

Измерение показателей variability сердечного ритма у пациентов с коморбидной патологией: поллиноз и атеросклеротическая болезнь сердца

Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов

The measurement of parameters of heart rate variability in patients with comorbid pathology: hay fever and atherosclerotic heart disease

Ju. V. Usachenko, V.A. Beloglazov

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАО.УВ.О. «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: variability сердечного ритма, коморбидность, поллиноз.

Резюме

Измерение показателей variability сердечного ритма у пациентов с коморбидной патологией: поллиноз и атеросклеротическая болезнь сердца

Ю.В. Усаченко, В.А. Белоглазов

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место среди причин смертности населения во всем мире. Аллергия в настоящее время рассматривается как системная патология, имеющая точки пересечения в патогенезе с атеросклерозом.

В настоящем исследовании задачей было изучить влияние поллиноза причинно-значимого аллергена на показатели variability сердечного ритма (ВСР), а также частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) у пациентов с коморбидным течением поллиноза и сердечно-сосудистой патологии. Анализ изменений АД и показателей ВСР позволили выявить преобладание симпатической нервной системы у пациентов в период обострения поллиноза, что свидетельствует о высокой активности гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечной деятельности в данный период.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, коморбидность, поллиноз.

Белоглазов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: biloglazov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

Усаченко Юлия Владимировна – аспирант, кафедра внутренней медицины №2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: muravskaya_yuliya@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

The measurement of parameters of heart rate variability in patients with comorbid pathology: hay fever and atherosclerotic heart disease

Ju. V. Usachenko, V.A. Beloglazov

Cardiovascular disease is a leading cause of mortality worldwide. Allergy is currently considered as a systemic pathology which has points of intersection in the pathogenesis of atherosclerosis.

The objective of this research was to study the influence of pollination causally significant allergen on indicators of heart rate variability (HRV), heart rate (HR) and blood pressure (BP) in patients with comorbid pathology for hay fever and cardiovascular disease. Analysis of changes of blood pressure and indices of HRV revealed a predominance of the sympathetic nervous system in patients during the period of exacerbation of hay fever, which indicates the high activity of humoral-metabolic mechanisms of regulation of cardiac activity in a given period.

Key words: heart rate variability, hay fever, comorbidity.

Введение

В России, так же, как и в большинстве развитых стран, среди причин смертности населения ведущее место занимают болезни системы кровообращения [7]. У пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или подвергающихся высокому риску таких заболеваний, это обусловлено наличием одного или нескольких всем известных факторов риска, таких как повышенное кровяное давление, диабет, гиперлипидемия, или наличие уже развившегося заболевания.

Атеросклероз и его осложнения продолжают оставаться наиболее частой причиной смертности и инвалидности трудоспособного населения во всех развитых странах [5]. За последние годы также возросло число аллергических заболеваний. Аллергическим ринитом страдает около 20% населения всех возрастных групп [2]. По данным института Иммунологии в России – от 17,5% до 30% людей страдает аллергическими заболеваниями.

На сегодняшний день аллергия рассматривается как системная патология [12, 13], имеющая в патогенезе общие точки пересечения с атеросклерозом. Согласно данным предыдущих исследований, воспалительный процесс при развитии атеросклероза по своему морфологическому выражению имеет черты иммунного воспаления, с инфильтрацией лейкоцитов и лимфоцитов [6, 16]. Активированные лейкоциты и моноциты участвуют в «метаболическом взрыве», высвобождая активные радикалы, участвующие в реакциях перекисного окисления липидов. При этом происходит повреждение эндотелиоцитов с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток [15]. Тучные клетки являются одними из важных точек, на которых пересекаются аллергические реакции и сердечно-сосудистые заболевания. Исследованиями последних лет доказано, что тучные клетки присутствуют в коронарных атеромах и играют важную роль в их

дестабилизации [9].

В настоящее время вариабельность сердечного ритма (ВСР) достаточно широко используется в различных областях медицины с целью стратификации риска и диагностики, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4], включая также внезапную сердечную смерть.

Цель исследования

Целью исследования является изучение влияния поллинии причинно-значимого аллергена на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) у пациентов с коморбидным течением поллиноза и сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов, проживающих в Республике Крым. Возраст обследованных составил 35-60 лет. Все пациенты были разделены на три группы: в первую группу вошли 20 пациентов, страдающих поллинозом, и с наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в анамнезе; вторую группу составили 30 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, не имеющие симптомов поллиноза, и третья группа – контрольная – это 10 практически здоровых лиц без поллиноза и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Критерии включения: наличие у пациентов симптомов поллиноза и сердечно-сосудистой патологии: атеросклеротическая болезнь сердца и симптоматическая артериальная гипертензия.

В исследования не включали пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз), сердечной недостаточностью 2-Б класса и выше, острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда в острой и подострой стадиях, тромбоэмболией легочной

артерии (ТЭЛА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), аутоиммунными и системными заболеваниями соединительной ткани, заболеваниями центральной и периферической нервной системы, заболеваниями крови, в том числе, анемиями средней и тяжелой степени тяжести, онкологическими заболеваниями.

Определение причинно-значимого аллергена проводилось в период ремиссии поллиноза при помощи кожных проб методом прик-теста. Результат анализа данных показал, что для всех исследуемых лиц был характерен преимущественно летне-осенний тип поллиноза: первая волна с середины мая до середины июля во время цветения злаковых и вторая – с середины июля до конца сентября, когда пылят сложноцветные (полынь, амброзия, лебеда, подсолнух).

Все пациенты были обследованы дважды в зимний период и период полликации причинно-значимого аллергена. Исследование ВСП проводилось с помощью 24-часового ХМ-ЭКГ с использованием кардиорегистратора «DiaCard». Мониторинг ЭКГ и АД проводили в течение 24 часов. В процессе исследования пациенты придерживались обычного распорядка дня и отмечали в дневник изменения самочувствия на протяжении всего исследования.

При проведении суточного мониторинга артериального давления (САМД) рассчитывали следующие показатели: систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и пульсовое АД (ПАД) за сутки.

В настоящее время существует два типа анализа ВСП: анализ во временной области и анализ в частотной области (спектральный анализ).

Временной анализ ВСП основывается на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов N-N (R-R) между синусовыми сокращениями с вычислением различных коэффициентов. Для анализа вариабельности сердечного ритма использовались следующие временные показатели: SDNN – среднее квадратическое отклонение величин интервалов R-R за весь рассматриваемый период (используется для оценки общей ВСП и особенно ее парасимпатической составляющей); SDANN – стандартное отклонение средних значений интервалов R-R, вычисленных за 5-минутные отрезки, на который поделен период регистрации при 24-часовой записи ЭКГ (применяется для оценки низкочастотных составляющих ВСП); SDNN-index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным отрезкам, на которые поделен период наблюдения; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N; pNN50 – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов N-N, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи; NN50 – количество пар последовательных интервалов N-N, различающихся более чем на 50 мс, полученные за весь период записи.

Спектральные методы анализа применяют для

оценки вклада периодических составляющих в ВСП. Спектральный анализ ВСП позволяет определить максимальную общую мощность спектра, спектральные мощности высокочастотного (HF), низкочастотного (LF) и ультранизкочастотного (VLF) компонентов, а также индекс LF/HF. TP – общая мощность спектра в (мсек²), мера общего уровня нейрогуморальной регуляции; VLF (мсек²) – мощность спектра в области очень низких, мера мощности гуморальной регуляции; LF (мсек²) – мощности низких частот – выступают в качестве маркера активности симпатического отдела ВНС и HF (мсек²) – высоких частот, отражающие, соответственно, уровни симпатических и парасимпатических влияний на сердце; отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпато-парасимпатический баланс (СПБ) [14].

Показатели ВСП сравнивались с аналогичными показателями здоровых лиц (n = 10), которые принимались за норму.

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft). Рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Статистически значимые различия между группами определялись параметрическими и непараметрическими методами с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Согласно данным, представленных в таблице 1, у пациентов, страдающих поллинозом, в период обострения ЧСС составила 80,1±2,00 ударов в минуту (p<0,001), что достоверно выше показателей ЧСС периода ремиссии – 69,6±2,00 ударов в минуту, соответственно. При сравнительном анализе ЧСС в группе пациентов без симптомов поллиноза в период полликации причинно-значимого аллергена также имела тенденцию к увеличению, (p<0,001 согласно критерию Стьюдента), что свидетельствует о преобладании симпатической нервной системы.

При анализе данных суточного мониторинга АД у представленных групп пациентов было выявлено, что у лиц с наличием симптомов поллиноза в период полликации причинно-значимого аллергена САД (141,8±1,65, p₂<0,001) и ДАД (84,9±2,04, p₂=0,041) достоверно выше, в сравнении с данными САД (131,2±2,27, p₂<0,001) и ДАД (78,4±2,13, p₂=0,041) у пациентов без симптомов поллиноза в указанный период.

Также было выявлено, что у лиц, страдающих поллинозом, в период обострения САД выше в сравнении с периодом ремиссии, что указывает на преобладание симпатической нервной системы в данном периоде.

В связи с тем, что артериальная гипертензия является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ее наличие связывают с развитием таких осложнений, как ОКС и острое на-

Показатели АД и ЧСС в исследуемых группах

Показатели	Контрольная группа n=10	I группа n=20		II группа n=30	
		1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
ЧСС (ударов в минуту)	67,8±2,37	80,1±2,00 p<0,001	69,6±2,00 p=0,580 p1<0,001	84,0±1,77 p<0,001 p2=0,159	71,6±1,89 p=0,296 p1<0,001 p2=0,512
САД (мм рт. ст.)	128,3 ± 1,30	141,8 ± 1,65 p<0,001	135,3±1,56 p=0,007 p1<0,001	131,2 ± 2,27 p=0,270 p2<0,001	126,9± 2,41 p=0,620 p1=0,091 p2=0,005
ДАД (мм рт. ст.)	73,0 ± 2,80	84,9±2,04 p=0,002	82,6±2,30 p=0,018 p1=0,422	78,4±2,13 p=0,188 p2=0,041	75,2±2,20 p=0,599 p1=0,108 p2=0,029
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	54,7±3,10	56,8±1,39 p=0,546	52,1±1,90 p=0,465 p1=0,109	52,9±1,50 p=0,572 p2=0,078	51,5±1,55 p=0,333 p1=0,132 p2=0,804

p – достоверные различия (p<0,05) с контролем; p₁ – достоверные различия (p<0,05) 1 и 2 этапа; p₂ – достоверные различия (p<0,05) между соответствующими показателями 1 и 2 группы

рушение мозгового кровообращения (ОНМК), мы проводили оценку изменения АД и ВСР в период поллинии и в период ремиссии причинно-значимого аллергена, для выявления ранних признаков снижения ВСР и оценки влияния наличия аллергического воспаления на развитие осложнений ССЗ.

Согласно данным полученных результатов, увеличение ЧСС, САД и ДАД в период обострения поллиноза свидетельствует об активности симпатической нервной системы в этот период.

Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом реакции многоконтурной и многоуровневой системы регуляции кровообращения. Эта система изменяет во времени свои параметры для достижения оптимального ответа, который отражает адаптационную реакцию целостного организма [8].

На сегодняшний день все более широко используется метод анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР), который предназначен для исследования и оценки вегетативной регуляции физиологических функций. Как известно, вегетативная нервная система управляет энергетическими и метаболическими процессами организма, осуществляет мобилизацию функциональных резервов при стрессовых воздействиях. Анализ ВСР позволяет оценивать функциональное состояние организма в динамике [3].

Данный метод демонстрирует возможность объективной оценки состояния вегетативного гомеостаза, взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, влияние автономного и центрального звена управления ритмом сердца [1].

В настоящее время определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Считается, что снижение показате-

телей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятно для прогноза. Наивысшие показатели ВСР регистрируются у здоровых лиц молодого возраста, спортсменов, промежуточные – у больных с различными органическими заболеваниями сердца, в том числе с желудочковыми нарушениями ритма, самые низкие – у лиц, перенесших эпизоды фибрилляции желудочков [4].

Во время всего периода исследования у всех групп пациентов за весь период наблюдения регистрировался синусовый ритм.

Для количественной оценки колебаний длительности интервалов R-R использовались временной и спектральный (частотный) метод анализа ВСР.

При анализе временных показателей ВСР были получены результаты, свидетельствующие о снижении ВСР в период ремиссии и усилении симпатических влияний на сердечную деятельность в период обострения, что отразилось в динамике показателей отображенных в таблице 2.

Показатели SDNNi и SDANN отражают следующие друг за другом (последовательные) интервалы R-R на основании вычисления стандартного отклонения значений интервалов.

Как видно из данных таблицы 2, показатели ВСР у больных ССЗ выше в период поллинии причинно-значимого аллергена, чем в группе больных ССЗ в период ремиссии причинно-значимого аллергена, уровень SDANN – 150,3±8,52, p=0,001.

Сущность показателей RMSSD и pNN50 состоит в оценке степени различия соседних интервалов R-R. В результате сравнения показателей в группах было выявлено, что в группе ремиссии поллиноза отмечается достоверное снижение RMSSD (34,5±1,89) относительно группы контроля, p=0,030. В группах пациентов с ССЗ как в период поллинии, так и в период ремиссии было отмечено достоверное сни-

Данные временного и спектрального анализа показателей ВСП в исследуемых группах

Показатели	Контрольная группа n=10	I группа n=20		II группа n=30	
		1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
NN	876,6+45,20	800,8+9,75 p=0,132	850,0+14,68 p=0,587 p1=0,007	887,5+18,28 p=0,789 p2<0,001	813,8+23,10 p=0,195 p1=0,037 p2=0,193
SDNNi	77,8+7,79	63,1+4,79 p=0,100	62,7+1,88 p=0,088 p1=0,945	64,8+2,46 p=0,138 p2=0,751	59,8+2,51 p=0,050 p1=0,187 p2=0,367
SDANN	153,3+16,50	142,1+6,04 p=0,535	131,9+6,61 p=0,250 p1=0,277	150,3+8,52 p=0,866 p2=0,439	115,4+5,82 p=0,053 p1=0,001 p2=0,072
RMSSD	83,5+18,93	50,2+9,42 p=0,088	34,5+1,89 p=0,030 p1=0,118	37,2+3,22 p=0,037 p2=0,206.	35,5+4,00 p=0,033 p1=0,750 p2=0,812
pNN50	24,4+4,34	15,0+2,00 p=0,032	12,9+1,98 p=0,010 p1=0,470	14,9+2,17 p=0,042 p2=0,984	8,3+1,18 p=0,005 p1=0,014 p2=0,037
TI	13,6+0,88	13,2+0,50 p=0,685	12,0+0,76 p=0,222 p1=0,206	16,6+1,11 p=0,041 p2=0,008	14,69+0,94 p=0,419 p1=0,161 p2=0,036
VLF	2518+281,4	2242+228,1 p=0,471	2658+137,4 p=0,614 p1=0,129	2702+149,3 p=0,552 p2=0,085	2061+125,0 p=0,097 p1=0,003 p2=0,003
LF	3467+1076,0	2006+520,4 p=0,175	1273+95,18 p=0,073 p1=0,193	1360+95,74 p=0,083 p2=0,237	1180+88,15 p=0,023 p1=0,079 p2=0,487
HF	5629+2180,0	2156+1031,0 p=0,110	644,1+78,2 p=0,048 p1=0,166	821,7+125,2 p=0,055 p2=0,212	677,3+117,4 p=0,049 p1=0,436 p2=0,819
LF/HF	1,96+0,56	3,26+0,36 p=0,058	3,5+0,20 p=0,027 p1=0,828	3,71+0,38 p=0,025 p2=0,428.	4,48+0,37 p=0,001 p1=0,172 p2=0,026

p – достоверные различия ($p < 0,05$) с контролем; p₁ – достоверные различия ($p < 0,05$) 1 и 2 этапа; p₂ – достоверные различия ($p < 0,05$) соответствующими показателями 1 и 2 группы.

жение показателей RMSSD относительно группы контроля, соответственно, $p=0,037$ и $p=0,033$.

Также было установлено, что уровень pNN50 в период обострения ($15,06+2,00$, $p=0,023$) и ремиссии поллиноза ($12,99+1,98$, $p=0,010$) достоверно ниже в сравнение с группой контроля. Достоверное снижение показателей ВСП отмечалось у лиц в группах ССЗ в период поллинииции ($14,99+2,17$, $p=0,042$) и ремиссии ($8,34+1,18$, $p=0,005$) причинно-значимого аллергена. Эти показателя отражают преобладание влияние симпатических воздействий на сердечную деятельность в период обострения поллиноза.

Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца. При оценке спектрального анализа ВСП было выявлено снижение показателей LF во всех исследуемых группах, что видно из данных таблицы 2. Активность LF-

волн отражает активность симпатических центров продолговатого мозга, влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы. Это проявляется в усилении недыхательных компонентов синусовой аритмии, в появлении медленных волн с все более высокими периодами, в возрастании их мощности. Полученные данные свидетельствуют о повышенной активности центральных и гуморальных механизмов регуляции сердечного ритма в период обострения симптомов поллиноза.

Выявленное изменение параметров характеризуют возрастание и активацию симпатической нервной системы.

Итак, как показали наши исследования, в периоде обострения поллиноза имеет достоверное увеличение ЧСС, САД и ДАД как активация симпатической нервной системы на саму аллергическую реакцию, что у больных с наличием коморбидного фона в

Литература

виде сердечно-сосудистых заболеваний потенциально может ухудшать коронарный кровоток у лиц, компрометированных по атеросклеротическому воспалению.

Известно, что регуляция ритма сердца осуществляется вегетативной и центральной нервной системой с помощью ряда гуморальных и рефлекторных воздействий. Парасимпатическая и симпатическая нервные системы находятся в определенном взаимодействии [1, 8].

Холинергические рецепторы блуждающего нерва участвуют в регуляции воспалительного ответа дыхательных путей, посредством эфферентных вагусных окончаний, присутствующих в гладкой мускулатуре. Воспалительный процесс при обострении аллергических реакций может привести к нарушению сократимости гладкой мускулатуры [10, 11].

Первичное повышение активности симпатической нервной системы имеет компенсаторный характер, поскольку оно способствует повышению сердечного выброса и перераспределяет регионарный кровоток в сторону сердца и скелетной мускулатуры. Однако дальнейшее повышение активности симпатической нервной системы может привести к целому комплексу неблагоприятных последствий в виде повышения потребности миокарда в кислороде, усиления ишемии и нарушений ритма сердца, а также прямых эффектов на кардиомиоциты (ремоделирование, гипертрофия, апоптоз и некроз кардиомиоцитов), что, в конечном итоге, может привести клинически к инфаркту миокарда.

Таким образом, исследования ВСП позволяют оценить не только выраженность вегетативных расстройств в организме пациентов в период обострения аллергического заболевания, но и установить вклад различных звеньев вегетативной и гуморальной регуляции в прогрессирование и развитие сопутствующей патологии на фоне длительного течения другого заболевания.

Выводы:

- В период поллинии причинно-значимого алергена отмечается повышение САД и ДАД, что свидетельствует об активации симпатической нервной системы.
- При анализе временных и спектральных показателей ВСП были получены результаты, свидетельствующие о преобладании симпатической нервной системы в период обострения поллиноза и высокой активности гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечной деятельности.
- Активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом многоконтурной и многоуровневой регуляции системы кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального для организма приспособительного ответа, что отражает адаптационную реакцию организма.

1. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. — *Вестник аритмологии*. — 2001. — № 1. — С. 36–42.

2. Бельтюков Е.К. и Братухин К.П. Эпидемиология аллергического ринита и бронхоспастической астмы в Свердловской области. — *Аллергология Дерматология*. — 2015. — № 7(108). — С. 11–14.

3. Беренев Е.Ю. Вегетативная регуляция сердечного ритма на разных этапах спортивной подготовки. *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение: Тез. докл. IV всерос. симп., Ижевск 19-21 ноября 2008/ УдГ Урэдкал.: Н.П. Шлык [и др.]. — Ижевск, 2008. — С. 45–47.*

4. Буй Минь-Зиен и Таратухин Е.О. Возможности методики variability сердечного ритма. — *Российский кардиологический журнал*. — 2011. № 6(92). — С. 69–75.

5. Карагодин В.П. и др. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе. — 2014. — Т 12, № 1. — С. 21–35.

6. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин — ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах. — *Вестник РАМН*. — 2010. — № 6. — С. 49–54.

7. Шальнова С.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». — *Российский кардиологический журнал*. — 2012. № 5 (97). — С. 6–11.

8. Шишко В.П. Вегетативная регуляция сердечной деятельности. — *Журнал ГрГМУ*. — 2009. — № 3. — С. 6–8.

9. Alevizos M., Karagkouni A., Panagiotidou S., Vasiadi M., and Theoharides T. C. Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. *Ann Allergy Asthma Immunol*. — 2014. P. 309–316.

10. Barnes P.J. Airway inflammation and autonomic control. *Eur J Resp Dis*. — 1986.

11. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. *British Medical Bulletin*. — 1992.

12. Bergmann K., Sypniewska G. Is there an association of allergy and cardiovascular disease? *Biochemia Medica*. — 2011.

13. Chen C., Khismatullin D.B. Oxidized Low-Density Lipoprotein Contributes to Atherogenesis via Co-activation of Macrophages and Mast Cells. — *PLoS One*. — 2015. — № 10(3). — С. 26–37.

14. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation and clinical use / *Circulation*. — 1996. — P. 1043–1065.

15. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. — *Nature*. — 2002. — Vol. 420. — P. 868–874.

16. Triggiani M., Patella V., Staiano R.I., Granata F. and Marone G. Allergy and the cardiovascular system. — *ClinExpImmunol*. — 2008.