

УДК 615.035.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИИ КАТАБОЛИЗМА И АНАБОЛИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

¹Косякова Н.И., ^{1,2}Захарченко М.В., ²Шварцбург П.М., ²Кондрашова М.Н.

¹Больница ПНЦ РАН, Пуццино, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru;

²ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пуццино

Изучены показатели активности наиболее мощного фермента энергообеспечения митохондрий – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и фермента гликолиза – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов с верифицированным диагнозом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на фоне терапии бронхолитиками длительного действия (ДДБ) Тиотропия бромид (Спирива Респимат 2,5 мкг/доза) в сравнении с короткодействующими (КДБ) Беродуал Н (ипратропиум бромид 20 мкг/фенотерола 50 мкг). Поддерживающая терапия ДДБ улучшает функцию легких, уменьшает одышку, повышает физическую активность, снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации. Исследованы изменения активности ЛДГ и СДГ, а также их отношение ЛДГ/СДГ, предложенное авторами как биомаркер эффекта Варбурга (ЭФВ). Показано, что биомаркер ЭФВ отражает изменения в организме гораздо чувствительнее, чем активности отдельных ферментов. На группе ДДБ показана возможность использовать отношение активности ЛДГ/СДГ в качестве доступного нетравмирующего персонализированного показателя энергетического (катаболического) и восстановительного (анаболического) метаболизма в организме. Обнаружено, что для пожилых больных характерно неизвестное ранее уменьшение ЭФВ ниже уровня контролей. Снижение ЭФВ ниже контроля рассматривается нами как показатель ослабления роста клеток и процессов восстановления в них. В этой зоне сниженных значений ЭФВ лечебный эффект ДДБ выражается в повышении ЭФВ к уровню контролей и даже выше. Изменения ЭФВ весьма перспективны для направленного подбора метаболитов, поддерживающих терапию.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, митохондриальные ферменты, гликолиз, диагностика, терапия бронхолитиками длительного действия, энергетический обмен

EXAMINATION OF BLOOD LYMPHOCYTE ENZYMES WITH AIM TO DEVELOPMENT OF A SENSITIVE METHOD FOR DIAGNOSIS AND CORRECTION OF CATABOLISM AND ANABOLISM PATHOLOGY UNDER CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE IN ELDERLY PATIENTS

¹Kosyakova N.I., ^{1,2}Zakharchenko M.V., ²Schvartsburd P.M., ²Kondrashova M.N.

¹Hospital of Pushchino Scientific Center RAS, Pushchino, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru;

²Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino

The activity of succinate dehydrogenase, the most powerful enzyme of energy supply in mitochondria (SDH), and lactate dehydrogenase, the glycolysis enzyme (LDH), were examined in patients with the diagnosis – chronic obstructive lung disease. The patients take the broncholytic drug Tiotropium bromide (Spiriva Respimat 2,5 mkg) with prolonged action (PAB) as compared with short acting drug – Berodual H (Ipratropium bromide 20 mkg/ Fenoterol 50 mkg) (SAB). Supporting therapy with PAB greater increased lung function, decreased lack of breath, stimulated physical activity, diminished risk of worsening, including those leading to hospitalization. Changes in activities of LDH, SDH, as well as their ratio – LDH/SDH, proposed by the authors as biomarker of the Warburg effect (WEF) were examined. It was shown that biomarker of WEF reflects changes in the organism more sensitively than separate enzyme activities. In group of PAB the possibility was revealed to use the ratio LDH/SDH as available for work with humans, non-damaging, personified biomarker of energy (katabolic) and restorative (anabolic) metabolism in the organism. It was found that not known before decrease in WEF lower than level of controls is typical of the elderly patients. We consider the decrease in WEF lower control levels as an evidence of weakening cell growth and anabolic processes. In this range of lowered WEF meanings the curative effect is expressed in elevation of WEF to the control level and even higher. The changes in WEF are rather perspective for the directed selection of metabolites supporting therapy.

Keywords: chronic obstructive lung disease, mitochondrial enzymes, glycolysis, diagnostics, long-acting bronchodilators therapy, bioenergetics

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям и встречается примерно у 11,8% мужчин и 8,5% женщин в возрасте старше 40 лет [1, 2]. Под влиянием патогенных факторов развивает-

ся мукоцилиарная недостаточность, снижается антиоксидантная и противомикробная защита, что способствует развитию в бронхах хронического, периодически обостряющегося воспаления [3]. В центре энергетики клетки лежат митохондрии –

органеллы, которые объединяют основные метаболические потоки в клетке. Установлена ведущая роль митохондрий в формировании многих физиологических и патологических состояний, где центральную роль в развитии этих функциональных патологий играет нарушение нормальных процессов окисления в митохондриях [4–6]. Работами М.Н. Кондрашовой [7, 8] было показано, что активность митохондрий связана с деятельностью общих физиологических систем регуляции – симпатической и парасимпатической. Между симпатической и парасимпатической регуляцией в организме существуют взаимно противоположные, реципрокные отношения подавления активности противоположной системы при активации ее партнера. Подобная реципрокная регуляция присуща совершенным регуляторным системам на разных уровнях, в том числе и на митохондриальном. Понятие о ключевой роли сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в энергообеспечении функциональной деятельности согласуется с работами последнего времени, показывающими определяющую роль нарушений СДГ в развитии заболеваний [9, 10]. В пределах физиологической нормы симпатическая активация усиливает энергетическое обеспечение физиологических функций за счет усиления распада жиров и углеводов. Однако симпатическая гиперактивация приводит к дисбалансу между процессами катаболизма и восстановительными биосинтетическими процессами. Восстановительные процессы начинают отставать от восполнения затрат, и это формирует дополнительный порочный метаболический круг развития патологии на уровне клеточного дыхания.

Известно влияние нервной и иммунной систем в регуляции воспаления и формировании иммунного ответа. В этой области патогенеза хронического респираторного воспаления появились новые данные о существовании особых объединений клеток нервной и иммунной систем – на различных барьерных тканях в организме [11]. В частности, таковые найдены на поверхности легких – легочные нервно-иммунные тельца – ЛНИТ [12]. По другим данным, АЦХ также участвует в чувствительности легких к воспалению. Дефицит тормозных медиаторов в пожилом возрасте может быть одной из причин ослабления процессов восстановления. Наиболее выражены патологические нарушения при хронических респираторных заболеваниях [13–15], особенно в пожилом возрасте.

Цель исследования: изучение внутриклеточных метаболических процессов по

показателям активности митохондриального фермента – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и фермента гликолиза – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и их отношения – эффекта Варбурга (ЭФВ) у пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ на фоне терапии бронхолитиками длительного действия сравнительно с коротко действующими бронхолитиками.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе больницы ПНЦ РАН и Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН), одобрено локальным этическим комитетом БПНЦ РАН (протокол № 7 от 17.10.2016 г.). Все пациенты с верифицированным диагнозом ХОБЛ подписывали информированное согласие и проходили полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с рекомендациями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD-2016 [14]. Под динамическим наблюдением в течение 12 месяцев находилось 48 пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ в возрасте от 42 до 76 лет ($51,2 \pm 6,2$ г). м. – 29, ж. – 19. Курили – 24 м. и 12 ж. Индекс курения был > 10 пачко/лет. Все пациенты имели проф. вредность: контакт с химическими веществами, горюче-смазочными материалами, условно-патогенные микроорганизмы и др., ежегодные частые (3–4 раза) простудные заболевания в осенне-зимний период, с температурой, гнойной мокротой, одышкой, которые по результатам анализа амбулаторных карт диагностировались как обострение хронического бронхита и/или ОРВИ и лечились только антибактериальными препаратами. При очередном медицинском осмотре им была проведена спирометрия на спирометре Spiro USB Micro Medical spuds 5, с использованием компьютерного приложения фирмы «Валента». С.-Петербург. Значения $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после бронхолитика (Вентолина 400 мкг) явились решающими для постановки диагноза ХОБЛ и оценки степени спирометрических нарушений. Для оценки выраженности клинических проявлений при обострении использовали опросник САТ; степень выраженности одышки оценивали по шкале mMRC. Сопутствующие заболевания имели все пациенты: сердечно-сосудистой системы (с-с-с) имели 28 пациентов (14 м. и 10 ж.); хронический риносинусит не аллергической этиологии – 12 м. и 14 ж.; хронический рецидивирующий гайморит 4 м.; сахарный диабет 2 т. (8 м. и 11 ж.); заболевания желудочно-кишечного тракта 12 м. и 15 ж.; заболевания мочеполовой системы 5 м. и 8 ж. Степень тяжести по показателям ФВД определена как GOLD 1 ст. у 11 м. и 9 ж., GOLD 2 – у 15 м. и 10 ж., GOLD 3 – у 3 м. Согласно же комплексной оценке всех симптомов, данных КТГ (на аппарате марки SIMENS Somatom Emotion Германия 16-срезовый) и функционального обследования, по делению на категории ABCD пациенты ХОБЛ были распределены: «А» – симптомов меньше, низкий риск – 9 м. и 6 ж.; «В» – симптомов больше, низкий риск – 13 м. и 8 ж.; «С» – симптомов меньше, высокий риск – 4 м. и 5 ж.; «D» – симптомов больше, высокий риск – 3 м.

Все пациенты до включения их в исследование не пользовались бронхолитиками ни короткого, ни

длительного действия. Методом простой рандомизации были сформированы 2 группы, сравнимые по полу, возрасту, тяжести течения заболевания.

В 1 гр. (n = 26) вошли пациенты, которым в качестве базисной терапии был назначен длительно действующий бронхолитик (ДДБ) Тиотропия бромид Респимат в дозе 5 мкг/сутки (по 2 вдоха x 1 раз в день) и которым было разрешено по потребности использовать короткодействующий бета₂-адреномиметик в форме ДАИ (Вентолин) в дозе 100 мкг, но не более 400 мкг/сутки; во 2 гр. (n = 22) вошли пациенты, которые использовали комбинированный короткодействующий бронхолитический препарат (КДБ), содержащий два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид – м-холиноблокатор и фенотерола гидробромид – бета₂-адреномиметик в форме ДАИ – 50 мкг + 20 мкг по 2 ингаляции 2 р/сутки и разрешено дополнительно его использовать по потребности, но не более еще 2 раз в сутки.

Активность фермента митохондрий СДГ и фермента гликолиза ЛДГ изучены у пациентов 1 и 2 групп; контрольную группу – 3 группа – составили лица сходного возраста, практически здоровые (n = 10), без клинико-лабораторного и инструментального подтверждения хронических заболеваний с-с и респираторного тракта.

Для измерения функций митохондрий использован оригинальный цитобиохимический (ЦБХ) метод, разработанный в ИГЭБ РАН [16].

Кровь для исследования у пациентов брали с 8 до 10 часов, натощак. После прокола пальца скарификатором отбирали автоматической пипеткой по 8 мкл крови. Для стандартизации получаемых мазков пользовались автоматическими устройствами для изготовления мазков (V-Sampler, Vision). Далее мазки высушивали на воздухе в горизонтальном положении в течение 10–15 мин и фиксировали в течение 30 с 60% ацетоном, забуференным 10 мМ НЕРЕС при комнатной температуре, pH 5,2–5,4.

Активность ферментов измеряли ЦБХ методом по восстановлению нитросинего тетразолия (НСТ) в среде, содержащей 125 мМ KCl (Sigma), 10 мМ НЕРЕС (Sigma), 1,22 мМ нитросинего тетразолия хлорида (Dudley Chemical Corporation) со следующими добавками в течение 1 ч при 37°C, pH строго 7,2 ± 0,05: 5 мМ янтарной кислоты (ЯНТ) – основная проба, характеризующая активность СДГ и степень адренергической регуляции в организме; лактат 5 мМ + МАЛ 5 мМ + НАД 0,5 мМ – проба, характеризующая активность гликолиза, а именно ЛДГ. Очень

важным оказалось выявление сопряженных изменений аэробного гликолиза и митохондриального дыхания, т.е. соотношения ЛДГ/СДГ. Оно характеризует эффект Варбурга (ЭФВ), определяющего отношение анаболизма к катаболизму.

После инкубации мазки докрашивали ядерным красителем 0,05% нейтральным красным в течение 8 мин при комнатной температуре.

Мазки после развития окраски НСТ микропировали на микроскопе (Leica-DM 2000 с цветной фотокамерой Leica DFC 425) при увеличении x100 под масляной иммерсией. Из каждого мазка набирали 100 лимфоцитов. Для количественного морфологического анализа цветных изображений использовали программу «Cell Composer», вычисляя концентрацию продукта реакции – формазана в каждой клетке.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Различия показателей считались достоверными при p < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимой терапии в течение 12 месяцев у пациентов 1 гр., получающих ДДБ, отмечена лучшая приверженность к терапии, увеличение физической активности по шкале САТ и снижение одышки по шкале mMRC. Частота обострений снизилась с 3,2 ± 0,8 до 1,6 ± 0,2, в то время как у пациентов 2 гр. наблюдения остались практически на прежнем уровне 3,1 ± 0,6 и 2,7 ± 0,4 соответственно. Динамика клинических признаков и показателей ФВД представлена в табл. 1.

Осложнений в виде пневмоний у пациентов ни в 1, ни во 2 гр. наблюдения не наблюдалось. Длительность же курсов антибактериальной терапии во 2 гр. наблюдения была на 3,6 ± 0,8 дня дольше, чем в 1 гр. Показатели ФВД изменились мало, но имели лучшую тенденцию к увеличению значений ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ у больных 1 гр. на фоне лечения ДДБ.

При рассмотрении по группам в целом различия изменений СДГ и ЛДГ были статистически не значимыми. Данные приведены на рис. 1.

Динамика клинических признаков и ОФВ1

Группы/Признаки	1 гр. (n = 26)		2 гр. (n = 22)	
	до лечения	ч/з 12 мес. лечения	до лечения	ч/з 12 мес. лечения
Количество обострений на 1 пациента в год	3,2 ± 0,8	1,6 ± 0,2*	3,1 ± 0,6	2,7 ± 0,4
Количество дней обострений на 1 пациента в год	12,8 ± 2,2	9,9 ± 1,9*	12,9 ± 3,1	12,5 ± 2,9
Длительность курсов антибактериальной терапии на 1 пациента в год	11,2 ± 1,8	7,2 ± 1,1*	11,8 ± 2,2	10,8 ± 1,6*
Степень одышки по шкале mMRC	2,7 ± 1,7	1,9 ± 1,4	2,8 ± 1,5	2,6 ± 1,8
ОФВ1	65,7 ± 5,8	61,8 ± 2,8	64,6 ± 1,8	66,7 ± 1,8

при p < 0,05

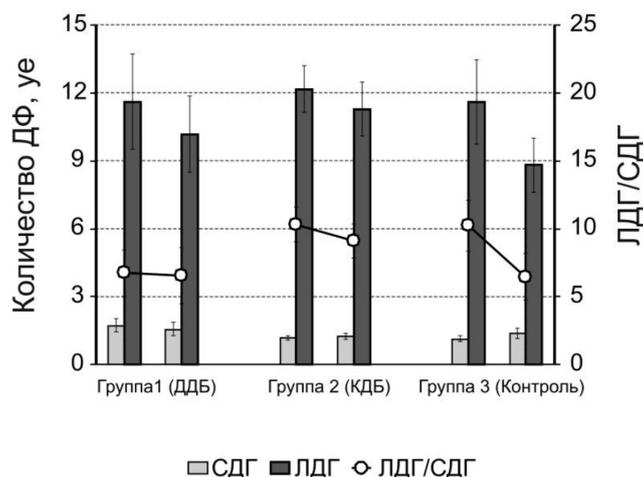


Рис. 1. Изменения активности СДГ, ЛДГ, Эффект Варбурга (ЛДГ/СДГ) в лимфоцитах крови двух групп пациентов с ХОБЛ и группе контролей при повторных измерениях через 3 месяца

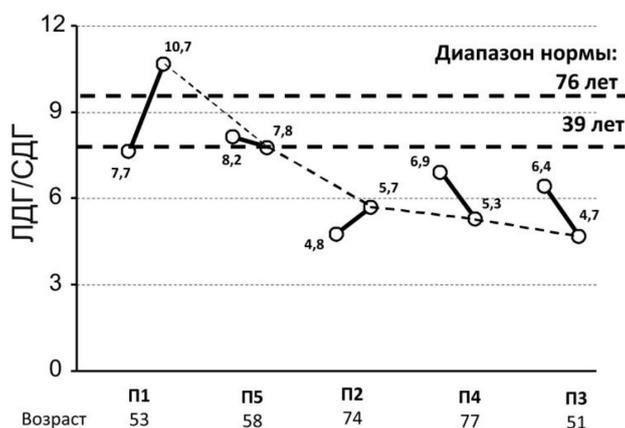


Рис. 2. Различия в показателе Эффекта Варбурга (ЛДГ/СДГ) у пяти пациентов с ХОБЛ I группы наблюдения при повторных исследованиях через 3 месяца по сравнению с показателями группы контроля

Однако их отношение – ЛДГ/СДГ, которое мы предлагаем использовать как показатель ЭФВ в целостном организме, четко различается в разных группах. В группе пациентов, получающих ДДБ, в динамике через 3 месяца он практически не менялся (3,5–3,2 усл.ед), в группе КДБ снизился с 6 до 5,6 усл.ед. Такие низкие показатели ЭФВ ранее в литературе не описаны.

Но главное преимущество этого показателя – возможность получить персонализированную характеристику для каждого пациента. Особенно важно это для оценки эффективности проводимой терапии. Такие данные приведены на рис. 2, где показаны результаты, полученные индивидуально для каждого пациента из пяти в группе ДДБ

и выстроены в порядке уменьшения ЭФВ при повторном обследовании. Также дополнительно указана зона значений ЭФВ у контролей сходного возраста без заболеваний с-с-с и респираторного тракта – условно здоровый контроль (ЗДК). Видны персональные отличия ЭФВ в исходном состоянии пациентов и в результате лечения через 3 месяца. ЭФВ исходно наиболее высокий и на уровне нижней границе ЗДК регистрировался у пациентов № 1 и 5. У пациента № 1 в результате лечения ЭФВ поднимается даже немного выше верхней границы ЗДК, а у пациента № 5 незначительно снижается.

Совершенно иная картина у трех остальных больных. У пациента № 2 были выявлены исходно самые низкие значения

ЭФВ. Однако показатель ЭФВ повышается в результате лечения, хотя и остается в зоне низких значений. У остальных двух пациентов, пациента № 4 и пациента № 3, исходные значения ЭФВ так же повышаются на фоне лечения, хотя и остаются ниже уровня контроля. Их персональные отличия четко прослеживаются на рис. 2. Таким образом, динамика этого показателя отражает положительное влияние ДДБ на энергетический потенциал митохондрий. Характеристика по ЭФВ согласуется с клинической картиной ХОБЛ у каждого конкретного пациента. Распределение пациентов по ЭФВ позволило выявить тех больных ХОБЛ, у которых был выше риск по частоте и тяжести обострений, что впоследствии и наблюдалось у данных пациентов. Так, пациент № 2 дал в дальнейшем очередное обострение ХОБЛ. Поэтому использование ЦБХ анализа в клинической практике может упростить и ускорить персональную характеристику больных и оценить эффективность проводимой терапии, спрогнозировать очередное обострение ХОБЛ. На протяжении почти столетия ЭФВ исследовался преимущественно при ускоренном росте, в первую очередь злокачественном, а также при физиологическом росте организма на разных этапах его развития. Его повышение соответствовало увеличению интенсивности роста. Однако это повышение рассматривали как недостаток растущей клетки в энергообеспечении. Согласно последним представлениям повышение ЭФВ не является дефектом для растущей клетки, так как она не нуждается в большом количестве энергии, а нуждается в увеличении веществ для биосинтезов [17–19]. С этой целью происходит переключение дыхания на гликолиз, который рассматривается как показатель интенсивности биосинтезов и роста клеток. Активность ЛДГ является маркером усиления гликолиза, а СДГ – изменений дыхания. Показатель отношения ЛДГ/СДГ – ЭФВ наиболее информативен, так как он интегрально отражает переключение двух таких огромных систем, как гликолиз и дыхание. Снижение ЭФВ, которое было выявлено у пожилых больных, ранее в литературе не описывалось. Продолжая новые представления о том, что высокий ЭФВ отражает ускоренные восстановительные процессы, можно предположить, что уменьшение ЭФВ ниже контроля указывает на ослабление роста, а также на снижение восстановительных процессов. Тогда следует ожидать, что лечебный эффект должен выразиться в повышении ЭФВ даже при исходных низких его значениях. Изменения ЭФВ при лечении ДДБ доказывают

это предположение. Даже на фоне очень низкого исходного ЭФВ, как у пациента 2, лечение ДДБ позволяет поднять этот показатель, хотя он и остается в зоне низких значений. Возможно, это даже более сильный лечебный эффект, для больного с исходно буквально катастрофически сниженным ЭФВ, чем поддержание на более высоком уровне при исходно лучшем состоянии. При наблюдении в динамике за пациентом № 2 было установлено, что нового обострения в течение последующих трех месяцев не наблюдалось, а ЭФВ продолжал постепенно возрастать.

Заключение

Длительная поддерживающая терапия ДДБ (Спирива Респимат) у пациентов с ХОБЛ значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, повышает физическую активность и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации. Ферменты митохондрий и гликолиза лимфоцитов отражают снижение энергетического обмена у пациентов ХОБЛ, а соотношение ЛДГ/СДГ оказалось более чувствительным показателем изменений энергетического обмена, чем активность отдельных ферментов. Использование разработанного чувствительного метода комплексной оценки функционального состояния организма в клинической практике расширит возможности применения результатов фундаментальных исследований в области медицины и физиологии.

Особенно перспективно применение показателя ЭФВ как биомаркера соотношения энергетического (катаболического) и восстановительного (анаболического) метаболизма в организме. С целью коррекции патологических нарушений метаболизма в последние годы расширяется применение метаболитов, в том числе субстратов окисления в митохондриях, связывающих по данным авторов субстратную и гормональную регуляцию.

Изменения ЭФВ позволят проводить более направленный подбор метаболитов, поддерживающих лекарственную терапию.

Список литературы

1. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. 2011. № 6. С. 69–72.
2. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 2007. vol. 370. P. 741–750.
3. Чучалин А.Г. Пульмонология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
4. Bonnard C., Durand A., Peyrol S., Chanseau E., Chauvin M-A., Morio B., Vidal H., Rieusset J. Mitochondrial

- dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *J. Clin. Invest.* 2008. vol. 118. no. 2. P. 789–800.
5. Bowler R.P. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004. vol. 4. no. 2. P. 116–122.
6. Chung K.F. Molecular mechanisms of oxidative stress in airways and lungs with reference to asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann N-Y Acad Sci.* 2010. vol. 203. P. 85–91.
7. Кондрашова М.Н. Взаимодействие метаболической и гормональной регуляции (биоэнергетические аспекты) // Регуляторы энергетического обмена: материалы IX Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2002. С. 16–25.
8. Кондрашова М.Н. Сигнальные свойства янтарной и кетоглутаровой кислот в колебательном взаимодействии цикла Кребса с симпатико-парасимпатической нервной системой // Рецепция и внутриклеточная сигнализация: материалы конференции. Пушино, 2005. С. 249–253.
9. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД «Медпрактика-М», 2011. 288 с.
10. Ercan H., Birben E., Dizdar E., Keskin O., Karaaslan C., Soyer O.U., Dut R., Sackesen C., Besler T., Kalayci O. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* 2006. vol. 118. no. 5. P. 1097–1104.
11. Veiga-Fernandes H., Artis D. Neuronal-immune system cross-talk in homeostasis. *Science.* 2018. vol. 359. is. 6383. P. 1465–1466.
12. Sui P., Wiesner D.L., Xu J., Zhang Y., Lee J., Van Dyken S., Lashua A., Yu C., Klein B.S., Locksley R.M., Deutsch G., Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science.* 2018. vol. 360. is. 6393. P. eaan8546.
13. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin Immunol.* 2015. vol. 136. no. 3. P. 769–780.
14. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., Jones P.W., Vogelmeier C., Anzueto A., Barnes P.J., Fabbri L.M., Martinez F.J., Nishimura M., Stockley R.A., Sin D.D., Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). *Am J Respir Crit Care Med.* 2013. vol. 87. no. 4. P. 347–365.
15. Косякова Н.И., Захарченко М.В., Кондрашова М.Н. Ферменты энергетического обмена в патогенезе атопической бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2017. № 1. С. 71–73.
16. Кондрашова М.Н., ОАО ДИОД, Захарченко М.В., Хундерякова Н.В., Маевский Е.И. Цитобioхимический способ определения активности сукцинатдегидрогеназы, окисления эндогенной янтарной кислоты, сигнального действия микромолярных концентраций янтарной кислоты, его применение для количественной оценки уровня адренергической регуляции в организме, среда и набор для осуществления. Патент России № 2364868.2009. Бюл. № 2364868.
17. Carey B.W., Finley L.W., Cross J.R., Allis C.D., Thompson C.B. Intracellular α -ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells. *Nature.* 2015. vol. 518. P. 413–416.
18. Ward P.S., Thompson C.B. Signaling in control of cell growth and metabolism. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012. vol. 4. no. 7. P. a006783.
19. Ward P.S., Thompson C.B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell.* 2012. vol. 21. no. 3. P. 297–308.