

Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм?

В.А.Иванов, Л.Н.Сорокина, В.Н.Минеев, Н.Э.Шестакова, А.А.Быстрова, В.И.Трофимов

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание, распространенность которого за последние 50 лет увеличилась. Некоторые эндокринные нарушения, включая сахарный диабет (СД) и ожирение, определяются как важные факторы, влияющие на заболеваемость БА. В этом аспекте представляют интерес нарушение функционирования системы интерлейкинов при сочетании БА и СД 2-го типа, проявляющееся наличием дисбаланса Th1/Th2-дифференцировки CD4⁺-клеток, а также патогенетическое значение гормонов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, CD4⁺, интерлейкины-4, -6, -10, фактор некроза опухоли- α , лептин, адипонектин, глюкагон, инсулин.

Comorbidity of asthma and diabetes: synergism or antagonism?

V.A.Ivanov, L.N.Sorokina, V.N.Mineev, N.E.Shestakova, A.A.Byistrova, V.I.Trofimov

State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo ul., Saint-Petersburg, 197022, Russia

Summary

Asthma is a chronic inflammatory disease with the growing prevalence over the last 50 years. Some endocrine disorders including diabetes mellitus and obesity were identified as important factors affecting asthma course. Currently, controversial data on probable role of Th2-imbalance for pathogenesis of type 2 diabetes mellitus have been published. Diabetes and asthma could have similar pathogenic mechanisms which are poorly understood. There is a lack of Russian publications on this problem. Comorbidity of asthma and diabetes could be synergic or antagonistic. *Conclusion.* Further investigations of comorbidity of asthma and diabetes is necessary.

Key words: asthma, type 2 diabetes, CD4⁺, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , leptin, adiponectin, glucagon, insulin.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание, распространенность которого за последние 50 лет увеличилась. Необходимо отметить, что некоторые эндокринные нарушения, такие как сахарный диабет (СД) и ожирение, вероятно, могут оказывать влияние на течение и утяжеление БА. Так, важное патогенетическое значение придается гипергликемическим и гипогликемическим гормонам. Представляет интерес и нарушение функционирования системы интерлейкинов (IL) при сочетании БА и эндокринной патологии, проявляющееся наличием дисбаланса Th1/Th2-дифференцировки CD4⁺-клеток.

Воспалительный ответ, наблюдаемый в воздухоносных путях пациентов с БА, сопровождается накоплением лаброцитов, эозинофилов и Th2-клеток, участвующих в развитии аллергического воспалительного ответа при БА, включая повышение экспрессии Th2-цитокинов, синтез иммуноглобулина (Ig)-Е, созревание и поддержание жизнеспособности эозинофилов и тучных клеток, увеличение численности базофилов [1].

При СД 1-го типа (СД-1) секреция глюкагона и инсулина α - и β -клетками поджелудочной железы нарушается в сторону гиперсекреции глюкагона и гипосекреции инсулина соответственно, что при-

водит к гипергликемии. Установлено, что среди пациентов с низким уровнем контроля над СД-1 наблюдается более низкая распространенность аллергических заболеваний, включая БА [2]. Согласно существующей гипотезе, объясняющей эту отрицательную корреляцию между СД-1 и БА, аутоиммунные заболевания, включая СД-1, вовлекают в ответ Th1, в то время как аллергические заболевания связаны с фенотипом Th2 [3].

На базе Клиники госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России проводилось изучение БА как мембранно-рецепторной патологии. Высказана гипотеза о рассмотрении аллергической БА (АБА) как антидиабета [4]. Согласно современным представлениям, по-видимому, это подтверждается на примере СД-1, что связано с наличием сдвига дифференцировки Th0 в сторону Th1 при СД-1 [3]. Проводилась сравнительная характеристика АБА и инсулинонезависимого СД при использовании ранней классификации СД (см. таблицу) [4].

Установлено, что АБА характеризуется обратным парадоксальным эффекторным током глюкозы наружу из эритроцитов взамен внутреннего тока, вы-

явленного у здоровых. У пациентов с неаллергической АБА подобных эффектов не отмечалось [7].

Имеются сведения об увеличении количества госпитализаций больных, имеющих сочетание БА и СД 2-го типа (СД-2), вне зависимости от присутствия другой сопутствующей патологии [8]. Обнаружено также, что СД-2 ассоциирован с увеличением распространенности БА преимущественно среди мужчин. Показано также, что у пациентов с дыхательной недостаточностью чаще отмечается нарушение толерантности к глюкозе, при этом симптомы БА уменьшались после назначения пиоглиитазона. Установлено, что у беременных, страдающих БА, повышается риск возникновения гестационного СД по сравнению с беременными без таковой [9]. Однако в проспективных исследованиях, проведенных среди молодых женщин, не установлено какой-либо связи между БА и СД-2.

При анализе данных литературы, посвященных БА без сочетания с СД-2, прослеживается связь наличия заболевания с увеличением уровня экспрессии цитокинов IL-1 β , IL-4–6, IL-10, IL-13, фактора некроза опухоли- α (TNF- α). При наличии СД-2 (в отсутствие БА) обнаружено достоверное повышение уровня экспрессии IL-1 α , IL-2R, IL-4, IL-10, TNF- α , IL-18, некоторые из которых являются Th2-цитокинами, что делает возможным предположить наличие общих патогенетических механизмов у этих заболеваний.

В многочисленных работах, посвященных изучению биологической роли IL-10, указывается на его противовоспалительную активность, реализующуюся через активацию гетеродимерного рецептора (IL-10R1, IL-10R2), с последующей внутриклеточной активацией сигнальной системы JAK-STAT. Это обуславливает выраженные изменения в профилях

экспрессии различных иммуномодуляторных генов, увеличение экспрессии сигнальных молекул с противовоспалительной активностью, таких как антагонист рецептора IL-1 (IL-1R1), растворимый рецептор TNF- α , IL-27 — один из активаторов пула Т-регуляторных лимфоцитов. У больных с впервые выявленным СД-1 отмечается значительное снижение секреции IL-10 мононуклеарными лейкоцитами крови [10].

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости СД во всех возрастных и этнических группах. Среди пациентов с СД в возрасте 20–44 лет обозначилась особая группа больных латентным аутоиммунным СД взрослых (*latent autoimmune diabetes mellitus in adults* – LADA) [11]. Установлено, что у больных LADA и СД-2 имеется более высокая базальная продукция мононуклеарными лейкоцитами IL-4 по сравнению с пациентами с СД-1. Фитогеммагглютинин (ФГА)-стимулированная продукция IL-4 при LADA и СД-2 также достоверно выше, чем при СД-1. Это, вероятно, отражает патогенетические особенности функционирования Т-клеточного звена иммунной системы при LADA, отличные от механизмов развития СД-1 и определяющие медленное повреждение β -клеток при этом заболевании, что фенотипически приближает LADA к СД-2 [12]. Также достоверно показано более высокое содержание IL-10 в супернатантах у больных, страдающих LADA: менее высокое — при СД-2, наименьшее — при СД-1. Наиболее высокий уровень ФГА-стимулированной продукции IL-10 отмечался у пациентов, страдающих LADA и СД-2, минимальный — у больных СД-1, что, вероятно, свидетельствует в пользу Th1-поляризации иммунного ответа при СД-1 [12].

Таблица
Сравнительная характеристика АБА и СД
Table

Comparison of allergic asthma and diabetes mellitus

АБА	СД
Редко встречается СД [5]	Редко встречается АБА [6]
При сочетании АБА и СД – ухудшение течения АБА приводит к ухудшению течения СД [6]	При сочетании АБА и СД – улучшение течения СД приводит к ухудшению течения АБА [6]
При беременности – часто недоношенность, выкидыши	При беременности – часто переносимость, макросомия плода
Лечебный эффект контринсулярных гормонов (адреналина, ГКС, глюкагона)	Лечебный эффект инсулина
Сдерживающее влияние на развитие атеросклероза [6]	Способствует развитию атеросклероза
Повышение активности блуждающего нерва	Снижение активности блуждающего нерва
Снижение гипергликемического ответа на адреналин	Повышение гипергликемического ответа на адреналин
Снижение уровня глюкозы крови	Повышение уровня глюкозы крови
Снижение содержания глюкозы в эритроцитах	Повышение содержания глюкозы в эритроцитах
Снижение уровня гликированного гемоглобина	Повышение уровня гликированного гемоглобина
Гипогликемический тип кривой глюкозотолерантного теста	Гипергликемический тип кривой глюкозотолерантного теста
Малый размер эритроцитов	Большой размер эритроцитов
Повышение деформальности и снижение агрегации эритроцитов	Снижение деформальности и повышение агрегации эритроцитов
Повышение специфического связывания 125 I-инсулина, повышение сродства инсулиновых рецепторов	Снижение количества рецепторов, снижение сродства рецепторов к инсулину
Снижение уровня цАМФ и повышение активности фосфодиэстеразы	Увеличение уровня цАМФ и снижение активности фосфодиэстеразы

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Известно, что для поддержания уровня глюкозы, помимо синтеза глюкозы печенью и выхода ее в кровоток, требуется существование тонкой регуляции утилизации глюкозы печенью, мускулатурой и жировой тканью. Этим гомеостатическим процессом управляют гормоны 2 классов:

- гипогликемические — увеличивающие потребление глюкозы периферическими тканями;
- гипергликемические — стимулирующие печеночный гликогенолиз и глюконеогенез [13].

Гипогликемические гормоны. У больных СД, у которых проводилось лечение ингаляциями инсулина, уменьшался объем форсированного выдоха за 1-ю секунду [14], а также существенно снижалась гиперреактивность бронхов после ингаляции 5%-го изосмолярного раствора глюкозы [15].

Кроме того, среди больных СД с низким уровнем контроля, получающих инсулин, заболеваемость БА встречалась реже. По-видимому, в воспалительных и структурных клетках, вовлеченных в патогенез БА, при помощи инсулина изменяется дифференцировка Т-клеток, вызывая изменение ответа Th2-клеток (одного из ключевых в патогенезе БА) и увеличение числа Th2-клеток и Th2-цитокинов [16]. Установлено, что гипореактивность к антигенам, наблюдаемая в дыхательных путях и плевральной полости у крыс с СД, полностью изменялась после лечения животных инсулином [5]. Выявленные особенности позволяют предполагать, что инсулин, вероятно, ухудшает течение БА [6].

В последние годы активно изучается роль лептина. Гипогликемический эффект лептина при СД связан с понижением уровня циркулирующего глюкагона. По результатам экспериментальных данных установлено, что лептин и адипонектин участвуют в патогенезе БА. Как известно, лептин оказывает провоспалительный эффект, включающий активацию тучных клеток, пролиферацию CD4⁺ Т-клеток, индукцию высвобождения цитокинов и миграцию эозинофилов. Кроме того, с помощью лептина увеличивается мобилизация клеток воспаления в бронхоальвеолярной жидкости и гиперреактивность дыхательных путей после введения аллергена [17].

При воздействии адипонектина уменьшается системный уровень глюкозы и увеличивается ее потребление, что обуславливает уменьшение печеночного глюконеогенеза и улучшение чувствительности к инсулину [18]. В отличие от лептина, адипонектин, по-видимому, обладает антиастматическим эффектом. Так, по данным литературы, у мышей с дефицитом адипонектина увеличивалось аллергическое воспаление дыхательных путей, а при введении адипонектина уменьшались вызванная аллергеном гиперреактивность и воспаление дыхательных путей [19]. Однако он может обладать и провоспалительным эффектом при тяжелой БА, особенно у резистентных к ГКС пациентов.

Гипергликемические гормоны. Глюкагон секретируется α -клетками поджелудочной железы и считается основным защитным фактором организма при снижении глюкозы в плазме крови. У больных БА

глюкагон оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы дыхательных путей, улучшая функцию легких [20], однако в некоторых исследованиях не установлено какого-либо бронходилатирующего влияния глюкагона у больных БА [21]. Известно, что *in vitro* у морских свинок под действием глюкагона расслаблялась гладкая мускулатура бронхов, воздействуя, в свою очередь, на рецепторы к глюкагону (GCGR), независимо от стимуляции β -адренергических рецепторов. Кроме того, при ежедневном внутрибрюшинном введении глюкагона в течение 7 дней индуцировалось снижение количества перитонеальных и брыжеечных тучных клеток в ассоциации с уменьшением уровня инсулина в плазме крови. Другими важными в развитии воспалительного процесса при БА клетками, действие которых, возможно, негативно модулирует глюкагон, являются лимфоциты, также экспрессирующие GCGR. При воздействии глюкагона может снижаться продукция цитокинов Th2-лимфоцитами с момента активации GCGR, вызывая увеличение уровня внутриклеточного цАМФ и форсколина — активатора аденилатциклазы, повышающего уровень цАМФ и вызывающего индукцию апоптоза Т-клеток *in vitro* [22].

Помимо глюкагона, при воздействии других гормонов, включая адреналин и ГКС, повышался уровень глюкозы в крови в ответ на гипогликемию и стресс. Как и глюкагон, адреналин вызывает гликогенолиз и глюконеогенез, увеличивая внутриклеточный уровень цАМФ через активацию β -адренорецепторов. Активации β -адренорецепторов в гладких мышцах дыхательных путей способствуют противоположные эффекты: в то время как α -адренорецепторы вызывают сокращение, β -адренорецепторы расслабляют гладкую мускулатуру бронхов. Дисбаланс в экспрессии этих рецепторов в гладкой мускулатуре дыхательных путей может играть роль в патогенезе БА. Отмечено, что у больных БА снижен уровень эндогенного адреналина, чем объясняется его высокая эффективность, связанная с введением экзогенного адреналина при БА [23]. Кроме того, при активации β_2 -адренорецепторов ингибируется функция различных воспалительных клеток, участвующих в патогенезе БА, в т. ч. тормозится IgE-опосредованное высвобождение гистамина [24], овальбумин-индуцированная инфильтрация эозинофилами дыхательных путей и адгезия эозинофилов на фибробластах легких, продукция IL-4 и IL-13 Т-клетками человека [25].

В настоящее время ГКС рекомендуются в качестве терапии 1-й линии для больных БА. При воздействии ГКС повышается содержание глюкозы в крови, увеличивается продукция глюкозы в печени, снижается количество глюкозы в периферических тканях, ингибируется высвобождение инсулина из поджелудочной железы β -клетками [26]; в воспалительных клетках ингибируется активация и пролиферация Т-клеток, индуцируется апоптоз Т- и В-клеток, эозинофилов и тучных клеток [27]; подавляется активность транскрипционного фактора GATA-3, который регулирует экспрессию генов ци-

токинов, участвующих в патогенезе БА, в т. ч. IL-4, IL-5 и IL-13 в Th2-клетках, в результате снижается концентрация этих цитокинов [28]; подавляется сокращение гладких мышц дыхательных путей, вызванное гистамином, брадикинином и ацетилхолином *in vitro* благодаря увеличению внутриклеточного уровня цАМФ в гладкомышечных клетках дыхательных путей [29]; увеличивается экспрессия β_2 -адренорецепторов в легких человека в пробирке и в слизистой оболочке носа — в естественных условиях, предотвращается подавление этих рецепторов после продолжительного применения β_2 -адреноагонистов и тем самым повышается эффект этих препаратов [30].

PI3K и цАМФ в реактивности дыхательных путей и воспалении при БА. Действие гормонов, контролирующих гомеостаз глюкозы, реализуется посредством внутриклеточных сигнальных систем. В то время как некоторые гипогликемические гормоны, включая инсулин и лептин, активируют PI3K, главные гипергликемические гормоны, такие как глюкагон и адреналин, вызывают увеличение внутриклеточного уровня цАМФ [31]. Активация PI3K играет важную роль в патогенезе БА: стимулируется увеличение количества тучных клеток, нейтрофилов и эозинофилов, а также продолжительность жизни тучных клеток и нейтрофилов; активируются тучные клетки, нейтрофилы и Т-клетки; происходит пролиферация Т-клеток, гладкомышечных клеток дыхательных путей, Th0-клетки дифференцируются в Th2- и Th17-клетки; стимулируется сократимость гладкомышечных клеток дыхательных путей. Кроме того, у PI3K-дефицитных мышей уменьшались бронхореактивность, вызванная аллергеном, а также воспаление и ремоделирование дыхательных путей [32].

Заключение

При обсуждении особенностей сочетания и, возможно, взаимовлияния БА и СД необходимо обратить внимание на противоречивость данных о вероятном превалировании Th2-дисбаланса в патогенезе СД-2, что, вероятно, может позволить установить общие механизмы патогенеза с БА. Патогенетические механизмы, лежащие в основе БА в сочетании с сопутствующим СД, остаются недостаточно изученными, а в отечественной литературе они практически отсутствуют.

Особенности сочетания и взаимодействия патогенетических механизмов заболевания БА и СД, по-видимому, могут характеризоваться как синергизмом, так и антагонизмом. При этом предполагается, что при одних вариантах пульмонологической и эндокринной патологии наблюдаются антагонистические взаимодействия, а при других — синергические.

Необходимо дальнейшее изучение особенностей этой сочетанной коморбидной патологии при отдельных клинико-патогенетических вариантах как БА, так и СД, учитывая многоликость этих распространенных и социально значимых заболеваний [33].

Литература / References

1. Lowder T.W., Kunz H.E. Regulatory T cells in asthma and airway hyperresponsiveness. *J. Allergy Ther.* 2011; Suppl. 1: 1–8.
2. Karlstad O., Nafstad P., Tverdal A. et al. Comorbidities in an asthma population 8–29 years old: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2012; 21: 1045–1052.
3. Shi H.N., Walker W.A. T helper cell subclasses and clinical disease states. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2002; 18: 711–716.
4. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2005; 3: 68–85. / Mineev V.N. An approach to bronchial asthma as to membrane and receptor pathology. *Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya.* 2005; 3: 68–85 (in Russian).
5. Vianna E.O., Garcia-Leme J. Allergen-induced airway inflammation in rats. Role of insulin. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995; 151: 809–814.
6. Insuela D.B.R., Silva P.M.R., Martins M.A., Carvalho V.F. The Yin Yang of hormones that control glucose homeostasis in asthma. *J. Allergy Ther.* 2013; 11: 3–8.
7. Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. *Пульмонология.* 1994; 2: 48–51. / Kolychev A.P., Mineev V.N., Bulatova N.Yu., Fedoseev G.B. Insulin-receptor interactions in bronchial asthma. *Pul'monologiya.* 1994; 2: 48–51 (in Russian).
8. Hashemzadeh M., Movahed M.R. The occurrence of asthma in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern. Med. J.* 2009; 39 (10): 699–701.
9. Sheiner E., Mazor M., Levy A. et al. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2005; 18: 237–40.
10. Rapaport M.J., Bistrizter T., Aharoni D. Th1/Th2 cytokine secretion of first degree relatives of T1DM patients. *Cytokine.* 2005; 30 (5): 219–227.
11. Кононенко И.В., Прокофьев С.А., Смирнова О.М. Функциональное состояние β -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2004; 50 (1): 18–22. / Kononenko I.V., Prokofev S.A., Smirnova O.M. Functional status of β -cells and immunological, clinical and biochemical features of adult patients with slowly-progressive autoimmune diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii.* 2004; 50 (1): 18–22 (in Russian).
12. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С. и др. Роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых. *Сахарный диабет.* 2011; 2: 12–17. / Saprina T.V., Lazarenko F.E., Prokhorenko T.S. et al. A role of Th1/Th2 immune imbalance for clinical course of diabetes mellitus in adults. *Sakharnyy diabet.* 2011; 2: 12–17 (in Russian).
13. Brealey D., Singer M. Hyperglycemia in critical illness: a review. *J. Diabet. Sci. Technol.* 2009; 3: 1250–1260.
14. McMahon G.T., Arky R.A. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 497–502.
15. Минеев В.Н., Булатова Н.Ю. Особенности влияния ингаляций глюкозы на реактивность бронхов при бронхиальной астме. *Клиническая медицина.* 2001; 79 (8): 37–39. / Mineev V.N., Bulatova N.Yu. An influence of

- inhalational glucose on bronchial reactivity in patients with asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 2001; 79 (8): 37–39 (in Russian).
16. Viardot A., Grey S.T., Mackay F., Chisholm D. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. *Endocrinology*. 2007; 148: 346–353.
 17. Shore S.A., Schwartzman I.N., Mellema M.S. et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 103–109.
 18. Giannessi D., Maltinti M., Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol. Res.* 2007; 56: 459–467.
 19. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 389–395.
 20. Sherman M.S., Lazar E.J., Eichacker P. A bronchodilator action of glucagon. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1988; 81: 908–911.
 21. Imbruce R., Goldfedder A., Maguire W. et al. The effect of glucagon on airway resistance. *J. Clin. Pharmacol.* 1975; 15: 680–684.
 22. Olsen P.C., Coelho L.P., Costa J.C. et al. Two for one: cyclic AMP mediates the anti-inflammatory and anti-spasmodic properties of the non-anesthetic lidocaine analog JMF2-1. *Eur. J. Pharmacol.* 2012; 680: 102–107.
 23. Hu C.P., Zou Y.Q., Feng J.T., Li X.Z. The effect of unilateral adrenalectomy on transformation of adrenal medullary chromaffin cells in vivo: a potential mechanism of asthma pathogenesis. *PLoS One*. 2012; 7: e44586.
 24. Scola A.M., Loxham M., Charlton S.J., Peachell P.T. The long-acting beta-adrenoceptor agonist, indacaterol, inhibits IgE-dependent responses of human lung mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158: 267–276.
 25. Goleva E., Dunlap A., Leung D.Y. Differential control of TH1 versus TH2 cell responses by the combination of low-dose steroids with beta2-adrenergic agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 183–191.
 26. Giordano R., Guaraldi F., Berardelli R. et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2012; 41: 415–423.
 27. Torres R.C., Insuela D.B.R., Carvalho V.F. Mecanismos celulares e moleculares da acao antiinflamatoria dos glicocorticoides. *Corpus et Scientia*. 2012; 8: 36–51.
 28. Maneechotesuwan K., Yao X., Ito K. et al. Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: a novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000076.
 29. Ammit A.J., Burgess J.K., Hirst S.J. et al. The effect of asthma therapeutics on signalling and transcriptional regulation of airway smooth muscle function. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22: 446–454.
 30. Barnes P.J. Biochemical basis of asthma therapy. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 32899–32905.
 31. Rajala M.W., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 225–230.
 32. Condliffe A.M., Cadwallader K.A., Walker T.R. et al. Phosphoinositide 3-kinase: a critical signalling event in pulmonary cells. *Respir. Res.* 2000; 1: 24–29.
 33. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А., ред. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб: *Нордмед-Издам*; 2011. / Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A., eds. Multifaced Bronchial Asthma: Diagnosis, Treatment, Prevention. St-Petersburg: *Nordmed-Izdat*; 2011 (in Russian).

Поступила 29.04.14

УДК 616.248-06:616.379-008.64

Received April 29, 2014

UDC 616.248-06:616.379-008.64

Информация об авторах

Иванов Василий Андреевич – аспирант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноручко ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (921) 883-99-90; e-mail: dr.horen@yandex.ru

Сорокина Лада Николаевна – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноручко ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (921) 403-90-35; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноручко ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (921) 359-62-95; e-mail: vnminee@yandex.ru

Шестакова Наталья Эдуардовна – студентка 6-го курса ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (921) 714-18-86; e-mail: ya-natashka1990@mail.ru

Быстрова Анна Андреевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии им. Г.Ф.Ланга ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (812) 9571677; e-mail: vincenzoceriani@hotmail.com

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноручко ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

Author information

Ivanov Vasilii Andreevich, PhD student, Acad. M.V.Chernorutskiy Chair of Hospital Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (921) 883-99-90; e-mail: dr.horen@yandex.ru

Sorokina Lada Nikolaevna, MD, Associate Professor, Acad. M.V.Chernorutskiy Chair of Hospital Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (921) 403-90-35; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Mineev Valeriy Nikolaevich, MD, Professor, Acad. M.V.Chernorutskiy Chair of Hospital Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (921) 359-62-95; e-mail: vnminee@yandex.ru

Shestakova Natal'ya Eduardovna, the 6th year student, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (921) 714-18-86; e-mail: ya-natashka1990@mail.ru

Bystrova Anna Andreevna, PhD, Assistant Lecturer, G.F.Lang Chair of Faculty Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (812) 9571677; e-mail: vincenzoceriani@hotmail.com

Trofimov Vasilii Ivanovich, MD, Professor, Acad. M.V.Chernorutskiy Chair of Hospital Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru