

## **Взаимосвязь уровня билирубина сыворотки крови и спирометрических параметров у подростков с бронхиальной астмой (пилотное исследование)**

О.С. Борискина<sup>1</sup>, Т.И. Елисеева<sup>2</sup>, Е.В. Туш<sup>2</sup>, Р.Н. Храмова<sup>2</sup>, С.К. Соодаева<sup>3</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>4</sup>, Е.В. Павлова<sup>2</sup>, А.Н. Ишарина<sup>2</sup>, Н.И. Кубышева<sup>5</sup>, О.В. Халецкая<sup>2</sup>, В.В. Новиков<sup>6</sup>, Новиков Д.В.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1», г. Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород,

<sup>3</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, 115682, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

<sup>6</sup>ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, 603950, г. Нижний Новгород, Россия

### **Abstract**

Цель исследования: изучить взаимосвязь уровня билирубина сыворотки крови и спирометрических параметров у подростков с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы исследования: Проведено обследование 213 пациентов с atopической БА в возрасте от 10 до 17 лет. Из них мальчиков 72.5% (179/247). Все пациенты разделены на три группы: 1 группа: 106 пациентов с пониженным уровнем билирубина (менее 10 мкмоль/л); 2 группа: 86 пациентов с нормальным уровнем билирубина (от 10 до 17,0 мкмоль/л); 3 группа: дети со слегка повышенным уровнем билирубина (от 17,1 до 45 мкмоль/л). Всем пациентам проведено определение уровня сывороточного билирубина, показателей спирометрии, общеклиническое обследование.

Результаты: Повышенный уровень сывороточного билирубина в данном исследовании имел место у 24.4 % (52/213) пациентов с астмой. По мере возрастания уровня сывороточного билирубина в общей группе пациентов наблюдалось статистически значимое повышение параметров  $z$  ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и  $z$  СОС<sub>25-75</sub> ( $p=0.005$ ,  $p=0.032$ ,

соответственно), что подтверждалось выявленными позитивными корреляциями между уровнем билирубина и данными спирометрическими показателями. Повышение  $z$  ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ с ростом уровня билирубина было статически значимым у мальчиков ( $p=0.046$ ), у девочек наблюдалась только тенденция к увеличению этого показателя ( $p=0.07$ ).

**Заключение:** показатели бронхиальной проходимости у пациентов со «слегка повышенным» уровнем билирубина выше, чем у пациентов со сниженным уровнем билирубина в сыворотке крови. Лучшие характеристики бронхиальной проходимости у пациентов со «слегка повышенным» уровнем билирубина могут свидетельствовать о его протекторном эффекте у детей с БА.

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, подростки, билирубин, спирометрия*

**Контактная информация:** Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., проф., проф. каф. госпитальной педиатрии ПИМУ, eliseevati@yandex.ru

Адрес: Россия, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. Тел.: (831) 465-66-72

### **Relationship of serum bilirubin level and spirometric parameters in adolescents with bronchial asthma (pilot study)**

O.S. Boriskina<sup>1</sup>, T.I. Eliseeva<sup>2</sup>, E.V. Tush<sup>2</sup>, R.N. Khramova<sup>2</sup>, S. K. Soodaeva<sup>3</sup>, D.Yu. Ovsyannikov<sup>4</sup>, E.V. Pavlova<sup>2</sup>, A.N. Isharina<sup>2</sup>, N.I. Kubysheva<sup>5</sup>, O.V. Khaletskaya<sup>2</sup>, V.V. Novikov<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Children's city Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

<sup>3</sup>Scientific Research Institute of Pulmonology of the FMBA of Russia, Moscow

<sup>4</sup>Patrice Émery Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow

<sup>5</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

<sup>6</sup>I. N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Nizhny Novgorod, Russia;

## Abstract

The purpose of the research was to study the relationship between serum bilirubin levels and spirometric parameters in adolescents with bronchial asthma (BA).

Materials and methods used: 213 patients with atopic asthma aged 10 to 17 years were examined. 72.5% of them are boys (179/247). All patients were divided into three groups: group 1: 106 patients with reduced bilirubin levels (less than 10 mmol/L); group 2: 86 patients with normal bilirubin levels (from 10 to 17.0 mmol/L); group 3: children with slightly elevated bilirubin levels (from 17.1 to 45 mmol/L). All patients underwent determination of serum bilirubin levels, spirometry indicators, and general clinical examination.

Results: Elevated serum bilirubin levels in this study occurred in 24.4% (52/213) of patients with asthma. As the level of serum bilirubin increased in the general group of patients, a statistically significant increase in the parameters  $z$  FEV<sub>1</sub>/FVC and  $z$  FEF<sub>25-75</sub> ( $p=0.005$ ,  $p=0.032$ , respectively) was observed, which was confirmed by the revealed positive correlations between the level of bilirubin and these spirometric indicators. The increase in  $z$  FEV<sub>1</sub>/FVC with an increase in bilirubin levels was statically significant in boys ( $p=0.046$ ), in girls there was only a tendency to increase this indicator ( $p=0.07$ ).

Conclusion: bronchial patency in patients with "slightly elevated" bilirubin levels is higher than in patients with reduced serum bilirubin levels blood. The best characteristics of bronchial patency in patients with "slightly elevated" bilirubin levels may indicate its protective effect in children with BA.

**Keywords:** *bronchial asthma, adolescents, bilirubin, spirometry*

**Contact Information:** Eliseeva Tatyana Ivanovna – D. Sc. Med., Prof., Prof. Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, eliseevati@yandex.ru

Address: 10/1, BOX-470, Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, 603950, Russia.  
Phone: (831) 465-66-72

В настоящее время значительное внимание уделяется изучению патогенеза бронхиальной астмы (БА) и ее сочетанию с коморбидными состояниями [1]. Согласно современным представлениям, основа патогенеза БА является хроническое аллергическое воспаление в дыхательных путях [2]. При этом важную роль в инициации и усилении воспалительного процесса в бронхах играют оксиданты и дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты [3]. Одним из эндогенных метаболитов, обладающим антиоксидантным действием, является билирубин [4, 5, 6]. Физиологический диапазон сывороточного

билирубина условно определяется как 5–17 мкмоль/л. Отмечается, что концентрации билирубина сыворотки ниже 10 мкмоль/л связаны с более высоким риском различных заболеваний [6]. Продемонстрировано также, что верхненормальные и слегка повышенные концентрации билирубина в сыворотке крови способны защитить от окислительного стресса [6].

В настоящее время накапливаются данные о протективном действии билирубина на ряд заболеваний вследствие его антиоксидантных свойств. Через непосредственное поглощение активных форм кислорода (АФК) билирубином и подавление им окислительного повреждения наблюдается позитивное его влияние на развитие АФК-опосредованных заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, катаракта, нейродегенеративные болезни и болезни бронхолегочной системы [6]. Изучается влияние уровня билирубина на особенности течения БА у детей и подростков, однако публикации на эту тему являются единичными [4, 7, 8]. В исследовании Turi K.N. с соавт. было показано, что более высокие концентрации билирубина в пределах физиологического диапазона связаны с защитой от развития астмы в детском возрасте [4]. Авторы предположили, что взаимосвязь между уровнями билирубина и риском астмы следует параболической зависимости, где умеренно низкие и чрезвычайно высокие уровни билирубина вызывают больший риск развития астмы [9].

Ключевым методом диагностики и мониторинга течения БА является спирометрия [2]. При этом исследований, посвящённых взаимосвязи уровня сывороточного билирубина и параметров спирометрии у детей и подростков нами в литературе не найдено. В связи с этим, в настоящем исследовании поставлена цель: изучить взаимосвязь содержания сывороточного билирубина и спирометрических параметров у детей и подростков с БА.

#### **Материалы и методы:**

**Формирование когорты пациентов.** Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета № 13 от 10.10.2016. Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 г. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». Данные были получены от 213 пациентов с atopической БА в возрасте от 10 до 17 лет, мальчики – 73.7% (157/213) и девочки 26.3% (56/213), получавших лечение от atopической БА в

Детской городской клинической больнице №1 г. Нижнего Новгорода, Россия, за период 2013-2023 гг.

**Дизайн исследования:** одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное.

**Критериями включения в исследование были:**

- 1) диагноз БА, установленный в соответствии с действующими международными согласительными документами (GINA, 2016-2021),
- 2) возраст пациентов от 9 до 17 лет

**Критериями не включения были:**

- 1) пациенты с повышенным уровнем билирубина в возрасте до 9 лет
- 2) наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки
- 3) наличие сахарного диабета, аутоиммунных нарушений, первичных иммунодефицитов, онкологических заболеваний,
- 4) системное применение глюкокортикоидов

**Объективные измерения.** Всем пациентам были оценены основные общеклинические, антропометрические показатели и данные спирометрии. Антропометрические параметры (рост, масса тела и ИМТ) оценивались с использованием таблиц, разработанных ВОЗ, с учетом пола и возраста пациентов (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards>).

**Оценка функции внешнего дыхания.** Спирометрические исследования проводились с использованием пневмоспирометра Mastercreen (Jaeger, Германия). При анализе данных спирометрии оценивали следующие параметры:

ФЖЕЛ (л) – форсированная жизненная емкость легких, отражает объем легких

ОФВ<sub>1</sub> (л/с) – объем форсированного за 1 секунду

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – индекс, являющийся основным параметром спирометрии для диагностики обструктивных нарушений.

СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25 до 75 % форсированной жизненной ёмкости лёгких.

Z-критерии (z) ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и СОС<sub>25-75</sub>, а также ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ были рассчитаны с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких (<http://glic-calculator.ersnet.org/index.html>), созданный при поддержке Европейского респираторного общества (ERS, <https://www.ersnet.org>).

**Определение уровня билирубина.** Основные биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20XT Thermo Fisher (Финляндия) с использованием биохимических наборов того же производителя.

В соответствии с уровнем сывороточного билирубина, в этом исследовании дети были разделены на три группы:

Группа 1 – пониженная концентрация билирубина до 9,9 мкмоль/л

Группа 2 – нормальная концентрация билирубина от 10,0 до 17,0 мкмоль/л

Группа 3 – повышенная концентрация билирубина от 17,1 мкмоль/л

**Статистический анализ** проводился с использованием пакета статистических программ Statgraphics Centurion v.16. Для количественных данных были рассчитаны стандартизированная асимметрия и эксцесс, чтобы проверить выборки на нормальность распределения. Рассчитанные значения находились в пределах диапазона от -2 до +2, поэтому рассмотренные количественные выборки имели нормальное распределение нормального распределения и нуждались в параметрических статистических тестах. Данные представлены в виде  $M \pm B$ , где  $M$  – среднее значение,  $B$  – стандартное отклонение. Для сравнения количественных переменных в 2-х независимых группах использовался парный t-критерий, в 3-х и более – тест ANOVA. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для расчета коэффициента линейной корреляции ( $r$ ) использовался тест корреляции Пирсона. Исследование было пилотным, расчет объема выборки не проводился. Статистическая значимость рассматривалась для значений  $p < 0.05$ .

## Результаты

В данном исследовании девочки и мальчики были сопоставимы по возрасту, антропометрическим и спирометрическим показателям ( $p > 0.05$ ). Абсолютное содержание эритроцитов периферической крови и гемоглобина были статистически значимо выше у мальчиков ( $p < 0.0001$ ), уровни сывороточного билирубина у мальчиков и девочек были сопоставимы ( $p > 0.05$ ).

Повышенный уровень сывороточного билирубина в данном исследовании имел место у 24,4 % (52/213) пациентов с астмой (Таблица 1). По мере возрастания уровня сывороточного билирубина в общей группе пациентов было выявлено статистически значимое повышение параметров  $z$  ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и  $z$  СОС<sub>25-75</sub>, отражающих бронхиальную проходимость, ( $p = 0.005$ ,  $p = 0.032$ , соответственно) (Таблица 1).

В группе мальчиков по мере увеличения сывороточного уровня билирубина также выявлено статистически значимое повышение параметров  $z$  ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $p = 0.046$ ) и отмечено повышение  $z$  СОС<sub>25-75</sub>, имевшее характер тенденции ( $p = 0.080$ ). В группе девочек было выявлено статистически значимое снижение показателей  $z$  ФЖЕЛ по мере

увеличения сывороточного билирубина, ( $p=0.030$ ). Отмечено также увеличение  $z$   $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , имевшее характер тенденции ( $p=0.070$ ). Значения  $z$   $СОС_{25-75}$  прогрессивно повышались по мере повышения уровня сывороточного билирубина, но различия между группами не были статистически значимы,  $p=0.390$ . У девочек с повышенным уровнем билирубина также имели место статистически значимо более низкие средние значения  $z$   $ФЖЕЛ$ , оставаясь при этом выше медианных значений по системе оценки GLL.

Таблица 1. Спирометрические параметры у детей и подростков с БА при различном уровне сывороточного билирубина

Все больные с БА, n=213				
Спирометрические параметры	Группа 1 Низкий уровень билирубина, n=84	Группа 2 Нормальный уровень билирубина, n=77	Группа 3 Повышенный уровень билирубина, n=52	p
$z$ $ФЖЕЛ$	1.06±1.19	0.94±1.27	0.75±0.92	0.320
$z$ $ОФВ_1/ФЖЕЛ$	-1.53±1.22	-1.11±1.19	-0.83±1.33	<b>0.005</b>
$z$ $СОС_{25-75}$	-1.41±1.29	-1.06±1.23	-0.83±1.33	<b>0.032</b>
Мальчики, n=157				
$z$ $ФЖЕЛ$	1.04±1.26	0.83±1.31	0.93±0.77	0.620
$z$ $ОФВ_1/ФЖЕЛ$	-1.56±1.25	-1.14±1.24	-0.96±1.28	<b>0.046</b>
$z$ $СОС_{25-75}$	-1.47±1.31	-1.14±1.35	-0.87±1.37	0.080
Девочки, n=56				
$z$ $ФЖЕЛ$	1.12±0.97	1.21±1.15	0.21±1.12	<b>0.030</b>
$z$ $ОФВ_1/ФЖЕЛ$	-1.44±1.14	-1.04±1.09	-0.45±1.46	0.070
$z$ $СОС_{25-75}$	-1.22±1.25	-0.86±0.84	-0.74±1.23	0.390
<p><math>z</math> <math>ФЖЕЛ</math> – <math>z</math>-критерий <math>ФЖЕЛ</math> (форсированная жизненная емкость легких),  <math>z</math> <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ</math> – <math>z</math>-критерий отношения <math>ОФВ_1</math> (объем форсированного за 1 секунду) /<math>ФЖЕЛ</math>, <math>z</math> <math>СОС_{25-75}</math> (л/с) – <math>z</math>-критерий <math>СОС_{25-75}</math> (средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25 до 75 % форсированной жизненной ёмкости лёгких).</p>				

В настоящем исследовании выявленные статистически значимые корреляционные связи между уровнем билирубина и рядом спирометрических параметров подтверждают закономерное увеличение концентрации исследуемого биохимического показателя на фоне повышения бронхиальной проходимости у детей с астмой (Таблица 2).

Таблица 2. Корреляционные связи между сывороточным уровнем билирубина и спирометрическими показателями у обследованных детей с бронхиальной астмой

Спирометрические параметры	Все больные с БА, n=213		Мальчики, n=157		Девочки, n=56	
	r	p	r	p	r	p
z ФЖЕЛ	-0.07	0.260	-0.02	0.770	<b>-0.29</b>	<b>0.028</b>
z ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	<b>0.22</b>	<b>0.0014</b>	<b>0.18</b>	<b>0.020</b>	<b>0.41</b>	<b>0.016</b>
z СОС <sub>25-75</sub>	<b>0.16</b>	<b>0.017</b>	0.14	0.070	<b>0.31</b>	<b>0.022</b>

r – коэффициент корреляции  
z ФЖЕЛ – z-критерий ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких),  
z ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – z-критерий отношения ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного за 1 секунду) /ФЖЕЛ, z СОС<sub>25-75</sub> (л/с) – z-критерий СОС<sub>25-75</sub> (средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе в диапазоне от 25 до 75 % форсированной жизненной ёмкости лёгких).

Для уточнения генеза повышения уровня билирубина у 18 пациентов, из них 17 мальчиков, было выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью генотипирования синдрома Жильбера (анализ мутаций в гене UGT1A1). Генотип 6ТА/7ТА был выявлен у 38,9% (7/18) пациентов, уровень общего билирубина у этих детей составил  $21.6 \pm 4,6$  мкмоль/л. Генотип 7ТА/7ТА был выявлен у 61,1% (11/18) пациентов, уровень общего билирубина в сыворотке крови у этих детей был ожидаемо статистически значимо выше и составил  $30.4 \pm 9.7$  мкмоль/л,  $p=0.041$ .

## Обсуждение

В настоящей работе был проведен анализ взаимосвязи между сывороточной концентрации билирубина и показателями функции внешнего дыхания у подростков с БА в возрасте от 10 до 17 лет. Все больные были разделены на три группы: с низким, нормальным и повышенным уровнем билирубина. Повышенный сывороточный уровень билирубина обнаружен у 22,3 % пациентов с астмой. У всех обследованных больных по



мере повышения концентрации билирубина в сыворотке крови значения  $z$  ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и  $z$  СОС<sub>25-75</sub> статистически значимо увеличивались. Стоит отметить, что в группе мальчиков рост уровня билирубина сопровождался значимым повышением  $z$  ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, в то время как у девочек значительно увеличивалось значение  $z$  ФЖЕЛ.

Наши результаты по многом согласуются с данными Surjurić I. соавт., которые показали, что высокие уровни билирубина были связаны с более высоким отношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и скоростью форсированного выдоха на уровне 25–75% (СОС<sub>25–75%</sub>) среди населения Швейцарии в целом [10]. Таким образом, полученные в нашей работе данные могут свидетельствовать о протекторной роли слегка повышенных значений билирубина на бронхиальную проходимость у подростков с астмой.

Из 18 пациентов со слегка повышенным уровнем билирубина, которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью генотипирования синдрома Жильбера, у 38,9% (7/18) пациентов был выявлен генотип 6ТА/7ТА, у 61,1% (11/18) пациентов генотип 7ТА/7ТА. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению истинной распространенности гетерозиготных и гомозиготных мутаций в гене UGT1A1 у пациентов с астмой и уточнения влияния синдрома Жильбера на течение БА у детей и подростков.

К настоящему времени аккумулируются сведения о защитных функциях билирубина при различных патологиях, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях, системных заболеваниях соединительной ткани и некоторых других вариантах болезней [6]. Показано, что слегка повышенные концентрации билирубина в сыворотке крови способны защитить от окислительного стресса, способствуют подавлению аутоиммунных и дегенеративных процессов, коррекции нарушения обмена веществ [6, 11]. Билирубин, обладающий высокой липофильностью, тесно связан с клеточными мембранами, где он может предотвращать перекисное окисление липидов и защищать мембранные белки [12, 13].

Патогенетические механизмы, связанные с уровнем билирубина и бронхиальной проходимостью при БА, в настоящее время не ясны. Возможно, протективный эффект билирубина обусловлен тем, что он опосредованно может приводить к снижению продукции арахидоновой кислоты и лейкотриена В<sub>4</sub>, что снижает миграцию и хемотаксис моноцитов и лейкоцитов, а также выработку супероксида, генерируемого нейтрофилами, в дыхательных путях [4].

Таким образом, вероятно, билирубин может способствовать рескрипции воспалительных процессов при БА и снижению нарушению бронхиальной проходимости у пациентов с данной патологией. Следовательно, повышение билирубина при БА

является многообещающим направлением, и в будущем, как искусственный поглотитель АФК, билирубин, возможно, будет использоваться для разработки нанолечарств против большинства АФК-опосредованных заболеваний [8, 13, 14].

Ограничение нашего исследования – его одноцентровой и поперечный характер. Также ограничением является отсутствие анализа полового развития подростков и менструального цикла у девушек.

***Вклад авторов:*** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

***Финансирование:*** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

***Конфликт интересов:*** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

***Authors' contributions:*** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

***Funding:*** all authors received no financial support for this manuscript.

***Conflict of Interest:*** the authors declare that they have no conflict of interest.

O.S. Boriskina 0009-0008-4372-5905

T.I. Eliseeva 0000-0002-1769-3670

E.V. Tush 0000-0002-5961-9794

R.N. Khramova 0000-0002-2396-5054

S. K. Soodaeva 0000-0001-6453-0017

D.Yu. Ovsyannikov 0000-0002-4961-384X

E.V. Pavlova 0009-0008-6684-8350

A.N. Isharina 0009-0000-6414-890X

N.I. Kubysheva 0000-0002-5582-5814

O.V. Khaletskaya 0000-0002-8531-3174

V.V. Novikov 0000-0002-2449-7213

**Список литературы:**

1. Овсянников ДЮ, Елисеева ТИ, Халед М, и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная. Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. 2021, Т.100 №2, с.127-136.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
3. Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Molecular aspects of medicine*. 2022; 85, 101026.
4. Turi KN, McKennan C, Gebretsadik T, et al. Unconjugated bilirubin is associated with protection from early-life wheeze and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):128-138.
5. Boon AC, Lam AK, Gopalan V, et al. Endogenously elevated bilirubin modulates kidney function and protects from circulating oxidative stress in a rat model of adenine-induced kidney failure. *Sci. Rep.* 2015; 5, 15482
6. Vitek L, Hinds TD, Stec DE, Tiribelli C. The physiology of bilirubin: Health and disease equilibrium. *Trends in Molecular Medicine*. 2023.
7. Shapira U, Brezinski RY, Rogowski O et al. Association between elevated serum bilirubin levels with preserved lung function under conditions of exposure to air pollution. *BMC Pulm Med*. 2021; 13;21(1):119.
8. Petersen C, Subbarao P. Nudging the bilirubin dial to protect against asthma development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021; 148(1), 78-79.
9. Jameel NM, Frey BM, Frey FJ, et al. Inhibition of secretory phospholipase A(2) enzyme by bilirubin: a new role as endogenous anti-inflammatory molecule. *Mol Cell Biochem* 2005; 276:219–25.
10. Curjurić I, Imboden M, Adam M, et al. Serum bilirubin is associated with lung function in a Swiss general population sample. *European Respiratory Journal*. 2014; 43(5), 1278-1288.
11. Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin: The yellow hormone? *J Hepatol*. 2021; 75(6):1485-1490.
12. Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 10;99(25):16093-8.
13. Chen Z, Vong CT, Gao C, et al. Bilirubin nanomedicines for the treatment of reactive oxygen species (ROS)-mediated diseases. *Molecular pharmaceutics*. 2020; 17(7), 2260-2274.
14. Schwertner, H. A., Vitek, L. Gilbert syndrome, UGT1A1\* 28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis*, 2008;198(1), 1-11.