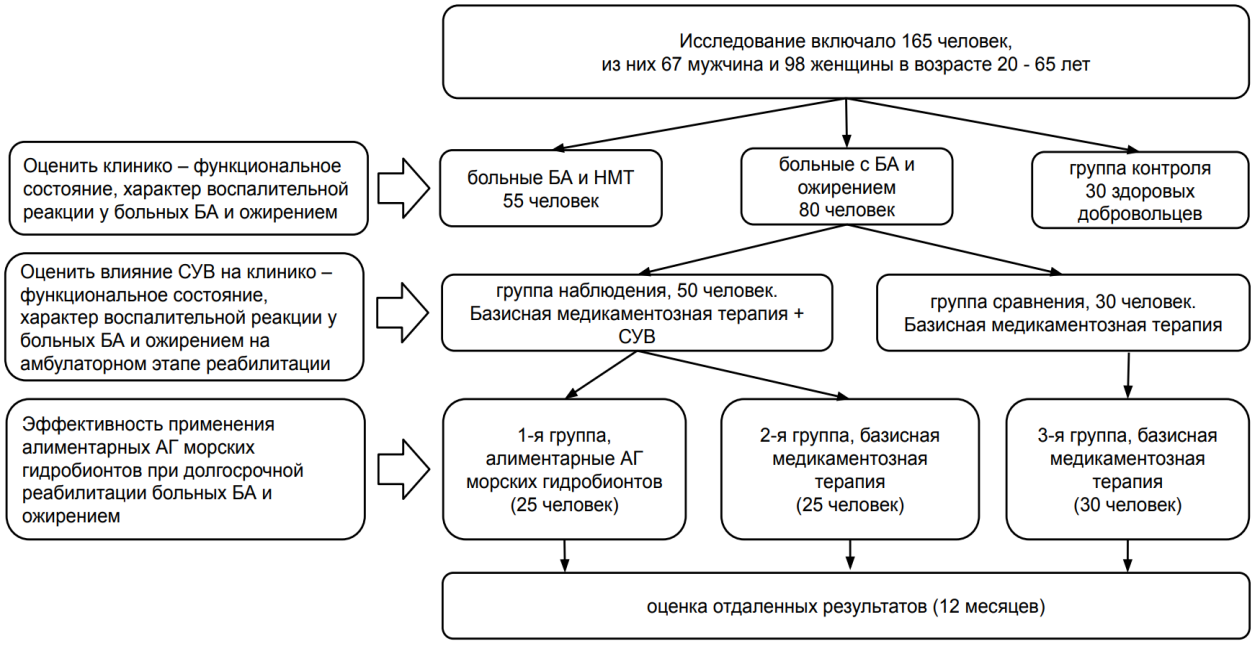


Рисунок 1. Дизайн исследования

Среди больных БА нормальную массу тела (НМТ) имели 55 пациентов, висцеральное ожирение 1–2 степени – 80 пациентов.

Среди обследованных пациентов с БА 106 женщин, 29 мужчин, возраст обследованных варьировал от 20 до 65 лет.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 65 лет; легкая БА частично контролируемого течения; пациенты с НМТ и алиментарно- конституциональным ожирением 1–2 степени; письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: неконтролируемая БА, тяжелое течение; вторичное ожирение; ожирение 3–4 степени; наличие соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации; беременность и период лактации; наличие противопоказаний к физиотерапевтическим процедурам.

Пациенты с БА получали медикаментозную терапию в виде комбинированного препарата Симбикорт турбухалер 160/4,5 по 2 дозы в сутки**.** СУВ проводили, используя устройство «Реабокс». Первые три процедуры проводились с кон-

центрацией углекислого газа (CO_2) 15–18 об%, время подачи CO_2 – 2–3 минуты, продолжительность процедур – 10 минут. С 4-й по 10-ю процедуру концентрацию CO_2 увеличивали до 20 об%, время подачи CO_2 – до 3-х минут и продолжительность процедуры – до 15 минут. На курс 10 процедур, через день. Алиментарные алкил-глицерины из морских гидробионтов получали пациенты после курса СУВ в виде биологически активной добавки к пище «Липидомарин» в течение 3 месяцев в суточной дозе 540 мг (разработчик Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмундского ДВО РАН, ТУ9281-008-02698223-2009).

Комплекс лабораторно-клинического обследования соответствовал клиническим рекомендациям обследования при БА и ожирении. Проводили спирометрию (спирограф REF Spirolab III cohour MIR, Италия), пикфлоуметрию, заполнение опросника ACQ-5. Методом проточной цитофлуориметрии осуществляли фенотипирование лимфоцитов с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$ (цитометр FACSCanto II; «BD Multitest 6-color TBNK»). Определяли иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$). В сыворотке крови методом проточной цитометрии определяли содержание ФНО-α, ИНФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А (тест-системы фирмы BD, США). По соотношению провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ФНО-α/ИЛ-10, ИЛ-6/ИЛ-10) оценивали цитокиновый баланс. Иммуноферментным методом в сыворотке крови измеряли содержание лептина (DRG ELISA, Германия) и адипонектина (Bio Vendor, Чехия). Экстракцию липидов для аналитических целей проводили согласно методу Блайя и Дайера (Bligh and Dyer, 1959). Уровень ЖК и плазмалогенов в крови оценивали методом газовой хромато-масс-спектрометрии по содержанию метиловых эфиров ЖК (МЭЖК) и производных плазмалогенов – диметилацеталей (ДМА). МЭЖК и ДМА получали по методу Carreau, Duback (1978). Анализ МЭЖК и ДМА проводили на хроматографе GC-17A (Shimadzu, Япония). Результаты выражали в относительных процентах от общей суммы ЖК. Количественный уровень тромбоксана B_2 ($ТХВ_2$) и лейкотриена B_4 ($ЛТВ_4$) определяли иммуноферментным методом (Enzo Life Sciences, ELISA, США).

Эффективность восстановительного лечения оценивали через 1, 3 месяца. Для оценки отдаленных результатов через 12 месяцев проводили клинико – функциональные методы исследования и анкетирование.

Статистическая обработка. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6.1 (серия 1203C для Windows). Количественные значения представлены в виде медианы (M_e) и интерквартильного интервала (Q_1 и Q_3), где Q_1 – 25-й процентиль, Q_3 – 75 процентиль. Показатели оценивали с помощью t критерия для независимых выборок и непараметрическим методом Вилкоксона. Анализ связей различных показателей проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клинико-функциональная характеристика больных БА в сочетании с висцеральным ожирением и оценка иммунного статуса. При первичном обследовании показатель ACQ-теста у больных БА и ожирением составил 1,23 (0,98;1,32), что на 53,75% превышало значения в группе больных БА с НМТ 0,82(0,56;0,97) ($p < 0,001$). Показатели ФВД соответствовали нормальным значениям, однако значимо отличались от контрольной группы: снижение ЖЕЛ на 10,7% ($p<0,01$), ФЖЕЛ на 14% ($p<0,05$), $ОФВ_1$ на 7,7% ($p<0,05$), ПСВ на 12,3% ($p<0,01$); в сравнении с группой больных БА и НМТ - ФЖЕЛ ниже на 12% ($p<0,05$).

У пациентов с БА независимо от массы тела в сравнении с контрольной группой выявлено увеличение относительных и абсолютных значений $CD4^+$, ИЛ-17А, снижение относительных значений $CD8^+$ (Таблица 1). У больных БА в сочетании с ожирением данные изменения были более выражены (увеличение относительных и абсолютных значений $CD4^+$ на 50,4% ($p<0,001$) и 25,5% ($p<0,01$), ИЛ-17А на 81,1% ($p<0,001$), снижение относительных значений $CD8^+$ на 13,1% ($p<0,05$) соответственно). У пациентов с БА и ожирением выявлены и другие нарушения иммунного статуса относительно контроля: увеличение относительных значений $CD3^+$на 10,6% ($p<0,05$), $CD4^+$/ $CD8^+$ на 36,2% ($p<0,05$), ФНО-α на 18,8% ($p<0,05$), ИЛ- 6/ИЛ-10 на 49,4% ($p<0,01$); снижение абсолютных значений $CD8^+$ на 17,9% ($p<0,05$), ИЛ-10 на 15,4% ($p<0,05$), ИНФ-γ на 10,5% ($p<0,05$).

У больных БА, имеющих НМТ, уровень лептина и соотношение лептин/адипонектин оказались меньше контрольных показателей на 44,5% и 48,6% ($p < 0,001$). У больных БА в сочетании с висцеральным ожирением уровень лептина и соотношение лептин/адипонектин в 3 раза превышали показатели контрольной группы ($p < 0,001$) и в 5,6 раза показатели больных с НМТ ($p < 0,001$),

что указывало на нарушение метаболической активности жировой ткани (Таблица 1).

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета, цитокинов, адипокинов у обследованных больных, (Me (Q 25; Q75))

Показатели	Группа контроля, n = 30	Больные БА и НМТ, n = 55	Больные БА и ожирением, n = 80
$CD3^+$, %	64,11(59,82;70,69)	69,29(66,59;71,39)	*70,92(68,93;72,87)
$CD4^+$, %	39,07(25,65;49,68)	***57,47(44,93;66,45)	***58,77(51,93;68,94)
$CD4^+$, тыс.	823,39(631;977,5)	*986,98(785;1137)	**1033,59(922;1137)
$CD8^+$, %	22,77(19,49;26,39)	*20,89(19,49;26,39)	*19,78(13,9;23,88)
$CD8^+$, тыс.	462,78(374;524,5)	407,62(326;492)	*379,95(314;456)
$CD4^+$/ $CD8^+$	2,18(1,67;2,49)	2,74(1,69;3,1)	*2,97(1,75;4,2)
$CD19^+$, %	9,55(8,54; 10,23)	**12,83(9,69;16,4)	11,11(9,12;12,11)
ИЛ - 10, пг/мл	5,33(4,6;6)	4,78(3,89;5,13)	*4,51(3,83;5,11)
ФНО - α, пг/мл	2,24(1,87;2,57)	2,57(2,13;3,05)	*2,66(2,18;3,16)
ИНФ-γ, пг/мл	29,09(26,44;31,51)	27,72(24,43;28,84)	*26,04(23,91;28,62)
ИЛ-17А, пг/мл	38,24(27,66;44,90)	***63,36(51,32;80,09)	***69,26(60,70;79,88)
ИЛ – 6/ ИЛ - 10	0,83(0,41;1,19)	1,1(0,43;1,6)	**1,24 (0,88;1,54)
Лептин, нг/мл	17,32(1374;19,87)	***9,61(9,07;10,17)	***50,9(43,54;59,92)***
Адипонектин, мкг/мл	9,5(8;11,13)	10,1(8,87;11,14)	9,4(8,91;9,99)
Лепти/адипонектин	1,85(1,23;2,24)	***0,95(0,47;1,26)	***5,4(4,49;5,94)***

Примечание: здесь и в табл.2 представлены статистически значимые изменения значений; (*) перед значением – уровень достоверности между группой контроля и пациентами с БА, после значения - уровень достоверности между пациентами с БА (* - $p<0,05$), ** - $p<0,05$, *** - $p<0,001$).

Анализ состава индивидуальных жирных кислот и их метаболитов показал снижение доли ЭПК, ДГК, повышение АК у больных БА, что отражалось в снижении соотношения 20:4n6/20:5n3 (Таблица 2). При этом у больных БА с висцеральным ожирением данные нарушения имели более выраженный характер, чем у пациентов с НМТ. Так, при БА с висцеральным ожирением содержание ЭПК было снижено по сравнению с контролем на 21,6%, по сравнению с пациентами

с НМТ– на 10,4% (p<0,05), ДГК – на 15,1% и 4,4% соответственно (p<0,05).

Таблица 2. Содержание отдельных представителей ПНЖК и их производных у обследованных больных (Me (Q 25; Q75))

Показатели	Группа контроля, n = 30	Больные БА и НМТ, n = 55	Больные БА и ожирением, n = 80
20:4n-6 (Арахидоновая кислота), %	5,17(4,4;5,9)	*5,98(5,38;6,44)	*6,72(5,48;7,83)
20:5n-3 (Эйкозапентоеновая кислота), %	0,88(0,56;1,22)	0,78(0,68;0,88)	*0,63(0,41;0,82)*
22:6n-3 (Дакозагексоеновая кислота), %	2,32(1,86;2,61)	2,06(1,65;2,38)	**1,67(1,28;2,12)*
20:4n6/20:5n3	6,73(5,73;7,61)	*7,66(6,34;8,22)	***10,67(9,21;12,09)***
Лейкотриен B_4, пг/мл	14,4(11,99;16,54)	***17,87(16,4;18,65)	***26,12(24,59;27,8)***
Тромбоксан B_2, пг/мл	67,5(64,83;72,25)	***77,47(69,9;86,5)	***80,33(75,2; 87,22)
16:0ДМА, %	0,40(0,34;0,42)	0,45(0,38;0,54)	*0,32(0,26;0,34)**
18:0ДМА, %	0,29(0,18;0,38)	0,28(0,18;0,36)	*0,18(0,06;0,30)*
18:1ДМА, %	0,13(0,11;0,15)	0,09(0,08;0,11)	0,11(0; 0,13)
20:0ДМА, %	0,16(0,12;0,2)	0,12(0,09;0,17)	0,18(0,16;0,21)

Доля АК увеличилась в обоих группах пациентов с БА на 15,93%(p <0,05) и 23,07% (p<0,05) соответственно. Увеличилось и соотношение 20:4n6/20:5n3 соответственно на 32,4% и 23,6% (p <0,05).

Выявленная модификация состава отдельных представителей n-6 и n-3 ПНЖК привела к увеличению синтеза провоспалительных эйкозаноидов не зависимо от массы тела: лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2 на 19,42% (p<0,001) и 12,87% (p<0,001) в группе с НМТ и у больных с висцеральным ожирением на 44,87% (p<0,001) и 15,97% (p<0,001) соответственно. При этом на фоне висцерального ожирения уровень лейкотриена B_4 превышал показатели в группе больных с НМТ на 46,2% (p <0,001).

У больных БА и висцеральным ожирением по сравнению с контролем наблюдалось снижение на 20% уровня плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 (p <0,05), 18:0ДМА на 37,9% (p <0,05) соответственно (Таблица 2). Выявленный характер изменений в составе ПНЖК, нарушения в эйкозаноидном цикле и

синтезе плазмалогенов являются прогностически неблагоприятным признаком усиления провоспалительных реакций при БА в сочетании с висцеральным ожирением.

Корреляционный анализ выявил прямую связь между индексом массы тела (ИМТ) и уровнями лейкотриена B_4 (r= 0,46, p <0,0423), тромбоксана B_2 (r= 0,49, p <0,0305); отрицательную связь между ИМТ и ACQ (r= - 0,43, p <0,0553), ACQ и тромбоксаном B_2 (r= - 0,58, p <0,0078). Отрицательная корреляция обнаружена между 18:0 ДМА и $ОФВ_1$ (r= - 0,45, p <0,0463), прямая – между плазмалогеном 20:0ДМА и ЖЕЛ (r= 0,45, p <,00450), ЭПК (20:5n-3) и ЖЕЛ (r= 0,48, p <0,0336). Установленные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи ИМТ с системным воспалением, степенью контроля над БА; подтверждают участие плазмалогенов в воспалении и нарушении функции легких. Важными являются установленные корреляции ЭПК с показателями ФВД. Известно, что ЭПК (20:5n-3) участвует в синтезе проразрешающих оксилипинов (марезины, резольвины, протектины), препятствующих развитию хронического воспаления (Новгородева Т.П., 2018).

Таким образом, при БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, наблюдается нарушение синтеза ПНЖК, эйкозаноидов и дефицит ключевых плазмалогенов. Недостаток плазмалогенов в организме провоцирует усиление процессов окисления макромолекул, что, в свою очередь, запускает ответную цепную реакцию активации воспаления, синтеза провоспалительных медиаторов.

Выявленные иммуно-метаболические нарушения у больных БА в сочетании с висцеральным ожирением указывают, что коррекция дисбаланса цитокинов, адипокинов и липидных медиаторов воспаления является основным в достижении контроля над заболеванием у данной категории пациентов, и обосновывают выбор методов восстановительного лечения, направленных на патогенетические звенья синтропии БА и ожирения.

Влияние сухих углекислых ванн на клинико-функциональные, иммунометаболические показатели больных БА в сочетании с висцеральным ожирением. В проведенном исследовании 50 больных легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением на фоне базисной медикаментозной терапии (БМТ) получали курс СУВ. Группу сравнения составили 30 больных, получавших постоянную БМТ.

После курса СУВ значимо изменились параметры ФВД: увеличились ЖЕЛ на 12,5% (p <0,05), ФЖЕЛ на 16,5% (p <0,01), $ОФВ_1$ на 9,6% (p <0,01), $ОФВ_1$/

ЖЕЛ и $ОФВ_1$/ ФЖЕЛ повысились на 8,9% ($p < 0,05$) и 6,7% ($p < 0,05$) соответственно. Значение ACQ-5 теста снизилось более чем в 2 раза, достигнув уровня полного контроля БА 0,57(0,37;0,68). Выявлено усиление противовоспалительной активности клеточного звена иммунитета: снижение относительных показателей $CD4^+$ на 26,5% ($p < 0,001$), $CD4^+/CD8^+$ на 27,3% ($p<0,01$), повышение относительных и абсолютных значений $CD8^+$ на 40,7% ($p<0,05$) и 62,9% ($p<0,01$) соответственно, абсолютных значений естественных киллеров ($CD16^+$, $CD56^+$) на 29,2% ($p<0,05$). Устранен исходный дисбаланс цитокинов: повысились показатели ИЛ-10 на 32,4% ($p<0,001$), ИНФ-γ на 25,5% ($p<0,001$); снизились уровни ИЛ-6 на 27% ($p<0,01$), ИЛ-17А на 36,6% ($p<0,001$). На восстановление цитокинового баланса указывало снижение ФНО-α/ИЛ-10 на 30,5% ($p < 0,05$), ИЛ-6/ИЛ-10 на 45,2% ($p<0,01$). После курса СУВ стабилизировался также баланс адипокинов: уровень лептина снизился на 34,4 % ($p<0,001$), значения адипонектина повысились на 64,3 % ($p<0,001$), отношение лептин/адипонектин снизилось на 59,8% ($p < 0,001$). Наблюдалась положительная динамика липидных медиаторов воспаления: доля ЭПК повысилось на 32,26% ($p<0,001$), как следствие снизились соотношение 20:4n6/20:5n3 на 62,4% ($p<0,001$), содержание лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2 на 18,57% ($p<0,05$) и 9,26% ($p<0,05$) соответственно. Статистически значимых изменений в уровне плазмалогенов после курса СУВ не выявлено (Таблица 3).

В группе больных, получавших БМТ, отношение лептин/адипонектин снизилось на 26,62% ($p<0,05$). Остальные показатели не имели статистически значимых изменений.

Таким образом, СУВ повышают эффективность БМТ у больных легкой БА и висцеральным ожирением, улучшая вентиляционную способность легких, оказывая иммунокорригирующее действие, устраняя адипокиновый дисбаланс, и способствуют стабильному течению БА. На фоне СУВ происходит значимое повышение уровня важных ПНЖК семейства n-3, снижение провоспалительных эйкозаноидов, что приводит к уменьшению выраженности воспалительной реакции. В тоже время после курса СУВ в комплексе с БМТ не достигнуто должной коррекции дефицита плазмалогенов, что может способствовать усилению системной воспалительной реакции.

Таблица 3. Динамика показателей ПНЖК и их производных у больных бронхиальной астмой и висцеральным ожирением на фоне проводимого лечения (Me (Q 25; Q75))

Показатели	Группа контроля, n = 30	Больные, получающие СУВ, n = 50	Больные, получающие БМТ, n = 30
20:4n-6 (Арахидоновая кислота), %	5,93 (5,3;6,62)	6,72(5,48;7,83) 6,07(5,25;6,89)	5,98(5,38;6,44) 5,99(5,38;6,44)
20:5n-3 (Эйкозапентоеновая кислота), %	0,88 (0,56; 1,22)	0,63(0,41;0,82) 0,93(0,66;1,22) p <0,001	0,78(0,68;0,88) 0,83(0,48;1,19)
22:6n-3 (Дакозапентоеновая кислота), %	2,32 (1,86; 2,61)	1,67(1,28;2,12) 1,90(1,54;2,39)	2,06(1,69;2,56) 2,08(1,69;2,56)
20:4n6/20:5n3	6,73 (5,73; 7,61)	10,67(9,21;12,09) 6,57(5,17;8,12) p <0,001	7,66(7,34;8,22) 7,21(6,49;7,72)
Лейкотриен B_4, пг/мл	14,4 (11,99; 16,54)	26,12(24,59;27,8) 22,03(16,99;27,41) p <0,05	17,87(16,4;18,65) 20,59(16,07;25,44)
Тромбоксан B_2, пг/мл	67,5 (64,83; 72,25)	80,33(75,2; 87,22) 73,52(67,38;78,73) p <0,05	77,47(69,9;86,5) 76,94(71,14;86,14)
16:0ДМА, %	0,40 (0,35; 0,42)	0,33(0,23; 0,46) 0,34(0,27;0,46)	0,32(0,12; 0,46) 0,30(0,11; 0,48)
18:0ДМА, %	0,29 (0,17; 0,38)	0,18(0,07; 0,29) 0,22(0,10;0,32)	0,19(0,08; 0,36) 0,21(0,06; 0,32)
18:1ДМА, %	0,13 (0,11; 0,15)	0,11(0,04; 0,13) 0,12(0,04;0,17)	0,10(0,03; 0,14) 0,09(0,02; 0,12)
20:0ДМА, %	0,16 (0,12; 0,2)	0,19(0,07; 0,29) 0,13(0,04;0,19)	0,18(0,04; 0,25) 0,17(0,06; 0,22)

Примечание (здесь и в таб.4): (*) перед значением – уровень достоверности между группой контроля и пациентами после лечения, (*) после значения – уровень достоверности между группами после лечения (* - p<0,05), ** - p <0,05, *** - p<0,001), p – уровень достоверности между показателями до и после лечения.

Применение алиментарных алкил-глицеринов у больных БА, ассоциированной с висцеральным ожирением. С целью нивелирования дефицита плазмалогенов в комплекс восстановительного лечения были включены природные алимен-

тарные алкил-глицерины (n = 25). У пациентов, получавших алиментарные алкил-глицерины, показатели ФВД, ACQ-теста свидетельствовали о полном контроле БА. Клеточный иммунитет характеризовался дополнительным противовоспалительным действием: снизились относительные показатели $CD4^+$ на 19,5% ($p<0,05$), повысились абсолютные показатели $CD16^+$, $CD56^+$ на 17,4% ($p<0,05$). Наблюдалось дальнейшее снижение ИЛ-6 на 10,17% ($p<0,05$), повышение ИНФ-γ на 21,9% ($p<0,05$).

Уровень лептина снизился на 18,1% ($p<0,05$), уровень адипонектина повысился на 15,2 % ($p<0,05$), при этом отношение лептин/ адипонектин достигло контрольных значений ($p<0,05$) (Рисунок 2).

Как ожидалось, прием алиментарных алкил-глицеринов приводил к значительному улучшению метаболизма плазмалогенов. Спустя 3 месяца уровень 16:0ДМА повысился на 35,5%, 18:0 ДМА на 31,1% ($p<0,01$), 18:1 ДМА на 27,3%, 20:0 ДМА на 53,8% ($p<0,05$) (Рисунок 2). Произошла и модификация состава жирных кислот. Так, увеличилась доля n-3 ПНЖК: ЭПК – на 41,14% ($p<0,01$), ДГК – на 42,07% ($p<0,001$). Соотношение 20:4n6/20:5n3 снизилось на 20,68% ($p<0,001$). Как следствие – произошло снижение уровня лейкотриена B_4 на 63,67% ($p<0,001$), тромбоксана B_2 на 21,88% ($p<0,01$) (Рисунки 2).

Таким образом, включение алиментарных алкил-глицеринов в комплекс восстановительного лечения больных БА в сочетании с висцеральным ожирением способствовало восполнению дефицита плазмалогенов и усилению положительного воздействие СУВ на процессы воспаления, что указывает на синергическое действие немедикаментозных методов.

Наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев выявило более стойкий контроль над БА у пациентов, получавших СУВ в комплексе с алиментарными алкил-глицеринами. Пациенты посещали лечащего врача только с профилактической целью, не использовали КДБА, не имели случаев нетрудоспособности по поводу обострений БА или других заболеваний органов дыхания.

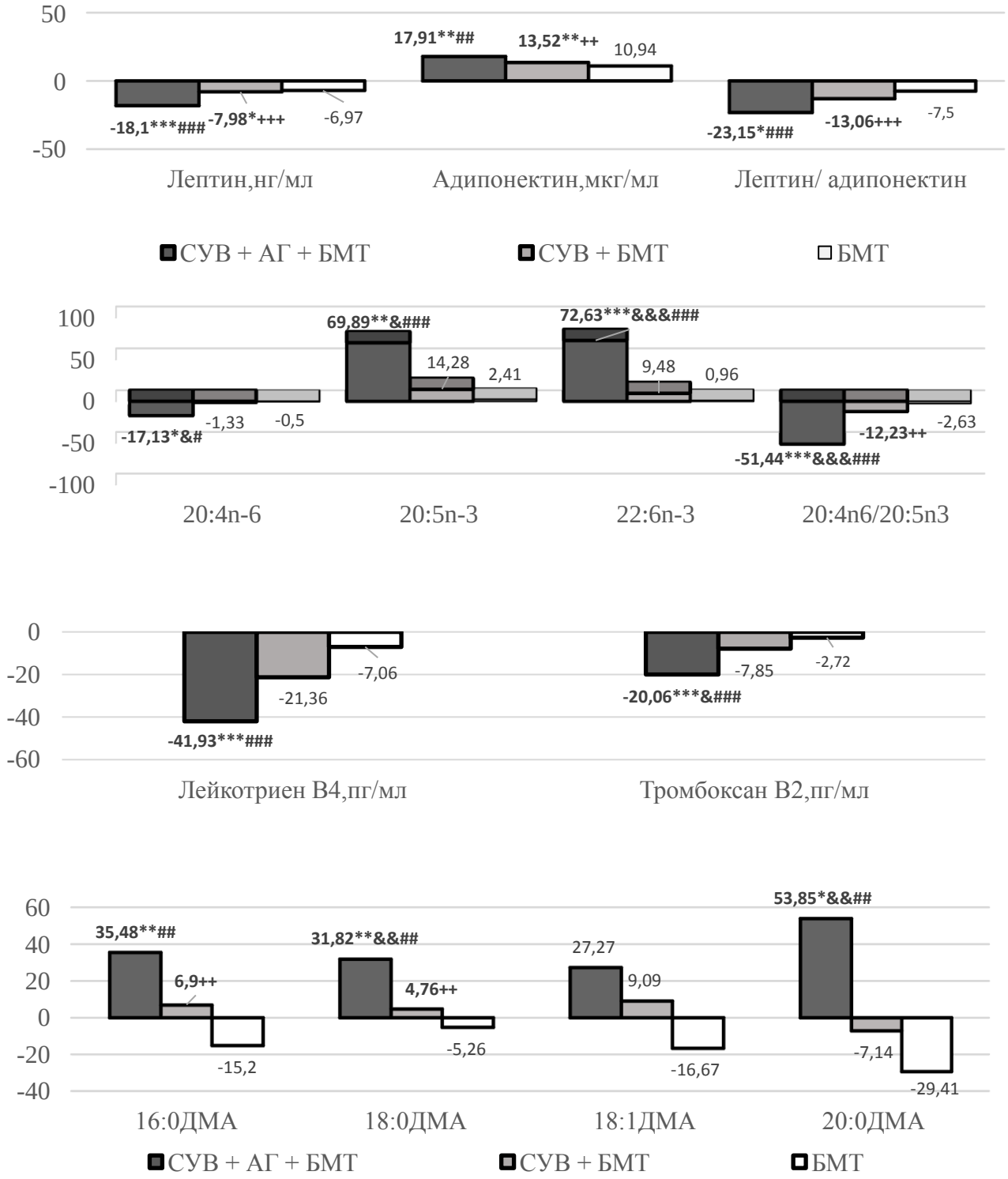


Рисунок 2. Динамика адипокинов и липидных медиаторов воспаления у больных БА и ожирением на фоне проводимого лечения через 3 месяца

Примечание: *p –достоверность различий по отношению к показателям до лечения* - p<0,05, ** - ρ<0,01, ***ρ<0,001; &p - достоверность различий между 1-2 группами после лечения; #p - достоверность различий между 1-3 группами после лечения; +p - достоверность различий между 2-3 группами после лечения

Заключение. У больных легкой частично контролируемой БА в сочетании с висцеральным ожирением СУВ повышают эффективность БМТ, улучшая вентиляционную способность легких, оказывая иммунокорригирующее действие, устраняя дисбаланс адипокинов, липидных медиаторов, способствуют контролируемому течению БА. При этом после курса СУВ сохраняется дефицит плазмалогенов, что может провоцировать усиление процессов окисления макромолекул и запускать ответную реакцию активации синтеза провоспалительных медиаторов. Применение природных алкил-глицеринов морских гидробионтов после курса СУВ на фоне медикаментозной терапии способствует восстановлению баланса плазмалогенов, усилению иммунно-метаболических эффектов, позволяет отказаться от приема КДБА.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, в сравнении с больными БА и НМТ контроль над заболеванием ниже. Характерным для пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением является дисбаланс клеточного звена иммунитета в виде повышения $CD4^+$, снижения $CD8^+$, повышение $CD4^+/CD8^+$. Уровень цитокинов характеризуется увеличением провоспалительных ФНО-α, ИЛ-17А, снижением противовоспалительных ИЛ-10, ИНФ-γ), соотношения ИЛ-6/ИЛ-10. Адипокиновый дисбаланс проявляется гиперлептинемией, увеличением соотношения лептин/адипонектин.

2. У пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, наблюдается перераспределение состава липидных медиаторов: снижение доли ДГК, ЭПК, повышение АК, соотношения 20:4n6/20:5n3, дефицит плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 и 18:0, лейкотриена B_4, тромбоксана B_2.

3. Применение СУВ на фоне БМТ у пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, повышает контроль над заболеванием, улучшает ФВД, способствует нормализации показателей клеточного и цитокинового звеньев иммунитета, улучшению метаболической активности жировой ткани. Наблюдается снижение клеточного пула $CD4^+$ ($p < 0,001$), повышение относительного и абсолютного числа $CD8^+$ ($p < 0,05$), абсолютного числа $CD16^+$, $CD56^+$ ($p < 0,05$), нормализация индекса $CD4^+/ CD8^+$, что свидетельствует об увеличении супрессивной активности клеточного звена иммунитета. Уровни ИЛ-6, ИЛ-17А снижаются ($p < 0,001$) на фоне повышения ИЛ-10 и ИНФ-γ ($p < 0,01$). Адипокиновый дисбаланс характеризуется снижением уровня лептина ($p < 0,001$) на фоне

увеличения адипонектина (p <0,001). Положительная динамика липидных медиаторов выражена увеличением доли ЭПК (p <0,001) снижением соотношения 20:4n6/20:5n3 (p <0,001), провоспалительных медиаторов - лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2 (p <0,05).

4. Применение СУВ на фоне БМТ у пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением, не оказывает влияние на уровень плазмалогенов, сохраняет дефицит плазмалогенов 16:0ДМА, 18:0ДМА, что является основанием для применения алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов-эссенциального субстрата эндогенного синтеза данных липидов.

5. Внутренний прием алкил-глицерины в течение 3 месяцев после комплексного восстановительного лечения у больных легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением, способствует восстановлению синтеза основных плазмалогенов. Уровень 16:0ДМА повысился на 35,5%, 18:0 ДМА на 31,1%, 18:1 ДМА на 27,3%, 20:0 ДМА на 53,8%. Степень контроля над заболеванием повысилась, динамика параметров иммунного, адипокинового статуса свидетельствует о пролонгировании и усилении достигнутых противовоспалительных и метаболических эффектов СУВ.

6. У пациентов с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением после курса восстановительного лечения с применением СУВ и последующим приемом алиментарных алкил-глицеринов наблюдается стойкий клинический эффект, который через 12 месяцев характеризуется достижением и сохранением полного контроля над заболеванием у всех больных, проходивших лечение: обращение на прием в поликлинику носит профилактический характер, отказ от КДБА, пациенты в течение года не имели случаев нетрудоспособности по поводу обострений БА или других заболеваний органов дыхания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с легкой БА, ассоциированной с висцеральным ожирением на амбулаторном этапе восстановительного лечения на фоне низких доз ИГКС обосновано применение СУВ, на курс 10 процедур через день 2 раза в год.

2. При легкой БА в сочетании с висцеральным ожирением для повышения контроля обосновано применение алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов в течение 3 месяцев в суточной дозе 540 мг. Алкил-глицерины, выделенные из липидов печени кальмара, применяемые в виде БАД, устраняют

дисбаланс липидных медиаторов воспаления, дефицит плазмалогенов, характерный для сочетанного течения БА и висцерального ожирения, повышая терапевтические эффекты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Уксуменко, А.А. Эффективность этапной реабилитации больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением / А.А. Уксуменко // Материалы III Международного конгресса «Санаторно-курортное лечение». – Москва, 2017. – С. 83.
2. Уксуменко, А.А. Этапная реабилитация больных бронхиальной астмой и ожирением / С.П. Крыжановский, М.В. Антонюк, А.А. Уксуменко // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 4. – С. 99-101.
3. Уксуменко, А.А. Применение сухих углекислых ванн в лечении бронхиальной астмы в сочетании с ожирением / А.А. Уксуменко, А.В. Юренко, Е.Е. Минеева // **Тихоокеанский медицинский журнал.** – 2018. – № 3. – С. 142.
4. Уксуменко, А.А. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк **// Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** – 2019. – Вып. 71. – С. 112-119.
5. Уксуменко, А.А. Эффективность сухих углекислых ванн в комплексе медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк, В.В. Кнышова // Материалы XX Межрегиональной научно-практической конференции реабилитологов Дальнего Востока «Развитие медицинской реабилитации на Дальнем Востоке». – Хабаровск: Издательство ДВГМУ – 2019. – С.111-113.
6. Уксуменко, А.А. Возможности применения углекислых ванн при бронхиальной астме/ А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2019. – Т. 78, №2. – С. 5-8.
7. Уксуменко, А.А. Влияние сухих углекислых ванн на состояние клеточного звена иммунитета у больных бронхиальной астмой / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк, К.К. Ходосова, Н.Б. Демьяненко // **Вестник физиотерапии и курортологии.** – 2019. – Т.25, № 4. – С. 36-38.
8. Уксуменко, АА. Влияние СУВ на метаболический статус больных БА с ожирением / А.А. Уксуменко // Материалы VIII съезда врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием). – Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. – 2019. – С.80-83.
9. Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Юренко А.В., Уксуменко А.А., Новгородцева Т.П. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с БА и ожирением // Свидетельство № 2019620183 зарегистрировано в Реестре баз данных РФ от 29.01.2019 г.
10. Уксуменко, А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме / Е.Е. Минеева, М.В. Антонюк, А.В. Юренко, Т.А. Гвозденко, А.А. Уксуменко // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** – 2020.– Вып.78.– С.76-83.
11. Уксуменко, А.А. Влияние сухих углекислых ванн на адипокиновый статус больных бронхиальной астмой и ожирением / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк, К.К. Ходосова // **Вестник физиотерапии и курортологии.** – 2020. – Т. 26, №4. – С. 127.
12. Уксуменко, А.А. Изменение уровня плазмалогенов в крови у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением / Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева, А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк, Н.В. Бочарова, Е.В. Ермоленко // Материалы IX съезда врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. – 2021. – С.90-93.
13. Уксуменко, А.А. Клинико – иммунологическая эффективность сухих углекислых ванн на амбулаторном этапе реабилитации больных бронхиальной астмой и ожирением / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк, Е.Е. Минеева, А.В. Юренко, К.К. Ходосова // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** – 2021. – Вып. 80. – С. 34-41.

14. Антонюк, М.В., Уксуменко А.А., Гвозденко Т.А., Юренко А.В., Минеева Е.Е., Кнышова В.В., Ходосова К.К. Динамика клинико-функциональных и иммуно-метаболических параметров пациентов с бронхиальной астмой и ожирением при комплексном применении сухих углекислых ванн // Свидетельство № 2021622466 зарегистрировано в Реестре баз данных РФ от 11.11.2021 г.

15. Уксуменко, А.А. Состояние цитокинового статуса больных бронхиальной астмой и ожирением при использовании алиментарных алкил-глицеринов морских гидробионтов в комплексном восстановительном лечении / А.А. Уксуменко, Е.Ю. Барабаш, М.В. Антонюк, Ю.К. Денисенко, А.В. Юренко, К.К. Ходосова, С.П. Касьянов, О.В. Переломова // Материалы IX съезда врачей пульмонологов Сибири и Дальнего. – Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания. – 2021. – С. 107-110.

16. Уксуменко, А.А. Оптимизация восстановительного лечения бронхиальной астмы с ожирением / М.В. Антонюк, А.В. Юренко, Е.Е. Минеева, К.К. Ходосова // **Вестник физиотерапии и курортологии.** – 2021. – Т.27, № 2. – С. 89.

17. Уксуменко, А.А. Динамика показателей иммунного статуса при комплексном применении природных веществ алкилглицериновой структуры у больных бронхиальной астмой и ожирением / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк, Ю.К. Денисенко, Е.Ю. Барабаш, О.В. Переломова // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 41-45.

18. Применение сухих углекислых ванн в восстановительном лечении пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ожирением. Медицинская технология / Антонюк М.В., Уксуменко А.А., Минеева Е.Е., Юренко А.В. Владивосток, 2021. – 19с.

19. Уксуменко, А.А. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк, Ю.К. Денисенко, А.В. Юренко, Е.Е. Минеева // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022.** – Вып. 83. – С.22-30.

20. Применение природных алкилглицеролов в восстановительном лечении больных БА с ожирением. Медицинская технология / Антонюк М.В., Уксуменко А.А., Минеева Е.Е., Юренко А.В., Денисенко Ю.К., Ходосова К.К. Владивосток, 2022. – 19с.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– Алкилглицерины
АК (20:4n-6)	– Арахидоновая кислота
БА	– Бронхиальная астма
БМТ	– Базисная медикаментозная терапия
ДГК (22:6n-3)	– Докозагексаеновая кислота
ДМА	– Диметилацетали
ЖЕЛ	– Жизненная емкость легких
ИЛ	– Интерлейкин
ИМТ	– Индекс массы тела
ИНФ	– Интерферон
НМТ	– Нормальная масса тела
ОФВ	– Объем форсированного выдоха
ПНЖК	– Полиненасыщенные жирные кислоты
СУВ	– Сухие углекислые ванны
ФНО	– Фактор некроза опухоли
ФВД	– Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	– Форсированная жизненная емкость легких
ЭПК (20:5n-3)	– Эйкозапентаеновая кислота
CD	– Дифференцированные клетки лимфоцитов