

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»**

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 73

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
академик РАН В.П.Колосов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

И.А.Андриевская, д-р биол. наук
И.В.Довжикова, д-р биол. наук
Н.А.Ишутина, д-р биол. наук
А.Н.Одиреев, д-р мед. наук /отв. секретарь/
Ю.М.Перельман, д-р мед. наук,
проф. /зам. редактора/
А.Г.Приходько, д-р мед. наук
В.П.Самсонов, д-р мед. наук, проф.

Благовещенск 2019

Редакционный совет

М.В.Антонюк, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Б.И.Гельцер, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.А.Гвозденко, д-р мед. наук (г. Владивосток)
В.А.Добрых, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
И.В.Демко, д-р мед. наук, проф. (г. Красноярск)
Г.П. Евсеева, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
Е.Л.Еремин, д-р техн. наук, проф. (г. Благовещенск)
Г.Л.Игнатова, д-р мед. наук, проф. (г. Челябинск)
П.Ф.Кику, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
В.К.Козлов, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
О.А.Лебедько, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
Л.Г.Манакон, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пущино)
А.Б.Пирогов, канд. мед. наук, доц. (г. Благовещенск)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)
С.С.Целуйко, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Чунцин, КНР)
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

Адрес редакции:

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
Телефон (факс) – (8-4162) 77-28-00
E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru
<http://cfpd.ru>

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.**

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.
Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе
по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»,
базах данных научных публикаций «Российский индекс научного цитирования», «Киберленинка»,
«Index Copernicus».

Основан в 1998 году

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации:

серия ПИ № ФС77-76667 от 26 августа 2019 г.)

Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.

**FEDERAL STATE BUDGETARY
SCIENTIFIC INSTITUTION
FAR EASTERN SCIENTIFIC CENTER OF
PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY
OF RESPIRATION**

BULLETIN

PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION

Issue 73

CHIEF EDITOR

V.P.Kolosov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS

ASSOCIATED EDITORS:

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc

I.V.Dovzhikova, PhD, DSc

N.A.Ishutina, PhD, DSc

A.N.Odireev, MD, PhD, DSc /Executive Editor/

J.M.Perelman, MD, PhD, DSc, Professor

/Assistant Chief Editor/

A.G.Prihodko, MD, PhD, DSc

V.P.Samsonov, MD, PhD, DSc, Professor

Blagoveshchensk 2019

Editorial Board

- M.V.Antonyuk, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
B.I.Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Vladivostok, Russian Federation*)
T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.A.Dobrykh, MD, PhD, DSc, Professor (*Khabarovsk, Russian Federation*)
I.V.Demko, MD, PhD, DSc, Professor (*Krasnoyarsk, Russian Federation*)
G.P.Evseeva, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
E.L.Eremin, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
G.L.Ignatova, MD, PhD, DSc, Professor (*Chelyabinsk, Russian Federation*)
P.F.Kiku, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.K.Kozlov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Khabarovsk, Russian Federation*)
O.A.Lebedko, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
L.G.Manakov, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
S.V.Naryshkina, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
V.A.Nevzorova, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
T.P.Novgorodtseva, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.I.Novoselov, PhD, DSc, Professor (*Pushchino, Russian Federation*)
A.B.Pirogov, MD, PhD, Associate Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
S.K.Soodaeva, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
T.M.Sooronbaev, MD, PhD, DSc, Professor (*Bishkek, Kyrgyzstan*)
S.V.Suprun, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
V.I.Trofimov, MD, PhD, DSc, Professor (*St.Petersburg, Russian Federation*)
S.S.Tseluyko, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
B.A.Chernyak, MD, PhD, DSc, Professor (*Irkutsk, Russian Federation*)
X.D.Zhou, MD, PhD, DSc, Professor (*Chongqing, China*)
Ya.N.Shoikhet, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Barnaul, Russian Federation*)

Editorial office:

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Telephon (fax) – (8-4162) 77-28-00

E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru

<http://cfpd.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, О.В.Демура.* Основные направления совершенствования пульмонологической помощи населению и их результативность на территории Амурской области..... 8
- Н.В.Коржова, В.В.Войцеховский, Е.А.Филатова, А.В.Лысенко.* Клинико-эпидемиологические особенности нозокомиальной пневмонии в больницах Амурской области..... 17
- О.О.Котова, Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, Е.Г.Шелудько.* Влияние полиморфизмов гена *TRPA1* на предрасположенность к формированию бронхиальной астмы..... 27
- О.И.Савушкина, Е.В.Крюков, А.В.Черняк, А.А.Зайцев, М.Ю.Каменева.* Применение импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой..... 34
- В.И.Пустовойт, А.С.Самойлов.* Разработка основных критериев для оценки степени адаптации организма спортсменов-альпинистов к условиям горного климата..... 42
- Н.А.Ишутина, Н.Н.Дорофиев, И.А.Андриевская.* Влияние цитомегаловирусной инфекции на содержание миристиновой кислоты и сфингомиелина в крови пуповины новорожденных..... 49
- О.В.Кожарская, О.В.Островская, С.В.Супрун, Д.В.Мусатов, Н.М.Ивахнишина, М.А.Власова, О.А.Лебедько.* Особенности морфофункционального состояния плаценты, инфицированной *Mycoplasma genitalium*..... 54

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- V.P.Kolosov, L.G.Manakov, O.V.Demura.* Main directions of improvement of pulmonological care to population and their efficiency in the territory of the Amur Region
- N.V.Korzhova, V.V.Voytsekhovskiy, E.A.Filatova, A.V.Lysenko.* Clinical and epidemiological features of nosocomial pneumoniae in the hospitals of the Amur Region
- O.O.Kotova, D.A.Gassan, D.E.Naumov, E.G.Sheludko.* Effect of *TRPA1* gene polymorphisms on predisposition to the formation of bronchial asthma
- O.I.Savushkina, E.V.Kryukov, A.V.Cherniak, A.A.Zaytsev, M.Yu.Kameneva.* The use of impulse oscillometry in patients with asthma
- V.I.Pustovoyt, A.S.Samoilov.* Development of basic criteria for assessing the adaptation level of athletes-mountaineers' organism to a mountain climate
- N.A.Ishutina, N.N.Dorofienko, I.A.Andrievskaya.* Effect of cytomegalovirus infection on the content of myristic acid and sphingomyelin in the blood of the umbilical cord of newborns
- O.V.Kozharskaya, O.V.Ostrovskaya, S.V.Suprun, D.V.Musatov, N.M.Ivakhnishina, M.A.Vlasova, O.A.Lebedko.* Features of the morphofunctional state of the placenta infected with *Mycoplasma genitalium*

Н.В.Симонова, В.А.Доровских, Р.А.Анохина, М.А.Штарберг, Н.Г.Браш, В.В.Будник. Результаты клинического исследования ноотропной и антиоксидантной активности левзеи сафлоровидной..... 62

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

С.В.Кругляков, В.П.Гордиенко, О.В.Лысенко, О.А.Мажарова, А.В.Побережский, Л.В.Круглякова, Ю.В.Кутилов. Еще раз о трудностях ранней диагностики рака Панкоста (случаи из практики)..... 69

Т.С.Быстрицкая, Д.С.Лысяк, Е.В.Дубяга, Е.В.Арутюнян. Клинико-морфологическая характеристика эмболии амниотической жидкостью..... 76

ОБМЕН ОПЫТОМ

Т.И.Виткина, К.С.Голохваст, Л.С.Барскова, Н.Е.Зюмченко, Н.П.Токмакова, Т.А.Гвозденко. Методологические подходы к экспериментальному исследованию воздействия микроразмерных взвесей атмосферного воздуха..... 80

ОБЗОРЫ

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк. Актуальные вопросы немедикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения..... 87

Л.В.Круглякова, Л.И.Бугаева. Амбулаторная пульмонология в современных отечественных рекомендациях и исследованиях..... 98

Л.С.Барскова, Т.И.Виткина. Регуляция тиол-дисульфидными антиоксидантными системами окислительного стресса, индуцированного атмосферными взвешенными частицами..... 112

N.V.Simonova, V.A.Dorovskikh, R.A.Anokhina, M.A.Shtarberg, N.G.Brash, V.V.Budnik. Results of clinical study of nootropic and antioxidant activity of *Leuzea carthamoides*

SELECTED REPORTS

S.V.Kruglyakov, V.P.Gordienko, O.V.Lysenko, O.A.Mazharova, A.V.Poberezhskiy, L.V.Kruglyakova, Yu.V.Kutilov. Once again about difficulties of early diagnosis of Pancoast tumor (case studies)

T.S.Bystritskaya, D.S.Lysyak, E.V.Dubyaga, E.V.Arutyunyan. Clinical and morphological characteristics of amniotic fluid embolism

EXPERIENCE EXCHANGE

T.I.Vitkina, K.S.Golokhvast, L.S.Barskova, N.E.Ziumchenko, N.P.Tokmakova, T.A.Gvozdenco. Methodological approaches to the experimental study of the effects of micro-dimensional air suspensions

REVIEWS

N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk. Current issues of non-medicated treatment of patients with bronchial asthma and obesity

L.V.Kruglyakova, L.I.Bugaeva. Outpatient pulmonology in contemporary national recommendations and research

L.S.Barskova, T.I.Vitkina. Regulation by thiol disulfide and antioxidant systems of oxidative stress induced by atmospheric suspended particles

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 2..... 125

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya. Estrogen receptors (review). Part 2

В.М.Катола. Об экологической обстановке в Амурской области и ее последствиях за последние десять лет (краткий обзор)..... 134

V.M.Katola. Environmental situation and its implications in the Amur Region for the last decade (overview)

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

ANNIVERSARIES

Владимир Кириллович Козлов. К 80-летию со дня рождения.....

Vladimir K. Kozlov. To the 80th birthday

УДК 616.24:614.446/47:313.13(576.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-8-16

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ И ИХ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ НА ТЕРРИТОРИИ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

В.П.Колосов¹, Л.Г.Манаков¹, О.В.Демура²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Министерство здравоохранения Амурской области, 675023, г. Благовещенск, ул. Ленина, 135

РЕЗЮМЕ. Цель. Проведен анализ организации и обеспечения комплекса организационно-методических, лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, направленных на развитие и совершенствование пульмонологической помощи населению с консолидированным участием органов управления здравоохранением, медицинских организаций, научных и образовательных учреждений, проводимых на основе региональной целевой программы «Респираторное здоровье населения Амурской области». **Материалы и методы.** Для организации исследования использованы методы структурного и сравнительного анализа, прогнозного моделирования, анализа динамических рядов, статистические и информационно-аналитические методы, базы данных Министерства здравоохранения РФ и Федеральной службы государственной статистики (Росстат). **Результаты.** Установлено, что совершенствование и повышение эффективности специализированной медицинской помощи населению должно быть направлено на укрепление и развитие кадрового и материально-технического потенциала здравоохранения, внедрение инновационных технологий в сфере своевременной диагностики, лечения и профилактики заболеваний. В результате анализа показано, что комплексная лечебно-профилактическая и организационно-методическая работа, направленная на повышение качества медицинской помощи пациентам пульмонологического профиля, находит свое отражение в динамике показателей респираторного здоровья населения, являющихся основными индикаторами эффективности программных мероприятий. За период с 2005 по 2017 гг. показатели смертности населения по причине болезней органов дыхания снизились на 46,4%, в том числе от хронических респираторных заболеваний на 25,3%, а от пневмонии – в 3,4 раза. При этом смертность населения в возрастной группе моложе трудоспособного возраста в 3,4 раза ниже уровня смертности на территории Дальневосточного федерального округа и в 2,6 раза меньше аналогичных показателей Российской Федерации в целом. Анализ динамических рядов первичной заболеваемости болезнями органов дыхания и прогнозная модель динамики показал, что линейные тренды на территории Амурской области имеют более прогрессивный характер, по сравнению с динамикой на территории страны в целом, что свидетельствует о позитивных процессах по своевременной диагностике заболеваний и доступности медицинской помощи больным пульмонологического профиля. **Заключение.** Следовательно, целенаправленная работа по обеспечению доступности и качества медицинской помощи больным пульмонологического профиля, развитие системы охраны респираторного здоровья населения с использованием комплексных региональных программ, как показывают результаты анализа, является основой для достижения позитивных результатов в системе организации пульмонологической помощи населению и повышения эффективности медицинской помощи больным с патологией органов дыхания.

Ключевые слова: организация медицинской помощи, пульмонология, ресурсы здравоохранения, доступность и качество медицинской помощи, болезни органов дыхания, заболеваемость и смертность населения, региональная программа, результативность и эффективность медицинской помощи, Дальневосточный федеральный округ, Амурская область.

Контактная информация

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел.: 8-914-589-00-66; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Leonid G. Manakov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation; phone: 8-914-589-00-66; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

Для цитирования:

Колосов В.П., Манаков Л.Г., Демура О.В. Основные направления совершенствования пульмонологической помощи населению и их результативность на территории амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.8–16. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-8-16

For citation:

Kolosov V.P., Manakov L.G., Demura O.V. Main directions of improvement of pulmonological care to population and their efficiency in the territory of the Amur Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:8–16 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-8-16

MAIN DIRECTIONS OF IMPROVEMENT OF PULMONOLOGICAL CARE TO POPULATION AND THEIR EFFICIENCY IN THE TERRITORY OF THE AMUR REGION

V.P.Koloso¹, L.G.Manakov¹, O.V.Demura²

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²The Ministry of Health Care of the Amur Region, 135 Lenina Str., Blagoveshchensk, 675023, Russian Federation

SUMMARY. Aim. There was made the analysis of the organization and provision of a complex of organizational, methodological, diagnostic and preventive measures aimed at developing and improving pulmonological care to the population with the consolidated participation of health authorities, medical organizations, scientific and educational institutions, conducted on the basis of the regional target program "Respiratory health of the population of the Amur Region". **Materials and methods.** For the organization of the study there were used the methods of structural and comparative analysis, predictive modeling, analysis of time series, statistical and information and analytical methods, databases of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal State Statistics Service (Rosstat). **Results.** It has been found out that the improvement and increase of the effectiveness of specialized medical care for the population should be aimed at strengthening and developing the personnel and material and technical potential of health care, introducing innovative technologies in the field of timely diagnosis, treatment and prevention of diseases. As a result of the analysis, it was shown that complex treatment-and-prophylactic and organizational-methodical work aimed at improving the quality of medical care to patients of the pulmonary profile is reflected in the dynamics of the population respiratory health indicators, which are the main indicators of the effectiveness of program activities. For the period from 2005 to 2017 mortality rates due to respiratory diseases decreased by 46.4%, including those from chronic respiratory diseases by 25.3%, and from pneumonia 3.4 times. At the same time, the mortality rate of the population in the age group younger than the working age is 3.4 times lower than the mortality rate in the Far Eastern Federal District and 2.6 times less than the similar indicators of the Russian Federation as a whole. Analysis of the dynamic series of primary diseases of the respiratory organs and the predictive model of dynamics showed that linear trends in the Amur Region are more progressive than the dynamics in the country as a whole, which indicates positive processes for the timely diagnosis of diseases and the availability of medical care to the patients of pulmonary profile. **Conclusion.** Therefore, purposeful work to ensure the availability and quality of medical care for patients with a pulmonary profile, and the development of a system of respiratory health care using integrated regional programs, as shown by the analysis, are the basis for achieving positive results in the system of organizing pulmonological care for the population and improving the efficiency of medical care for patients with respiratory pathology.

Key words: organization of medical care, pulmonology, health care resources, accessibility and quality of medical care, respiratory diseases, morbidity and mortality of the population, regional program, effectiveness and efficiency of medical care, Far Eastern Federal District, Amur Region.

Последние десятилетия XX и начала XXI века в мире характеризуются нарастанием острых инфекционных и хронических заболеваний органов дыхания, что нашло отражение в официальных документах Всемирной организации здравоохранения и в ряде инициатив профессионального сообщества. При этом распространенность патологии дыхательной системы имеет глобальный характер, которая занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения. Одновременно эти обстоятельства явились мощным стимулом для развития респираторной медицины и пульмонологии [1].

В результате пульмонологическая служба России в последние десятилетия получила существенное развитие, несмотря на социальные и экономические трудности. Проведен ряд организационных мероприятий, имеющих целью интенсифицировать научную и практическую работу в области пульмонологии, и созданы хорошие предпосылки для их дальнейшего развития. Во многих регионах проводится активная работа по организации пульмонологической помощи, созданию сети кабинетов и специализированных отделений, раз-

работки целевых комплексных программ развития пульмонологической помощи. В практику здравоохранения внедряются новые методы диагностики, лечения и профилактики хронических респираторных заболеваний. Значительно улучшилось качество диагностики, лечения и профилактики таких заболеваний как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония. Российским респираторным обществом проводится систематическая организационно-методическая и образовательная деятельность: подготовлены и изданы клинические рекомендации и руководства для врачей по всем нозологическим формам патологии; разработаны и внедрены стандарты и протоколы диагностики и лечения; ежегодно проводятся Национальные конгрессы и региональные конференции по проблемам болезней органов дыхания [1, 4]. При этом не случайной является положительная динамика показателей больничной летальности пациентов по профилю «пульмонология» по сравнению с трендами общей летальности пациентов стационаров, демонстрируемая за последние годы (рис. 1).

В этой связи, чрезвычайно важным является обоб-

щение и анализ регионального опыта совершенствования организации и обеспечения медицинской помощи

больным пульмонологического профиля, проводимой с целью повышения ее эффективности.

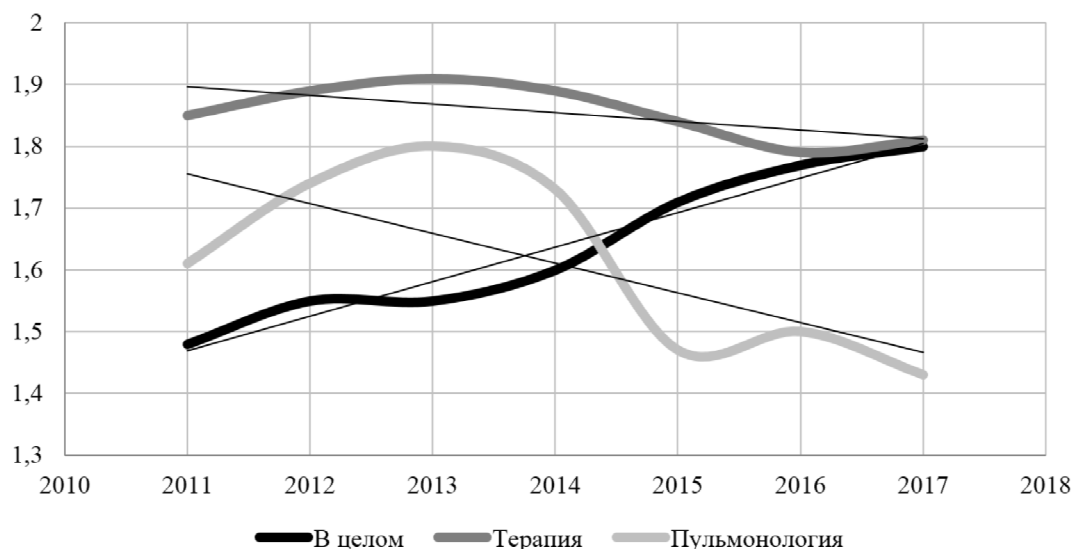


Рис. 1. Сравнительная динамика показателей больничной летальности в учреждениях здравоохранения различного профиля на территории РФ, %.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач и организации исследования проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Использованы методы: программно-целевого планирования, описательной статистики, эпидемиологического анализа и мониторинга; социологические; информационно-аналитические; структурного и сравнительного анализа; прогнозного моделирования, методы анализа динамических рядов и контент-анализа публикаций по проблеме. Метод ранжирования создает условия для сравнительной оценки уровней заболеваемости, смертности и ресурсного обеспечения в пульмонологии. Полученная в результате ранжирования информация ориентирует органы управления здравоохранением на усиление внимания к региональным проблемам не только с позиции оценки статистических данных, но и в отношении комплекса проблем и обоснования путей их решения [2].

Анализ и планирование организации и управления медицинской помощи в сфере пульмонологии проводился на основе региональной целевой программы «Респираторное здоровье населения Амурской области». Эпидемиологическая оценка болезней органов дыхания, как индикаторов оценки эффективности реализации региональной программы, проведена по данным государственного статистического мониторинга заболеваемости и смертности населения Российской Федерации (РФ) за 2005-2017 годы. Для этого были использованы информационные базы данных Министерства здравоохранения РФ, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, Федеральной службы государственной статистики РФ (Росстат) [3, 5]. Для анализа и обработки статистической инфор-

мации использованы современные информационные системы и компьютерные программы. На основе программного пакета Microsoft Excel (2016) создана база данных и произведены необходимые расчеты. Для прогнозирования динамики изучаемых параметров, в частности для реализации методов прогнозного моделирования эпидемиологической ситуации, использовался метод линейной регрессии с графическим описанием линии тренда.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ показывает, что в настоящее время на территории Амурской области накоплен определенный опыт организации и обеспечения комплекса организационно-методических, противоэпидемических и профилактических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости населения острыми респираторными инфекциями и хроническими заболеваниями, с консолидированным участием органов управления здравоохранением и медицинских организаций, Управления Роспотребнадзора, научных и образовательных учреждений, расположенных на территории региона [4]. В целях выполнения основных концептуальных положений Всемирной организации здравоохранения, направленных на повышение качества и эффективности профилактических мероприятий в области охраны респираторного здоровья населения, Дальневосточным научным центром физиологии и патологии дыхания разработана межведомственная целевая программа «Респираторное здоровье населения Амурской области» (утверждена постановлением правительства Амурской области 31.03.2017 года, №151). В основе достижения результатов и целевых индикаторов Программы заложены принципиально новые организационно-методические подходы и инновацион-

ные механизмы программной деятельности, характеризующиеся высокой степенью социальной и экономической эффективности.

Межведомственная целевая программа представляет собой программный документ аналитического содержания по оптимизации комплекса организационно-методических, лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, направленных на организацию раннего выявления острых и хронических заболеваний органов дыхания, оценку факторов их риска, эффективного лечения и создания системы мониторинга и профилактики с целью снижения социально-экономического бремени заболеваний органов дыхания и улучшения показателей респираторного здоровья населения. При этом основные задачи программных мероприятий направлены на:

- разработку и проведение комплекса организационно-методических мероприятий по формированию системы эпидемиологического мониторинга болезней органов дыхания и оценки степени влияния факторов риска их возникновения и развития;
- обеспечение контроля хронических респираторных заболеваний, раннего выявления, совершенствование и повышение эффективности методов диагностики, лечения и диспансерного наблюдения;
- обеспечение доступности и качества квалифицированной первичной и специализированной медицин-

ской помощи больным пульмонологического профиля;

- оптимизацию системы управления ресурсами здравоохранения на областном и муниципальном уровнях в части организации пульмонологической помощи населению с целью рационального и эффективного их использования;

- профилактику острых и хронических респираторных заболеваний.

Основу организации медицинской помощи населению и обеспечения ее эффективности определяет структурно-функциональный потенциал системы здравоохранения, среди ключевых составляющих которого – сеть лечебно-профилактических учреждений, обеспеченность медицинских организаций квалифицированным персоналом и материально-техническими ресурсами, среди которых одним из основных компонентов является специализированный коечный фонд. При этом главным ресурсом системы здравоохранения являются медицинские кадры – врачи и средний медицинский персонал. Следовательно, совершенствование и повышение эффективности специализированной медицинской помощи населению должно быть направлено на укрепление и развитие кадрового и материально-технического потенциала здравоохранения, внедрение инновационных технологий в сфере своевременной диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

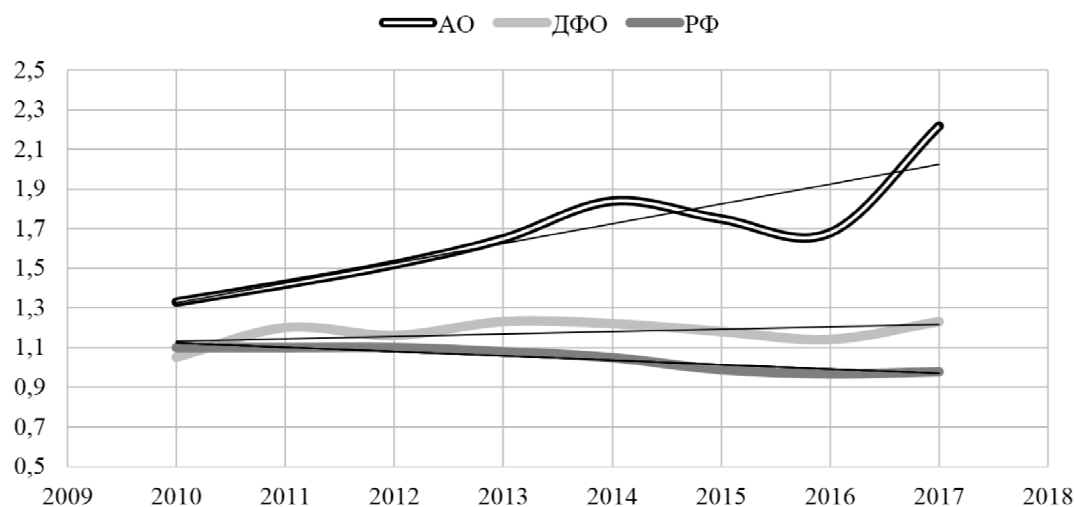


Рис. 2. Сравнительная динамика показателей обеспеченности больничными койками по профилю «Пульмонология» на территории Амурской области, ДФО и РФ (на 10 000 населения).

В этой связи по уровням обеспеченности системы здравоохранения Амурской области врачами-пульмонологами и специализированным коечным фондом территория занимает лидирующие позиции в Дальневосточном федеральном округе (ДФО), в 2,3 раза превышая аналогичные федеральные значения показателей. При этом если на территории РФ в целом уровень обеспеченности специализированным коечным фондом за период с 2010 года снизился на 10,9%, то на территории Амурской области он увеличился на 40,1%, а уровень обеспеченности врачами-пульмоно-

логами – на 36,7% (рис.2, 3). Ретроспективный анализ показывает, что за период с 1990 года показатели обеспеченности населения врачами-пульмонологами на территории ДФО увеличились почти в 2 раза (с 0,7 до 0,14 на 10 000 населения). При этом наиболее существенные темпы роста наблюдались на территориях Амурской области (на 46,7%) и Сахалинской области (в 8 раз), а в некоторых субъектах РФ этот рост начинался с нуля (республика Саха (Якутия) и Магаданская область).

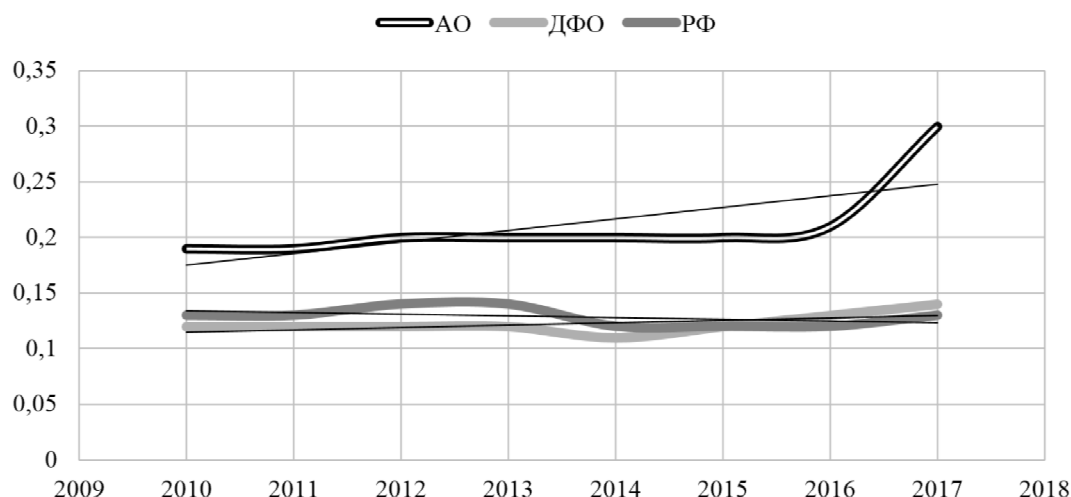


Рис. 3. Сравнительная динамика показателей обеспеченности врачами-пульмонологами медицинские организации Амурской области, ДФО и РФ (на 10 000 населения).

Вместе с тем высокий уровень доступности и качества медицинской помощи обеспечивается не только количественными параметрами ресурсов здравоохранения, но и в немалой степени зависит от их качественных характеристик, в частности уровня профессиональной квалификации медицинских кадров. Анализ показывает, что 30% врачей-терапевтов участковых и 50% врачей-пульмонологов Амурской области имеют квалификационные категории и в ран-

жированном ряду субъектов ДФО по этому показателю занимают третью позицию. Результаты социологического исследования показывают, что в учреждениях первичного звена здравоохранения работают в целом опытные и квалифицированные специалисты, большинство из которых находятся на 4-6 ступенях уровней своего профессионального развития по шкале профессиональной квалификации (рис. 4).

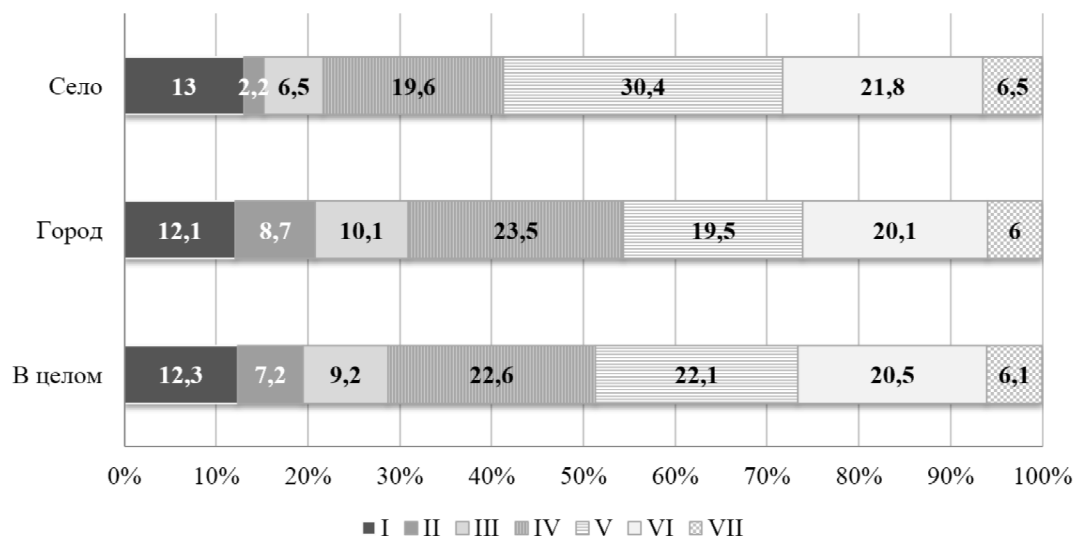


Рис. 4. Шкала социологических оценок уровня профессионализма (I ступень – начинающие врачи; VII ступень – врачи высокой квалификации и профессионализма) врачей-терапевтов (Амурская область, %).

Поэтому не случайно, врачи-терапевты, принявшие участие в социологическом исследовании, показали, что среди основных организационно-методических механизмов, обеспечивающих повышение качества и эффективности медицинской помощи больным пульмонологического профиля наиболее важным является уровень их профессиональной подготовки. В целом 60% врачей-терапевтов участковых ежегодно принимают участие в различных научно-практических конференциях и более 20% – в образовательных про-

граммах. Установлено, что специалисты высшей профессиональной квалификации в 2 раза активнее своих коллег с более низкой квалификационной категорией. Так же, как и то, что специалисты более высокого профессионального уровня в 2 раза чаще используют новые технологии в лечебно-диагностическом процессе на терапевтическом участке в отношении больных пульмонологического профиля, по сравнению с другими категориями специалистов. При этом врачи высшей квалификационной категории в 100% случаев

используют методы спирографии для оценки функционального состояния больных с бронхолегочными заболеваниями в амбулаторно-поликлинической практике, в то время как специалисты без категории только в 69%. Так же, как и опытные врачи (со стажем более 30 лет) функциональные методы в пульмонологической практике используют значительно чаще, чем их молодые коллеги (рис. 5).

С целью совершенствования организации пульмонологической помощи населению Российским респираторным обществом и Минздравом РФ в настоящее время разработаны нормативные документы и клинические рекомендации, регламентирующие деятельность пульмонологической службы, направленной на улучшение качества жизни больных с хроническими формами заболеваний и профилактику возникновения

острых заболеваний. В этой связи, более 70% врачей-терапевтов используют международные рекомендации в области респираторной медицины (GINA и GOLD) на амбулаторно-поликлиническом приеме, и достаточно часто – специализированные тесты (ACT, CAT) оценки уровня контроля заболеваний и эффективности терапии хронических респираторных заболеваний (рис. 6), но в зависимости от уровня профессиональной квалификации, что свидетельствует о социальной и профессиональной детерминированности организационно-методических принципов в обеспечении эффективности и качества медицинской помощи населению, и социально-психологической мотивации медицинских кадров, основанной на реализации образовательных программ в достижении конечных результатов профессиональной деятельности.

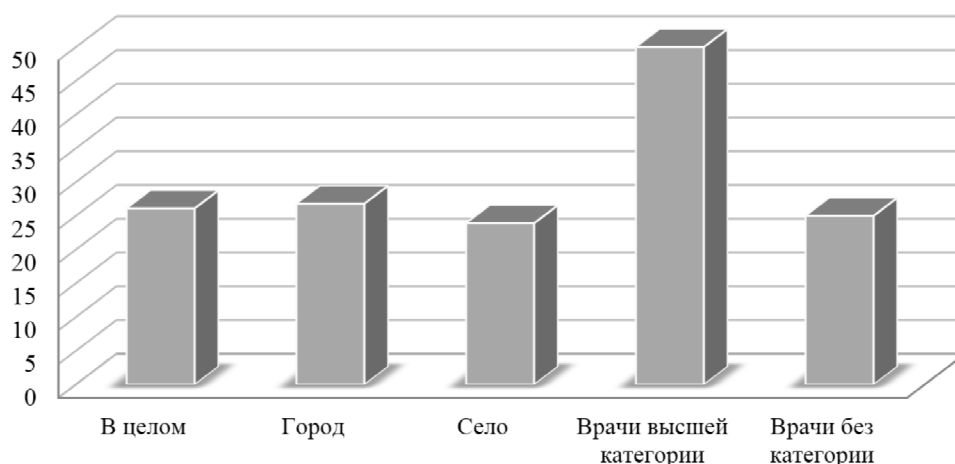


Рис. 5. Степень внедрения и использования новых технологий в лечебно-диагностическом процессе на терапевтическом участке в отношении больных пульмонологического профиля (социологические исследования, Амурская область, %).

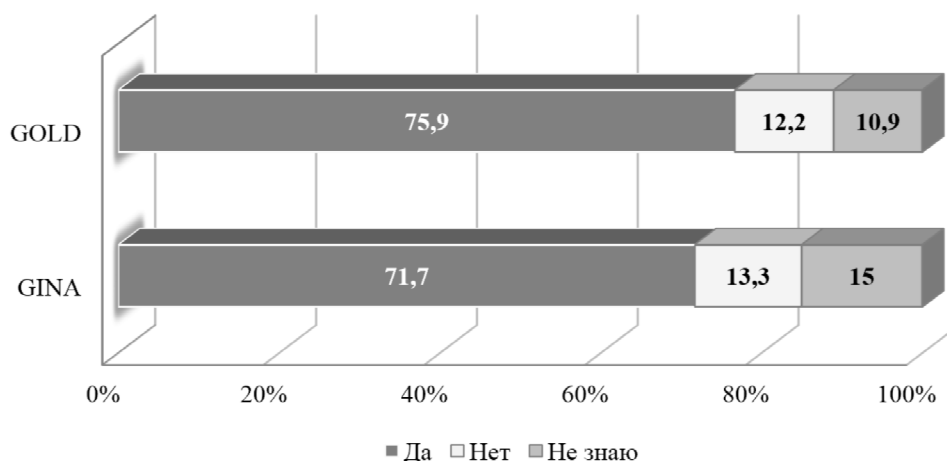


Рис. 6. Степень использования международных рекомендаций в области респираторной медицины (GINA и GOLD) врачами-терапевтами на амбулаторно-поликлиническом приеме (социологический опрос, Амурская область, %).

Результаты реализации образовательных программ эффективны не только в сфере подготовки медицинских кадров, но и для пациентов. Например, качество жизни больных хронической обструктивной болезнью

легких уже через 6 месяцев после реализации образовательной программы в ходе исследовательского проекта BO3-GARD, проводимого в ДНЦ ФПД, значительно улучшилось, о чем свидетельствуют ре-

зультаты оценки индекса Тиффно и САТ-теста.

Одним из важных условий эффективности медицинской помощи является обеспечение для различных групп населения ее доступности и качества [6]. В этой связи преимущественное большинство больных заболеваниями органов дыхания отмечают в результате социологического опроса, что квалифицированная медицинская помощь является в «целом доступна» (75,1%). А большинство пациентов (64,2%), оценивают качество оказываемой им медицинской помощи в ле-

чебно-профилактических учреждениях Амурской области как «хорошее» и «очень хорошее». При этом сравнительная оценка качества медицинской помощи жителями города и села свидетельствует, что пациенты, проживающие в городских населенных пунктах, более позитивно оценивают уровень доступности и качества медицинской помощи, оказываемой им при заболеваниях органов дыхания по сравнению с пациентами, проживающими в сельской местности (табл.1, 2).

Таблица 1

**Социологическая оценка доступности квалифицированной медицинской помощи больным
пульмонологического профиля (Амурская область, %)**

Оценка доступности квалифицированной медицинской помощи	Жители города	Жители села	В целом
«Абсолютно доступна»	14,0	24,1	16,9
«В целом доступна»	62,2	48,3	58,2
«В целом недоступна»	7,0	6,9	7,0
«Совершенно недоступна»	-	1,7	0,5
Затруднились ответить	16,8	19,0	17,4

Таблица 2

**Социологическая оценка качества медицинской помощи больным с заболеваниями органов дыхания
(Амурская область, %)**

Оценка качества медицинской помощи	Жители города	Жители села	В целом
Очень хорошо	19,6	19,0	19,4
Хорошо	46,1	41,4	44,8
Удовлетворительно	23,8	27,6	24,9
Плохо	-	3,4	1,0
Очень плохо	0,7	-	0,5
Затруднились ответить	9,8	8,6	9,4

Комплексная лечебно-профилактическая и организационно-методическая работа, направленная на повышение качества медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания, находит свое отражение в динамике показателей респираторного здоровья населения, являющихся основными индикаторами эффективности программных мероприятий. В частности, за период с 2005 по 2017 гг. показатели смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории Амурской области снизились на 46,4%, в том числе от хронических респираторных заболеваний – на 25,3%, а от пневмонии – в 3,4 раза. При этом впервые с 2003 года уровень смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории региона в 2017 году стал ниже федеральных значений показателя. А смертность населения в возрастной группе моложе трудоспособного возраста в 3,4 раза ниже уровня

смертности на территории ДФО и в 2,6 раза меньше аналогичных показателей РФ (рис. 7).

В современной системе здравоохранения одним из важнейших индикаторов состояния общественного здоровья, а также организации, доступности и качества медицинской помощи являются показатели заболеваемости населения. В этой связи, анализ динамических рядов первичной заболеваемости болезнями органов дыхания и прогнозная модель динамики заболеваемости показал, что линейные тренды имеют более прогрессивный характер на территории ДФО и Амурской области, в частности, по сравнению с динамикой на территории страны в целом, что свидетельствует о позитивных процессах в области своевременной диагностики заболеваний и доступности медицинской помощи больным пульмонологического профиля (рис. 8).



Рис. 7. Динамика показателей смертности населения Амурской области по причине болезней органов дыхания, пневмонии и хронических респираторных заболеваний (на 100 000 населения).

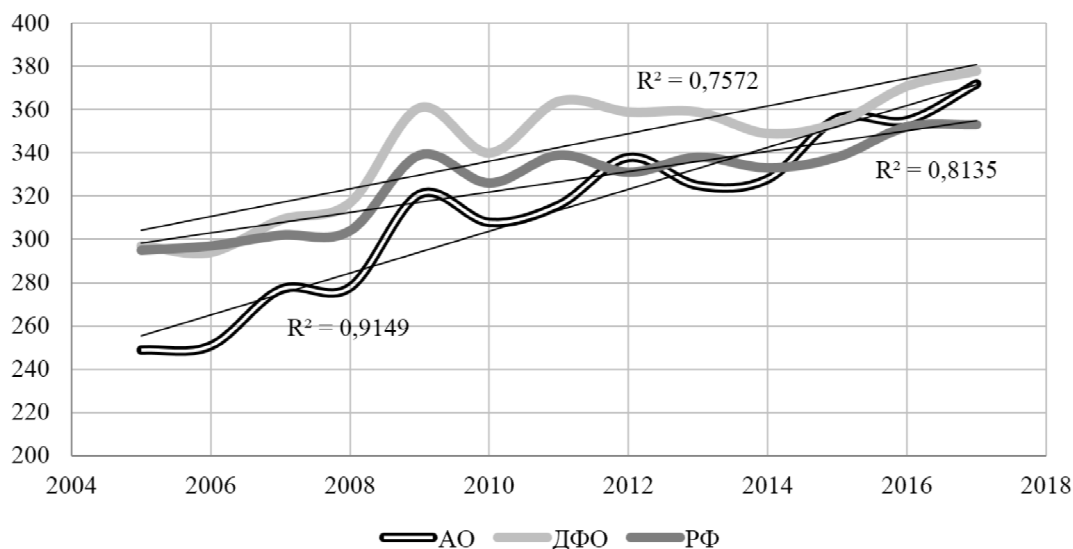


Рис. 8. Сравнительная динамика и прогнозная оценка первичной заболеваемости болезнями органов дыхания населения РФ, ДФО и Амурской области (на 100 000 населения).

Заключение

Таким образом, в целях совершенствования управления пульмонологической помощи населению необходимо сосредоточить усилия на совместной и координированной работе органов управления здравоохранением, медицинских организаций и научных учреждений, обеспечив эффективное взаимодействие и преемственность в оказании пульмонологической помощи населению, рациональное использование кадровых и материально-технических ресурсов, что

соответствует стратегическим направлениям развития здравоохранения. Целенаправленная работа по обеспечению доступности и качества медицинской помощи больным пульмонологического профиля, развитие системы охраны респираторного здоровья населения с использованием комплексных региональных программ, как показывают результаты анализа, является основой для достижения позитивных результатов в системе организации пульмонологической помощи населению и повышения ее эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004-2010 гг. // Пульмонология. 2012. №3. С.5-16. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-5-16>
2. Данилова Н.В. Роль медико-социальных показателей в оценке кадрового обеспечения здравоохранения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №7-4. С.558-562.
3. Заболеваемость населения России в 2005-2017 гг. М.: Центральный НИИ организации и информатизации

здравоохранения МЗ РФ, 2006-2018. URL: <http://www.mednet.ru/>

4. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Курганова О.П. Организация и качество медицинской помощи больным пульмонологического профиля. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2017. 240 с.

5. Российский статистический ежегодник: статистический сборник. М.: Росстат, 2018. 686 с. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078

6. Тарасюк С.Д., Манаков Л.Г. Механизмы оптимизации системы управления и организации как факторы эффективности медицинской помощи больным пульмонологического профиля на региональном уровне // Общественное здоровье и здравоохранение. 2016. №1. С.17–25.

REFERENCES

1. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Son I.M. Main outcomes of development of specialized pulmonological medical care in Russian Federation in 2004–2010 *Russian Pulmonology* 2012; (3):5–16 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-3-5-16>.

2. Danilova N.V. The role of medical and social indicators in assessing the staffing of the health system. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2016; 7(Pt4):558–562 (in Russian).

3. The morbidity of population of the Russian Federation in 2005-2017. Moscow: Central Research Institute for Health Care Organization and Informatization; 2006-2018. Available at: <http://www.mednet.ru/>

4. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kurganova O.P. Organization and quality of medical care for patients with lung diseases. Blagoveshchensk; 2017 (in Russian).

5. Russian statistical yearbook. Moscow; 2018 (in Russian). Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078

6. Tarasyuk S.D., Manakov L.G. Optimization mechanisms of management and administration of medical care to pulmonary profile patients at the regional level. *Public Health and Health Care* 2016; 1:17–25 (in Russian).

Информация об авторах:

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: 8-4162-77-28-00; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: 8-914-589-00-66; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

Ольга Викторовна Демура, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Амурской области; тел.: 8-924-676-89-54; e-mail: ovdemura@mail.ru

Author information:

Victor P. Kolosov, Academician of RAS, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; phone: 8-4162-77-28-00; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Leonid G. Manakov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; phone: 8-914-589-00-66; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

Olga V. Demura, MD, Chief Pulmonologist of the Ministry of Health Care of the Amur Region; phone: 8-924-676-89-54; e-mail: ovdemura@mail.ru

Поступила 28.06.2019

Принята к печати 01.08.2019

Received June 28, 2019

Accepted August 01, 2019

УДК 616.24-002-08:615.281:616-036.22(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-17-26

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В БОЛЬНИЦАХ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.В.Коржова¹, В.В.Войцеховский², Е.А.Филатова¹, А.В.Лысенко³

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

³Медицинский центр «Главврач», 675000, г. Благовещенск, ул. Краснофлотская, 65

РЕЗЮМЕ. Цель. Исследование эпидемиологии нозокомиальных пневмоний (НП) в Амурской области и по данным Амурской областной клинической больницы (АОКБ), изучение особенностей течения НП в многопрофильном лечебном учреждении. **Материалы и методы.** На базе АОКБ проведено проспективное исследование с целью изучения особенностей клинической картины НП (118 больных); кроме историй болезни были отобраны 456 образцов материала (мокрота, бронхиальный смыв) с целью бактериологического исследования для изучения особенностей микробиологического пейзажа стационара (ретроспективный анализ). Ретроспективно изучено 70 историй болезни пациентов с диагнозом НП, находившихся на лечении в Городской клинической больнице г. Благовещенска и 15 историй болезни больных из ЦРБ Амурской области, где функционирует региональный сосудистый центр. **Результаты.** Сделано заключение о том, что в Амурской области с низкой плотностью населения на обширных территориях оказание помощи пациентам с тяжелой соматической патологией осуществляется преимущественно в больницах областного центра, этим обусловлена большая заболеваемость НП в больницах областного центра по сравнению с районными. НП чаще развиваются у пожилых пациентов с полиморбидным фоном (72%), имеющих факторы риска присоединения нозокомиальной инфекции (97,4%). В большинстве случаев НП были зарегистрированы в тех отделениях хирургического и терапевтического профиля, где находились пациенты с тяжелой соматической патологией, которым проводились серьезные инвазивные методы лечения или иммуносупрессивная терапия, находившиеся на постельном режиме или ИВЛ вследствие основного заболевания, или у пациентов с различными вариантами нарушения сознания. Основными этиологическими факторами развития НП являлись грамотрицательные бактерии (59,8%) с преобладанием микробных ассоциаций (58,5%). В специализированных отделениях АОКБ причинными микробными агентами при ранней НП являлись *Streptococcus pneumoniae* (36,4%), *Klebsiella pneumoniae* (11,8%), *Staphylococcus aureus* (2,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (0,8%); при поздней НП – *Klebsiella pneumoniae* (28,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,4%), *Streptococcus pneumoniae* (5,1%), *Staphylococcus aureus* (4,2%), *Acinetobacter* (2,5%). В отделениях реанимации АОКБ причинными микробными агентами при ранней НП диагностированы: *Streptococcus pneumoniae* (7,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,4%), *Klebsiella pneumoniae* (6,4%), *Staphylococcus aureus* (3,5%), *Acinetobacter* (0,7%); при поздней НП – *Klebsiella pneumoniae* (40%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Staphylococcus aureus* (3,5%), *Streptococcus pneumoniae* (2,5%), *Acinetobacter* (1,7%). Дана клинико-лабораторная характеристика НП в крупных больницах области.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, клинические особенности, эпидемиология, Амурская область.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NOSOCOMIAL PNEUMONIAE IN THE HOSPITALS OF THE AMUR REGION

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.
E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Для цитирования:

Коржова Н.В., Войцеховский В.В., Филатова Е.А., Лысенко А.В. Клинико-эпидемиологические особенности нозокомиальной пневмонии в больницах Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.17–26. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-17-26

For citation:

Korzhova N.V., Voytsekhovskiy V.V., Filatova E.A., Lysenko A.V. Clinical and epidemiological features of nosocomial pneumoniae in the hospitals of the Amur Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:17–26 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-17-26

N.V.Korzhova¹, V.V.Voytsekhovskiy², E.A.Filatova¹, A.V.Lysenko³

¹Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Medical Center "Glavvrach", 65 Krasnoflotskaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the epidemiology of nosocomial pneumoniae (NP) in the Amur Region and according to the Amur Regional Clinical Hospital to study the characteristics of their course in a multidisciplinary hospital. **Materials and methods.** On the basis of the Amur Regional Clinical Hospital, a prospective study was conducted to study the clinical features of the NP (118 patients); In addition to case histories, 456 samples of material (sputum, bronchial wash) were selected for the purpose of bacteriological research to study the characteristics of the microbiological landscape of the hospital (retrospective analysis). 70 case histories of patients diagnosed with NP who were treated in the City Clinical Hospital of Blagoveshchensk and 15 case histories of patients from the Central Regional Hospital of the Amur Region, where the regional vascular center functions, were studied in retrospect. **Results.** The conclusion was made that in the Amur Region with a low population density in large areas, assistance to patients with severe somatic pathology is carried out mainly in the hospitals of the regional center, which explains the greater incidence of NP in the hospitals of the regional center hospitals. NPs are more likely to develop in elderly patients with a polymorbidity background (72%) who have risk factors for nosocomial infection (97.4%). In most cases, NPs were registered in those departments of the surgical and therapeutic profile where there were patients with severe somatic pathology who underwent serious invasive treatment methods or immunosuppressive therapy, were on bed rest or mechanical ventilation due to the underlying disease, or in patients with various options of consciousness disturbance. The main etiological factors for the development of NP were gram-negative bacteria (59.8%) with a predominance of microbial associations (58.5%). In specialized departments, causative microbial agents in early NP were: *Streptococcus pneumoniae* (36.4%), *Klebsiella pneumoniae* (11.8%), *Staphylococcus aureus* (2.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (0.8%); with late NP – *Klebsiella pneumoniae* (28.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (8.4%), *Streptococcus pneumoniae* (5.1%), *Staphylococcus aureus* (4.2%), *Acinetobacter* (2.5%). In the intensive care unit, causal microbial agents for early NP were diagnosed with: *Streptococcus pneumoniae* (7.8%), *Pseudomonas aeruginosa* (6.4%), *Klebsiella pneumoniae* (6.4%), *Staphylococcus aureus* (3.5%), *Acinetobacter* (0.7%); with late NP – *Klebsiella pneumoniae* (40%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Staphylococcus aureus* (3.5%), *Streptococcus pneumoniae* (2.5%), *Acinetobacter* (1.7%). Clinical and laboratory characteristics of NP in large hospitals of the region are given.

Key words: nosocomial pneumoniae, clinical features, epidemiology, Amur Region.

Наиболее распространенная госпитальная инфекция – нозокомиальная пневмония (НП) [1]. Риск развития НП составляет от 0,3 до 20% и более [10]. НП является актуальной проблемой, особенно для пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). НП, ассоциированная с ИВЛ, развивается у 22% больных при ИВЛ длительностью более 72 часов [9]. Летальность от НП составляет 10-80% и существенно зависит как от особенностей возбудителя НП, так и от правильно назначенного лечения [2]. Трудности диагностики НП обусловлены полиморфизмом клинических проявлений в дебюте болезни и могут приводить к поздней верификации, и, соответственно, позднему началу антибактериальной терапии, что ухудшает прогноз заболевания [3]. Эмпирическая антибактериальная терапия тяжелых инфекций препаратами, неактивными в отношении возбудителей, приводит к достоверному повышению летальности – примерно в 2 раза [11–13].

В настоящее время наиболее частыми возбудителями НП являются – *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* (24%), реже *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (15%) [6]. В большинстве случаев этиология носит полимикробный характер, чаще всего это грамотрицательные полирезистентные бактерии, с чем связаны сложность выбора антибактериального препарата для проведения эмпирической терапии и увеличение

затрат на лечение [7, 8].

Не только в разных странах и регионах, но и в разных медицинских учреждениях одного региона НП имеют свои этиологические особенности. Поэтому необходим постоянный мониторинг локальной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, непрерывное обновление данных для всей больницы и ОРИТ [4].

Целью данной работы явилось исследование эпидемиологии НП в Амурской области и по данным Амурской областной клинической больницы, изучение особенностей течения НП в многопрофильном лечебном учреждении.

Материалы и методы исследования

На основе анализа историй болезней пациентов с НП из ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (АОКБ), ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» (БГКБ), Белогорской, Зейской и Константиновской ЦРБ изучена эпидемиология НП в г. Благовещенске и Амурской области.

На базе АОКБ проведено проспективное исследование с целью изучения особенностей клинической картины заболевания (118 больных). Кроме историй болезни были отобраны 456 образцов материала (мокрота, бронхиальный смыв) с целью бактериологического исследования для изучения особенностей микробиологического пейзажа стационара (ретроспек-

тивный анализ). Пневмонии как осложнение сепсиса исключались из исследования.

Ретроспективно изучено 70 историй болезни пациентов с диагнозом НП, находившихся на лечении в БГКБ (2015-2017 гг.), и 15 историй болезни больных из ЦРБ Амурской области, где функционирует региональный сосудистый центр (2017 г.).

Как «нозокомиальная» расценивалась пневмония, развивающаяся через 48 часов и более после госпитализации при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар. 118 больных проспективного исследования были разделены на две группы, в зависимости от срока развития НП: 1 группа (n=57), больные НП, развившейся до пяти суток от момента госпитализации – «ранние» пневмонии (РНП); 2 группа (n=61), больные НП, развившейся с пятых суток госпитализации и позже – «поздние пневмонии» (ПНП). Подробная характеристика групп будет дана в разделе, посвященном особенностям НП в АОКБ.

Уточняли вариант течения НП с учетом выраженности основных симптомов в дебюте заболевания [3]:

1. Типичный вариант течения НП преобладает у пациентов более молодого возраста, без серьезной сопутствующей патологии. НП у этих больных имеет выраженную классическую клинико-рентгенологическую симптоматику, преимущественно полисегментарный и двусторонний характер поражения, часто осложняется абсцедированием.

2. При скрытом варианте течения НП картина основного внелегочного заболевания, протекающего с выраженной воспалительной реакцией, интоксикацией, нивелирует симптоматику пневмонии. В значительной части случаев наблюдается несоответствие между выраженным интоксикационно-воспалительным синдромом и отсутствием физикальных данных, характерных для появления легочного инфильтрата. При этом варианте также преобладает полисегментарный и двусторонний характер поражения.

3. Малосимптомный вариант НП расценивается как особый, ареактивный вариант пневмонии. Для него характерен пожилой возраст, длительная хроническая патология с развитием полиорганной недостаточности, возникший до операции или в послеоперационном периоде очаг нагноения, частое развитие сепсиса, длительное нахождение в отделении интенсивной терапии и продолжительная ИВЛ, сочетанный и сложный характер сопутствующей патологии. Это во многом определяет тяжесть общего состояния пациентов до развития НП и значительную сложность диагностики последней. У большинства больных отсутствует характерная физикальная симптоматика. Характерная физикальная и рентгенологическая симптоматика пневмонии развивается в более поздние сроки, чем первые 2-3 суток. Преобладает полисегментарная и мелкоочаговая пневмония. Особенности течения этого варианта НП связаны с частым применением до начала

пневмонии методов лечения, влияющих на выраженность воспалительного процесса (антибиотики, цитостатики, глюкокортикоиды).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) и Фишера. Использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Площадь территории Амурской области составляет 361908 км², численность населения области по данным Росстата в 2018 г. – 798424 чел., плотность населения – 2,21 чел/км². В г. Благовещенске численность населения в 2018 г. составляла 225091 чел., удельный вес городского населения – 67,37%. Амурская область включает административно-территориальные единицы: 20 муниципальных районов, 9 городских округов, 7 городов областного значения (городские округа), 21 поселок городского типа, 1 закрытое административно-территориальное образование, прочие городские и сельские поселения в составе районов (всего 608). В каждом из муниципальных районов области осуществляют деятельность лечебные учреждения (городские, районные больницы). В 4-х городах области функционируют первичные сосудистые отделения (ПСО) кардиологического и неврологического профиля для оказания помощи больным острым инфарктом миокарда (ОИМ) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

Особенности нозокомиальной пневмонии в Амурской областной клинической больнице

АОКБ – многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение Амурской области, в котором оказывается высокотехнологичная медицинская помощь, выполняются инвазивные и неинвазивные методы диагностики и лечения заболеваний, проводятся оперативные вмешательства различной сложности. Стационар рассчитан на 1060 коек: 11 терапевтических отделений, 15 хирургических. В составе больницы функционируют 7 центров, в том числе региональный сосудистый центр. В его составе находятся отделение неотложной кардиологии (пациенты с ОИМ, тромбоэмболией легочной артерии) и отделение неотложной неврологии (пациенты с ОНМК). В структуре регионального сосудистого центра предусмотрено специализированное ОРИТ на 24 койки (12 – кардиологических, 12 – неврологических). В состав стационара входит ОРИТ общего профиля на 12 коек: чаще всего это больные хирургического профиля, требующие экстренных оперативных вмешательств, ИВЛ, пациенты с сочетанной травмой, черепно-мозговой травмой (ЧМТ), ушибами головного мозга, острой кишечной

непроходимостью, желудочно-кишечными кровотечениями, с ожоговой болезнью, после эндопротезирования суставов, с сепсисом, с тяжелым течением хронических заболеваний легких и т.д.

Проспективно обследовано 118 пациентов с диагнозом НП, которые были разделены на две группы.

Группа 1 (пациенты с диагнозом РНП, n=57), представлена преимущественно лицами мужского пола – 32 человека (57%). Средний возраст пациентов составил 59,3±3,6 лет. По варианту течения преобладало типичное течение болезни (табл. 1). Больше число больных получали лечение в условиях специализированных отделений – 49 пациентов (85,9%) по поводу различной сочетанной патологии. Наиболее часто встречались: ОНМК – 9 случаев, ожоговая болезнь – 7, ЧМТ – 6, за-

болевания нервной системы (кроме ОНМК) – 7 и заболеваний желудочно-кишечного тракта – 6 случаев.

Среди пациентов 2 группы (больные с диагнозом ПНП, n=61) преобладали мужчины – 37 пациентов, средний возраст – 58,6±1,6 лет. Течение НП носило преимущественно малосимптомный и скрытый характер (табл. 1), у больных с тяжелой сочетанной патологией, находившихся в ОРИТ общего профиля и ОРИТ сосудистого центра. В структуре основной патологии наиболее часто встречались: ОНМК – 11 случаев, ожоговая болезнь – 9, ЧМТ – 10, заболевания крови – 8 случаев.

Локализация воспалительного процесса по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки отражена в таблице 2.

Таблица 1

Варианты течения НП

Вариант течения	Общее число больных (n=118)				% от общего числа		p; χ^2
	РНП (n=57)		ПНП (n=61)		РНП	ПНП	
	абс. число	% от числа больных в группе	абс. число	% от числа больных в группе			
типичный	46	80,8	8	13,1	40	7,0	0,001; 54,2
скрытый	5	8,7	24	39,3	4,0	20,0	0,001; 14,8
малосимптомный	6	10,5	29	47,6	5,0	24,0	0,001; 19,3

Таблица 2

Локализация НП у пациентов АОКБ

Локализация воспалительного процесса в легких	Общее число больных (n=118)				% от общего числа		p; χ^2
	РНП (n=57)		ПНП (n=61)		РНП	ПНП	
	абс. число	% от числа больных в группе	абс. число	% от числа больных в группе			
Нижняя доля справа	16	28	21	34,0	13,5	18,0	0,45; 0,55
Нижняя доля слева	16	28	11	18	13,5	9,3	0,19; 1,6
Верхняя доля справа	5	9,0	-	-	4,2	-	-
Верхняя доля слева	3	5,0	-	-	2,5	-	-
Двусторонняя	17	30,0	29	48,0	14,0	25,0	0,04; 3,8

НП чаще развивались у пациентов с полиморбидным фоном – 85 случаев (72%). У 115 больных (97,4%) имелся один или несколько факторов риска развития НП (по шкале CPIS). 49 (41,5%) пациентам с НП в связи с тяжестью основного заболевания требовалась экстренная госпитализация. Наиболее частым фактором риска было экстренное оперативное вмешательство. Из центральных районных больниц, других больниц г. Благовещенска направлены 14 (11,8%) пациентов, с предшествующим применением антибиотиков.

Проанализирована частота и структура заболевае-

мости НП в различных отделениях многопрофильного стационара. Наибольшая заболеваемость отмечена в отделении неотложной неврологии, пульмонологическом отделении, с одинаковой частотой в таких отделениях, как нейрохирургическое и термических поражений, в отделении гематологии и плановой неврологии, гастроэнтерологии с эндокринологическими койками. Реже случаи заболевания НП зарегистрированы в отделениях: кардиологии регионального сосудистого центра, сосудистой хирургии, нефрологии, общей хирургии, урологии, микрохирургии глаза, в областном перинатальном центре (табл. 3).

Таблица 3

Частота и структура заболеваемости НП в отделениях АОКБ (абс. / % от общего числа больных)

Отделение		Общее число больных (n=118)		
		Всего случаев НП	РНП	ПНП
Региональный сосудистый центр, неврология		20 (17,0%)	9 (7,6%)	11 (9,3%)
Пульмонология	всего	19 (16,1%)	7 (6,0%)	12 (10,0%)
	первичные	6 (5,1%)	4 (3,4%)	2 (1,69%)
	переведенные из стационара и ЛПУ города и области	13 (11,0%)	3 (2,5%)	10 (8,5%)
Гематология		10 (8,5%)	2 (1,69%)	8 (7,0%)
Плановая неврология		10 (8,5%)	7 (6,0%)	3 (2,5%)
Отделение термических поражений		16 (13,6%)	7 (6,0%)	9 (7,6%)
Нейрохирургическое отделение		16 (13,6%)	6 (5,1%)	10 (8,5%)
Сосудистое хирургическое отделение		3 (2,5%)	3 (2,5%)	-
Гастроэнтерологическое отделение		7 (6,0%)	6 (5,1%)	1 (0,9%)
Нефрология		6 (5,1%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)
Хирургия общая		5 (4,2%)	2 (1,69%)	3 (2,5%)
Региональный сосудистый центр, кардиология		4 (3,3%)	3 (2,5%)	1 (0,9%)
Урология		2 (1,69%)	2 (1,69%)	-

Высокая заболеваемость отмечена у пациентов в тяжелом состоянии, обусловленном основным заболеванием: с нарушением функции центральной и периферической нервной системы; нарушением сознания; двигательными нарушениями; у больных, требующих проведения интенсивной терапии, ИВЛ, длительно находившихся на постельном режиме. Высокий риск присоединения НП у гематологических больных, обусловлен выраженной иммуносупрессией вследствие основного заболевания и проводимой химиотерапии [5].

В отделении пульмонологии получали лечение 19 больных с диагнозом НП, из них 12 пациентов с поздней НП, и 7 – с диагнозом ранней НП. Только 6 пациентов заболели в период лечения в данном отделении (ХОБЛ, бронхиальная астма), а 13 больных были переведены из других отделений стационара и ЛПУ города и области (эндокринологическое отделение – 1, микрохирургии глаза – 4, областного психоневрологического диспансера – 3, онкодиспансера – 1, кардиохирургического центра – 1, ЦРБ – 2, родильного дома – 1).

Поздние НП диагностированы чаще в отделении неотложной неврологии, нейрохирургическом отделении, отделении термических поражений и гематологии. Ранние госпитальные пневмонии регистрировались чаще в отделениях неотложной неврологии, плановой неврологии, термических пораже-

ний, нейрохирургии, гастроэнтерологии с койками эндокринологии (табл. 3).

Особенностями течения НП являются длительная госпитализация (средний койко/день составил $22,6 \pm 1,5$), тяжелое течение, двустороннее поражение легких, часто скрытый и малосимптомный варианты НП (табл. 4).

Проведен ретроспективный анализ результатов бактериологического исследования 456 образцов (мокрота, смыв из бронхов), полученных у пациентов с диагнозом НП. Выявлены наиболее частые этиологические агенты: *Klebsiella pneumoniae* – 178, *Streptococcus pneumoniae* – 78, *Pseudomonas aeruginosa* – 85 случаев. Чаще всего НП имела полимикробную этиологию – 267 (58,5%) случаев. По результатам проведенного исследования установлено преобладание грамотрицательной микрофлоры – 273 образца (59,8%), как в специализированных – 61 (13%), так и реанимационных отделениях – 212 (46,4%), но обращает внимание, что наиболее часто грамотрицательные бактерии являлись причинным микробным агентом у пациентов с диагнозом ПНП – 220 (48,2%), с преобладанием микробных ассоциаций – 128 (28%) случаев (табл. 5). В 18 случаях (3,9%), был выделен *Staphylococcus epidermidis* и в 39 (8,5%) – *Candida*, но они расценены как сапрофитная флора, и не рассматривались в качестве возбудителя НП.

Таблица 4

Характеристика клинических проявлений НП в зависимости от варианта течения (абс. / % от числа больных в группе)

Признак		Варианты течения заболевания		
		Типичный (n=54)	Скрытый (n=29)	Малосимптомный (n=35)
Кашель	есть	46 (85%)	5 (17%)	3 (9%)
	отсутствует	8 (15%)	24 (83%)	32 (91%)
Мокрота	отсутствует	-	24 (83%)	31 (88%)
	слизистая	8 (15%)	-	-
	слизисто-гнойная	21 (39%)	1 (3%)	2 (6%)
	гнойная	25 (46%)	4 (14%)	2 (6%)
Дыхание	жесткое	12 (22%)	2 (7%)	4 (11%)
	ослабленное	31 (57,4%)	7 (24%)	19 (54%)
	везикулярное	2 (4%)	-	2 (6%)
	жесткое/ослабленное	9 (16,6%)	20 (69%)	10 (29%)
Хрипы	сухие	6 (11%)	5 (17%)	11 (31,4%)
	влажные	40 (74%)	5 (17%)	6 (17,1%)
	сухие/влажные	8 (15%)	19 (66%)	18 (51,5%)
Лихорадка	отсутствует	-	21 (72%)	10 (28,5%)
	38°C и менее	11 (20%)	6 (21%)	22 (63%)
	38°C и более	43 (80%)	2 (7%)	3 (8,5%)
Уровень лейкоцитов	менее 4×10^9	-	7 (24%)	7 (20%)
	от $4-10 \times 10^9$	11 (20%)	17 (59%)	26 (74%)
	10×10^9 и более	43 (80%)	5 (17%)	2 (6%)
Частота дыхания	20 в мин.	11 (20%)	-	-
	более 20 в мин.	43 (80%)	7 (24%)	3 (9%)
	ИВЛ	-	22 (76%)	32 (91%)

**Особенности НП в Благовещенской городской
клинической больнице**

БГКБ является многопрофильным стационаром (705 коек), включающим 7 терапевтических отделений, в т.ч. первичное сосудистое отделение кардиологического и неврологического профиля, 7 хирургических отделений, ОРИТ.

Ретроспективно изучено 70 случаев заболевания НП, зарегистрированных в 2015-2017 гг., в том числе 17 (24,2%) РНП и 53 (75,8%) ПНП. Установлено, что НП развивались преимущественно у пациентов терапевтических отделений – 54 случая из 70 (77,1%). Наи-

большее количество больных НП получали лечение в отделении пульмонологии – 21 (30%), среди них больные с НП, развившейся в период лечения в данном лечебном учреждении, а также переведенные из других медицинских учреждений г. Благовещенска (наркологического отделения психоневрологического диспансера – 10, областного кожно-венерологического диспансера – 2, областного онкологического диспансера – 4). Чаще НП регистрировали также в отделениях плановой и экстренной неврологии, плановой и экстренной кардиологии, травматологии, общей хирургии, терапии с койками эндокринологии, паллиативной помощи (табл. 6).

Таблица 5

Особенности микробиологического пейзажа АОКБ

Возбудитель		Общее число образцов (n=399)				% от общего числа больных		p; χ^2	
		Специализированные отделения n=118 (100%)		Реанимационные отделения n=281 (100%)					
		РНП	ПНП	РНП	ПНП	РНП	ПНП	РНП	ПНП
<i>Staphylococcus aureus</i>	Всего	3 (2,5%)	5 (4,2%)	10 (3,5%)	10 (3,5%)	3,2	3,8	0,7; 0,1	0,4; 0,6
	Моноинфекция	1 (0,8%)	1 (0,8%)	7 (2,5%)	1 (0,3%)	2,0	0,5		
	Микробная ассоциация	2 (1,7%)	4 (3,4%)	3 (1,0%)	9 (3,2%)	1,2	3,3		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Всего	14 (11,8%)	33 (28,3%)	18 (6,4%)	113 (40%)	8,0	36,6	0,01; 5,9	0,03; 4,3
	Моноинфекция	4 (3,4%)	27 (23,3%)	3 (1,0%)	49 (17%)	1,7	19,1		
	Микробная ассоциация	10 (8,4%)	6(5,0%)	15 (5,4%)	64(23%)	6,3	17,5		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Всего	1 (0,8%)	10 (8,4%)	18 (6,4%)	56 (20%)	4,8	16,5	0,008; 7,1	0,01; 4,1
	Моноинфекция	-	1 (0,8%)	4 (1,4%)	12 (4,0%)	1,0	3,3		
	Микробная ассоциация	1 (0,8%)	9 (7,6%)	14 (5,0%)	44 (16%)	3,8	13,2		
<i>Acinetobacter</i>	Всего	-	3 (2,5%)	2 (0,7%)	5 (1,7%)	0,5	2,0	-	0,7; 0,09
	Моноинфекция	-	1 (0,8%)	1 (0,35%)	2 (0,7%)	0,2	0,8		
	Микробная ассоциация	-	2 (1,7%)	1 (0,35%)	3 (1,0%)	0,3	1,2		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Всего	43 (36,4%)	6 (5,1%)	22 (7,8%)	7 (2,5%)	16,3	3,3	0,01; 18,9	0,6; 0,1
	Моноинфекция	20 (17%)	2 (1,7%)	17(6,0%)	2 (0,7%)	9,3	1,0		
	Микробная ассоциация	23 (19,4%)	4 (3,4%)	5 (1,8%)	5 (1,8%)	7,0	2,3		
Микрофлора не выявлена		-	-	-	20 (7,5%)	-	5,0	-	-

При анализе локализации процесса установлено, что наиболее часто происходило поражение нижней доли правого легкого – 23 случая, у 20 больных было двустороннее поражение, локализация процесса в нижней доле левого легкого выявлена у 15 человек, в средней доле правого легкого – у 8 больных, в верхней доле левого легкого – в 4 случаях.

Установлено, что в многопрофильном стационаре БГКБ НП часто развивалась у больных пожилого возраста (средний возраст – 62 года) с полиморбидным фоном – 55 (78,5%) пациентов. Заболевание чаще характеризовалось среднетяжелым течением – 48 (68,5%)

случаев, сопровождалось развитием осложнений в виде деструктивного процесса в легких – 2 (2,8%) и экссудативного плеврита – 7 (10%) случаев. Возбудителями НП чаще являлись грамотрицательные микроорганизмы, преимущественно в виде микробных ассоциаций – 26 (37,1%). Выявлены *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*. В ОРИТ получали лечение 7 пациентов (10%), проведение ИВЛ требовалось 2 (2,8%) больным. Летальность составила 7 случаев – 10% от общего числа больных, из них лишь 1 случай – атрибутивной летальности.

Таблица 6

Заболеваемость нозокомиальной пневмонией в БГКБ (абс. / % от общего числа больных)

Отделение		Общее число больных (n=70)		
		Всего случаев НП	РНП	ПНП
Неврология		7 (10,0)	2 (2,9)	5 (7,1)
ПСО неврологического профиля		4 (5,7)	-	4 (5,7)
Терапия (с койками эндокринологии)		6 (8,7)	1 (1,4)	5 (7,1)
Паллиативной помощи		4 (5,7)	-	4 (5,7)
Кардиология		7 (10,0)	3 (4,3)	4 (5,7)
ПСО кардиологического профиля		5 (7,1)	2 (2,9)	3 (4,3)
Пульмонология	всего	21 (30,0)	4 (5,7)	17 (24,3)
	первичные	5 (7,1)	1 (1,4)	4 (5,7)
	переведенные из ЛПУ города	16 (22,9)	3 (4,3)	13 (18,5)
Хирургия		4 (5,7)	1 (1,4)	3 (4,3)
Гинекология		1 (1,4)	1 (1,4)	-
Урология		3 (4,3)	1 (1,4)	2 (2,9)
Микрохирургия глаза		1 (1,4)	1 (1,4)	-
Травматология		7 (10,0)	1 (1,4)	6 (8,6)

**Заболеваемость НП в некоторых стационарах
Амурской области**

По результатам проведенного анализа обращает внимание низкая заболеваемость НП в стационарах области. Это связано с тем, что в районных больницах находятся на лечении больные с неосложненным течением заболевания, с непродолжительным сроком пребывания в стационаре. Все больные в тяжелом состоянии, с сопутствующей патологией, полиморбидным фоном, как правило, транспортируются по линии Территориального центра медицины катастроф в стационары г. Благовещенска, или, минуя районные больницы, направляются в Амурскую областную консультативную поликлинику для дальнейшей госпитализации в специализированные отделения АОКБ. Случаи НП регистрировались у больных, которые по тяжести состояния, нестабильности витальных функций оказались нетранспортабельными и получали лечение на месте. По сроку возникновения доминировали поздние НП.

Особенности НП в ГБУЗ АО «Зейская больница». В 2017 г. в этом лечебном учреждении (на 184 койки) зарегистрировано 3 случая заболевания НП (в том числе РНП – 1, ПНП – 2 больных). По результатам анализа историй болезни установлено, что 2 заболевших являлись пациентами терапевтического отделения. Только 1 больной в связи с присоединением пневмонии был переведен из травматологического отделения, где находился на лечении по поводу перелома бедра. Структура основной патологии следующая: сахарный диабет

– 1 случай, восстановительный период ОНМК – 1, деменция – 1, гипертоническая болезнь – 1, перелом бедра – 1 случай. Коморбидность отмечена в 2 случаях. При микробиологическом исследовании мокроты выделен *Streptococcus pneumoniae* – 3 случая. У всех больных пациентов заболевание завершились выздоровлением.

Особенности НП в ГБУЗ АО «Константиновская больница». В 2017 г. в данном лечебном учреждении (на 33 койки) зафиксирован 1 случай РНП. Это пациент терапевтического отделения с рядом сочетанных заболеваний: ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, хронической сердечной недостаточностью, язвенной болезнью желудка, единственной функционирующей почкой. Течение НП с поражением нижней доли правого легкого осложнилось экссудативным плевритом. С помощью бактериологического метода исследования мокроты верифицирован этиологический агент – *Klebsiella pneumoniae*. Результат лечения – выздоровление.

Особенности НП в ГБУЗ АО «Белогорская больница». В 2017 г. в Белогорской больнице (на 281 койку) зарегистрировано 11 больных НП (во все случаях – ПНП). Все заболевшие являлись пациентами психоневрологического интерната, где находились по поводу таких заболеваний, как болезнь Дауна, ДЦП, деменция сосудистого и старческого генеза, умственная отсталость, дебильность, шизофрения, эпилепсия, органическое расстройство личности. В связи с присоединением НП больные переводились из интерната в терапевтическое отделение Белогорской боль-

ницы. У 8 пациентов был полиморбидный фон. Структура основной патологии: хронический бронхит и ХОБЛ – 4 случая, гипертоническая болезнь – 4, ИБС – 2, сахарный диабет – 1, ожирение – 1, миокардиодистрофия – 1, железодефицитная анемия – 1, желчекаменная болезнь – 1 случай. В структуре причинных возбудителей: *Staphylococcus aureus* в моноинфекции – 6 случаев, *Streptococcus pneumoniae* моноинфекция – 3 случая, микробные ассоциации: *Staphylococcus aureus*+*Klebsiella pneumoniae* – 2 случая. Исходом заболевания в 10 случаях было выздоровление, 1 пациент умер.

Выводы

1. Большая заболеваемость НП в стационарах областного центра по сравнению с районными больницами обусловлена особенностями Амурской области, где на большой территории отмечается низкая плотность населения, и медицинская помощь пациентам с тяжелой соматической патологией оказывается преимущественно в больницах областного центра.

2. НП чаще развиваются у пожилых пациентов с полиморбидным фоном (72%), имеющих факторы риска присоединения нозокомиальной инфекции (97,4%). Основными этиологическими факторами развития НП являлись грамотрицательные бактерии (59,8%) с пре-

обладанием микробных ассоциаций (58,5%).

3. В большинстве случаев НП были зарегистрированы в тех отделениях хирургического и терапевтического профиля, где находились пациенты с тяжелой соматической патологией, которым проводились серьезные инвазивные методы лечения или иммуносупрессивная терапия, находившиеся на постельном режиме или ИВЛ вследствие основного заболевания, или у пациентов с различными вариантами нарушения сознания.

4. В специализированных отделениях АОКБ причинными микробными агентами при РНП являлись: *Streptococcus pneumoniae* (36,4%), *Klebsiella pneumoniae* (11,8%), *Staphylococcus aureus* (2,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (0,8%); при ПНП – *Klebsiella pneumoniae* (28,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,4%), *Streptococcus pneumoniae* (5,1%), *Staphylococcus aureus* (4,2%), *Acinetobacter* (2,5%).

5. В отделениях реанимации АОКБ причинными микробными агентами при РНП диагностированы: *Streptococcus pneumoniae* (7,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,4%), *Klebsiella pneumoniae* (6,4%), *Staphylococcus aureus* (3,5%), *Acinetobacter* (0,7%); при ПНП – *Klebsiella pneumoniae* (40%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Staphylococcus aureus* (3,5%), *Streptococcus pneumoniae* (2,5%), *Acinetobacter* (1,7%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б., Синикин В.А. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами // Consilium medicum. 2017. Т.19, №3. С.73–78.
2. Белобородов В.Б., Синикин В.А. Современная антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии // Медицинский совет. 2017. №18. С.70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-70-76>
3. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза. М.: РАМН, 2003. 287 с.
4. Коржова Н.В. Фармакоэкономический анализ эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии // Бюллетень физиологии патологии дыхания. 2016. Вып.62. С.28–34. doi: 10.12737/23247
5. Ландышев Ю.С., Филиппова И.С., Войцеховский В.В., Есенин В.В., Скрипкина Н.С., Есенина Т.В., Косова Е.М., Городович С.Н. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. №4. С.51–54.
6. Ложкин В.В. Оптимизация антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких: дис. ... канд. мед. наук. Киев, 2010.
7. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых (национальные рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т.11, №2. С.100–142.
8. Чучалин, А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т.25, №2. С.133–142. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>
9. Шайхразиева Н.Д. Эпидемиологический мониторинг внутрибольничных инфекций в хирургическом стационаре // Казанский медицинский журнал. 2007. Т.88, №1. С.87–88.
10. Яковлев С.В., Ромашов О.М., Проценко Д.Н. Значение цефепима в лечении госпитальной пневмонии // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т.48, №7. С.3–4.
11. Garnacho-Montero J., Garcia-Garmendia J.L., Barrero-Almodovar A., Jimenez-Jimenez F.J., Perez-Paredes C., Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis // Crit. Care Med. 2003. Vol.31, №12. P.2742–2751.
12. Nicek S.T., Isakow W., Ahannon W., Kollef M.H. Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecoginalfa (activated) // Pharmacotherapy. 2005. Vol.25, №1. P.26–34.
13. Vidal A., Santos L. Comorbidities impact on the prognosis of severe community acquired pneumoniae // Porto Biomedical Journal. 2017. Vol.2, №6. P.265–272. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.04.009>

REFERENCES

1. Beloborodov V.B., Sinikin V.A. Nosocomial pneumonia associated with artificial ventilation of the lungs: antibacterial therapy with short courses. *Consilium medicum* 2017; 19(3):73–78 (in Russian).
2. Beloborodov V.B., Sinikin V.A. Modern antibacterial therapy in hospital-acquired pneumonia. *Meditinskiy Sovet* 2017; 18:70–76 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-70-76>
3. Domnikova N.P., Sidorova L.D., Nepomnyashchikh G.I. Nosocomial pneumonia: pathomorphogenesis, features of clinics and therapy, criteria of prognosis. Moscow: RAMS; 2003 (in Russian).
4. Korzhova N.V. Pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of antibiotic therapy of nosocomial pneumoniae. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 62:28–34 (in Russian). doi: 10.12737/23247
5. Landyshev Yu.S., Filippova I.S., Voitsekhovskiy V.V., Yesenin V.V., Skripkina N.S., Yesenina T.V., Kosova E.M., Gorodovich S.N. Epidemiological analysis of chronic lymphocyte leukemia in the Amur region. *Dal'nevostochnyy meditsinsky zhurnal* 2006; 4:51–54 (in Russian).
6. Lozhkin V.V. Optimization of antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in patients of mechanical ventilation: abstract of PhD thesis. Kiev; 2010 (in Russian).
7. Chuchalin A.G., Gel'fand B.R. Nosocomial pneumonia in adults: national guidelines. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2009; 11(2):100–142 (in Russian).
8. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21th century. *Russian Pulmonology* 2015; 25(2):133–142 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>
9. Shaikhrazieva N.D. Epidemiological monitoring of nosocomial infections in a surgical hospital. *Kazan Medical Journal* 2007; 88(1):87–88 (in Russian).
10. Yakovlev S.V., Romashov OM, Protsenko D.N. The role of Cefepime in the treatment of hospital-acquired pneumoniae. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2003; 48(7):3–4 (in Russian).
11. Garnacho-Montero J., Garcia-Garmendia J.L., Barrero-Almodovar A., Jimenez-Jimenez F.J., Perez-Paredes C., Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit. Care Med.* 2003; 31(12):2742–2751.
12. Nicek S.T., Isakow W., Ahannon W., Kollef M.H. Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecoginalfa (activated). *Pharmacotherapy* 2005; 25(1):26–34..
13. Vidal A., Santos L. Comorbidities impact on the prognosis of severe community acquired pneumoniae. *Porto Bio-medical Journal.* 2017; 2(6):265–272. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.04.009>

Информация об авторах:

Наталья Владимировна Коржова, врач пульмонологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natasha.korzova@yandex.ru

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Анна Васильевна Лысенко, канд. мед. наук, врач терапевт, Медицинский центр «Главврач»; e-mail: doctor.lav@mail.ru

Author information:

Natalia V. Korzhova, MD, Pulmonologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natasha.korzova@yandex.ru

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Anna V. Lysenko, MD, PhD (Med.), Pulmonologist, Medical Center "Glavvrach"; e-mail: doctor.lav@mail.ru

Поступила 26.07.2019
Принята к печати 23.08.2019

Received July 26, 2019
Accepted August 23, 2019

УДК 616.248:575.174.015.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-27-33

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *TRPA1* НА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ФОРМИРОВАНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О.О.Котова, Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, Е.Г.Шелудько

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Результаты исследований, проводимых в последние годы в области изучения функциональной роли и структурных особенностей каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP), все больше свидетельствуют об их вовлеченности в патогенез различных заболеваний респираторного тракта, таких как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких. В частности, *TRPA1* неоднократно становился предметом изучения при БА и астма-ассоциированных феноменах в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*. Важно отметить, что некоторые исследователи обнаружили существенное влияние определенных генетических особенностей данного канала на формирование различных патологических состояний в организме человека. Цель. Изучить возможную взаимосвязь полиморфизмов гена *TRPA1* с предрасположенностью к формированию БА среди взрослых лиц. **Материалы и методы.** В исследование было включено 512 человек, среди которых 427 больных БА и 85 человек с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ). Методом LATE-ПЦР было генотипировано 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TRPA1*. **Результаты.** В результате проведенного ассоциативного анализа установлена взаимосвязь ОНП rs6996723 с БА у взрослых. Генотипы *CC* и *CT* преобладали у пациентов, страдающих БА, в то время как гомозиготный генотип *TT*, напротив, чаще отмечался в контрольной группе по сравнению с астматиками. Различия в частотах генотипов были значимы в следующих генетических моделях: мультипликативной (ОШ 1,68 95% ДИ [1,13–2,49], $p=0,01$), общей ($p=0,004$), аддитивной ($p=0,01$) и доминантной (ОШ 4,10 95% ДИ [1,67–10,06], $p=0,001$). **Заключение.** Таким образом, можно сказать, что наличие аллеля *C* в генотипе по ОНП rs6996723 предрасполагает к более высокому риску развития БА среди лиц старше 18 лет. С учетом дополнительной верификации результатов, данные о наличии определенного аллельного варианта rs6996723 могут быть использованы для индивидуального прогнозирования риска развития БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетический полиморфизм, *TRPA1*.

EFFECT OF *TRPA1* GENE POLYMORPHISMS ON PREDISPOSITION TO THE FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA

O.O.Kotova, D.A.Gassan, D.E.Naumov, E.G.Sheludko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The results of studies conducted in recent years in the area of the functional role and structural features of transient receptor potential (TRP) channels increasingly indicate their involvement in the pathogenesis of various diseases of the respiratory tract, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In particular, *TRPA1* has repeatedly been studied in asthma and asthma-associated phenomena *in vivo* and *in vitro*. It is important to note that some researchers have found a significant effect of certain genetic features of this channel on the formation of various pathological conditions in humans. **Aim.** The purpose of this study was to examine the possible relationship of *TRPA1* polymorphisms with a predisposition to the formation of asthma in adults. **Materials and methods.** A total of 512 subjects were included in the study, among them 427 patients with asthma and 85 people with chronic non-obstructive bronchitis.

Контактная информация

Олеся Олеговна Котова, аспирант, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olesya O. Kotova, Postgraduate student, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Для цитирования:

Котова О.О., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Шелудько Е.Г. Влияние полиморфизмов гена *TRPA1* на предрасположенность к формированию бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.27–33. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-27-33

For citation:

Kotova O.O., Gassan D.A., Naumov D.E., Sheludko E.G. Effect of *TRPA1* gene polymorphisms on predisposition to the formation of bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:27–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-27-33

Eight single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *TRPA1* gene were genotyped by LATE-PCR method. **Results.** As a result of the associative analysis, the relationship of SNPs rs6996723 with asthma in adults was established. *CC* and *CT* genotypes prevailed in patients with asthma, while homozygous *TT* genotype, on the contrary, was more frequently observed in the control group as compared with asthmatics. The differences in the frequencies of genotypes were significant in the following genetic models: multiplicative (OR 1.68 95% CI [1.13-2.49], $p=0.01$), general ($p=0.004$), additive ($p=0.01$) and dominant (OR 4.10 95%CI [1.67-10.06], $p=0.001$). **Conclusion.** Thus, it can be concluded that the presence of C allele for rs6996723 predisposes to a higher risk of asthma development among persons aged over 18 years. In case of additional verification of the results, the data on the presence of a specific allelic variant of rs6996723 SNP can be used to individually predict the risk of asthma development.

Key words: asthma, genetic polymorphism, *TRPA1*.

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний дыхательной системы, имеющим большую социальную и экономическую значимость. По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность БА в мире растет с каждым годом, и на данный момент превышает 230 млн случаев [12].

Непрерывный поиск новых этиологических факторов и патогенетических механизмов во многом объясняется гетерогенностью природы заболевания и возникающей вследствие этого недостаточной эффективностью препаратов базисной терапии.

Установлено, что растущая заболеваемость БА напрямую связана с неблагоприятной экологической ситуацией, в частности – с увеличением концентрации аэрополлютантов. Другим неблагоприятным этиологическим фактором признается курение. Многочисленные химические соединения, содержащиеся в табачном дыме, оказывают патогенный эффект на респираторный тракт, вызывая воспаление, гиперсекрецию и ремоделирование, тем самым приводя к прогрессирующему снижению функции внешнего дыхания. Немаловажной является роль климатических факторов, прежде всего, низкой температуры. Известно, что длительное вдыхание холодного воздуха может провоцировать появление астма-подобных симптомов даже у здоровых лиц. Таким образом, понимание различных механизмов рецепции, а также соответствующих сигнальных каскадов и их функциональной значимости при БА представляет несомненную актуальность.

В последнее время все большее внимание уделяется структурной и функциональной характеристике TRP-каналов и изучению их роли в формировании различных патологических состояний, в том числе БА и других респираторных заболеваний. В этом отношении, среди наиболее перспективных представителей TRP семейства можно выделить катионные каналы TRPM8, TRPV(1,2,4) и TRPA1. Последние неоднократно становились объектом изучения в экспериментальных моделях БА и исследованиях *in vitro*.

TRPA1 был впервые клонирован из фибробластов легких плода человека в 1999 году, а затем обнаружен в первичных сенсорных нейронах [2]. Этот ген состоит из 27 экзонов и имеет размер 55701 пар нуклеотидов [6].

TRPA1 экспрессируется преимущественно на нерв-

ных окончаниях С-типа, которые иннервируют различные органы, включая респираторный тракт, кожу и органы желудочно-кишечного тракта, где способствует восприятию боли, индуцированной химическими стимулами, и, возможно, холодовых и механических раздражителей [1, 4, 8].

Каналы TRPA1 способны активироваться множеством экзогенных химических соединений-ирритантов, обычно вызывающих раздражение и боль. Среди них, естественные химические соединения – аллилизотиоцианат, циннамальдегид и аллицин (острые компоненты горчицы, корицы и чеснока). Также была показана активация TRPA1 большим числом аэрополлютантов, включая изоцианаты, тяжелые металлы, выбрасываемые в атмосферу при производстве полимеров, удобрений, пестицидов и других продуктов. Кроме этого, TRPA1 является мишенью для эндогенных воспалительных медиаторов. Активные формы кислорода, образующиеся в клетках при повреждении, вызывают перекисное окисление липидов с образованием 4-гидроксинафенала и 4-оксонафенала, которые способны непосредственным образом активировать TRPA1 [11]. Дополнительно была установлена активация TRPA1 при воздействии перекиси водорода [7] и в ходе нитрозативного стресса, под действием активных форм азота и нитратов жирных кислот [10].

TRPA1 может играть ключевую роль в патогенезе БА. Помимо нервных окончаний, в респираторном тракте его экспрессия была обнаружена в эпителии мелких дыхательных путей, альвеолярном эпителии, гладкомышечных клетках и фибробластах легких [5]. К настоящему времени функциональная значимость TRPA1, локализованных вне нервной системы, остается относительно неизученной – не исследованы сигнальные механизмы и эффекты активации рецептора, отсутствуют данные об особенностях экспрессии канала при обструктивной патологии легких *in vivo* у человека, а также информация о возможном влиянии генетических вариаций *TRPA1* на развитие и течение БА. Исследование, проведенное в области изучения влияния однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TRPA1* на развитие БА у детей европеоидной расы, установило 6 значимых ассоциаций ($p<0,005$) среди 31 проанализированного полиморфного варианта [3]. Среди взрослого населения ОНП TRPA1 рассматривались только на предмет взаимосвязей с наличием или отсутствием кашля среди больных БА и здоровых

людей, при этом каких-либо ассоциаций обнаружено не было [9].

Целью настоящего исследования было оценить влияние ОНП гена *TRPA1* на предрасположенность к формированию БА.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 512 человек, среди них 427 больных БА различной степени тяжести (легкая – 35%, среднетяжелая – 52% и тяжелая – 13%), с преимущественно неконтролируемым течением. В контрольную группу были включены лица с хроническим необструктивным бронхитом в количестве 85 человек. Средний возраст пациентов составил 37,6±0,54 лет, большую часть (62%) обследованных составили лица женского пола. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации «Этиче-

ские принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Работа была одобрена локальным Комитетом по биомедицинской этике. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для генотипирования было отобрано 8 ОНП гена *TRPA1*. Отбор полиморфных вариантов осуществляли на основании сведений из литературных источников, а также с учетом прогнозирования функциональной значимости сайтов *in silico* использованием аннотаций базы *RegulomeDB*. Перечень кандидатных ОНП *TRPA1* представлен в таблице 1.

Таблица 1

Список генотипированных ОНП гена *TRPA1*

Полиморфизм (идентификатор базы NCBI)	Участок расположения в гене
rs959974	Инtron
rs6996723	3'-нетранслируемый регион
rs7819749	Экзон (Lys186Asn)
rs3735945	Инtron
rs959976	Экзон (His1018Arg)
rs4738202	Инtron
rs7010969	Инtron
rs920829	Экзон (Glu179Lys)

Для проведения эксперимента производили выделение ДНК из периферической крови обследуемых пациентов с использованием коммерческих наборов «ДНК-Экстрен-1» («Синтол», Россия). Все полиморфизмы были генотипированы методом Linear-After-The-Exponential ПЦР (LATE-ПЦР) с анализом плавления зондов типа «molecular beacon» (молекулярные маяки). Список олигонуклеотидных последовательностей представлен в таблице 2. Амплификацию выполняли на аппарате ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Для постановки LATE-ПЦР использовали коммерческие наборы реагентов для проведения ПЦР-РВ («Синтол», Россия). Генотипирование проводили в реакционной смеси, содержащей 1X ПЦР-Буфер, MgCl₂ 2,5 mM, dNTP 0,25 mM, SynTaq ДНК-полимеразу – 1 ЕД, избыточный праймер и олигонуклеотидный зонд в конечных концентрациях 0,5 мкМ, лимитирующий праймер – 0,02 мкМ, ДНК матрицу – 100 нг, воду до 25 мкл. Программа амплификации

включала следующие режимы: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин; 25 циклов – денатурация 92°C/1 сек, объединенная стадия отжига и элонгации при температуре, указанной в таблице 2/15 сек, 45 циклов – денатурация 92°C/1 сек, объединенная стадия отжига и элонгации при температуре, указанной в таблице 2/15 сек; финальная элонгация – 72°C/1 мин. Программа плавления: денатурация – 95°C/1 мин, гибридизация – 30°C/1 мин, плавление зонда с градиентным повышением температуры от 30 до 70°C с шагом 0,5°C/12 сек. Детекция генотипов осуществлялась путем анализа графиков, отражающих зависимость изменения уровня флуоресценции от температуры (-dF/dT). Пики кривых плавления соответствовали отдельным аллельным вариантам гена (рис. 1). Статистический анализ производился с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., 2011).

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в результате генотипирования частоты

генотипов приближенно соответствовали ожидаемым и находились в равновесии Харди-Вайнберга (табл. 3).

При ассоциативном анализе генотипированных полиморфизмов гена *TRPA1*, с наличием БА была установлена взаимосвязь лишь для одного ОНП rs6996723, находящегося в 3'-нетранслируемой области гена. При этом генотипы *CC* и *CT* преобладали у пациентов,

страдающих астмой, в то время как гомозиготный генотип *TT* напротив, чаще отмечался в контрольной группе. Различия в частотах генотипов были значимы в мультипликативной (ОШ 1,68 95% ДИ [1,13-2,49], $p=0,01$), общей ($p=0,004$), аддитивной ($p=0,01$) и доминантной (ОШ 4,10 95% ДИ [1,67-10,06], $p=0,001$) моделях наследования (рис. 2).

Таблица 2

Список праймеров и зондов для ОНП гена *TRPA1*

Полиморфизм (RefSNP)	Тип олигонуклеотида	Последовательность олигонуклеотида	T_a^* , °C
rs959974	FWD лимитирующий	5'-AACATATTTGCCACTATTCACCAATCAGTT-3'	63/59
	REV избыточный	5'-TTACTCCAGGGATCTTCAG-3'	
	Зонд	5'-FAM-CCGGGCCTTCCAATCATAACCGG-BHQ1-3'	
rs6996723	FWD лимитирующий	5'-AATCACTATACAGAAGCAATATCC-3'	62/57
	REV избыточный	5'-TTCTTGGCACTCAGTGAATGTTGACT-3'	
	Зонд	5'-FAM-CCTCCCCCTTGTCTTTATGGAGG-BHQ1-3'	
rs7819749	FWD лимитирующий	5'-GCGATTTGGGGTTTAACTGGTGTCTAT-3'	63/61
	REV избыточный	5'-GCAGCTTGGTGAATAGGGA-3'	
	Зонд	5'-FAM-CTTGCTTAACAAAGGAGCAAG-BHQ1-3'	
rs3735945	FWD лимитирующий	5'-TCCCAAGTTTCAATCTATGTAA-3'	65/59
	REV избыточный	5'-TGGCTGAACATATCATCTTCTGAGGGTAG-3'	
	Зонд	5'-FAM-CCGGAGTCTTTGTTGTATCTATATCCGG-BHQ1-3'	
rs959976	FWD лимитирующий	5'-TAGCAGATTGTGGGTTCCCTGAGGGCATA-3'	66/60
	REV избыточный	5'-AGATTTATCAGCATTTGGTATTTCTTG-3'	
	Зонд	5'-FAM-CGCGTTTTTTTATCCGACAGCATACGCG-BHQ1-3'	
rs4738202	FWD лимитирующий	5'-GCCTACTTAGCACACCAG-3'	63/60
	REV избыточный	5'-TTCCAATCGCTCTGTGTCTCTGTATAATA-3'	
	Зонд	5'-FAM-CCGGTCATAGAACATAGAATCCGG-BHQ1-3'	
rs7010969	FWD лимитирующий	5'-CAGAAAACATGGCTATATGGTTCCAAGTA-3'	62/59
	REV избыточный	5'-ATTCTAAAATAGACATGGCTGT-3'	
	Зонд	5'-FAM-CGCAATTTACAAGGCTTATGCG-BHQ1-3'	
rs920829	FWD лимитирующий	5'-TGAATAAAAGATAAACAGACATGGTCCCT-3'	60/58
	REV избыточный	5'-AGAAAGCAGACAGATATGACA-3'	
	Зонд	5'-FAM-CTGGCACCACAAATAATAGCGAGCCAG-BHQ1-3'	

Примечание: T_a^* – температура отжига-элонгации в первом/втором блоках ПЦР; FWD – праймер прямой; REV – праймер обратный; FAM – флуоресцеин, флуоресцентный краситель; BHQ1 – Black Hole Quencher-1, гаситель флуоресценции.

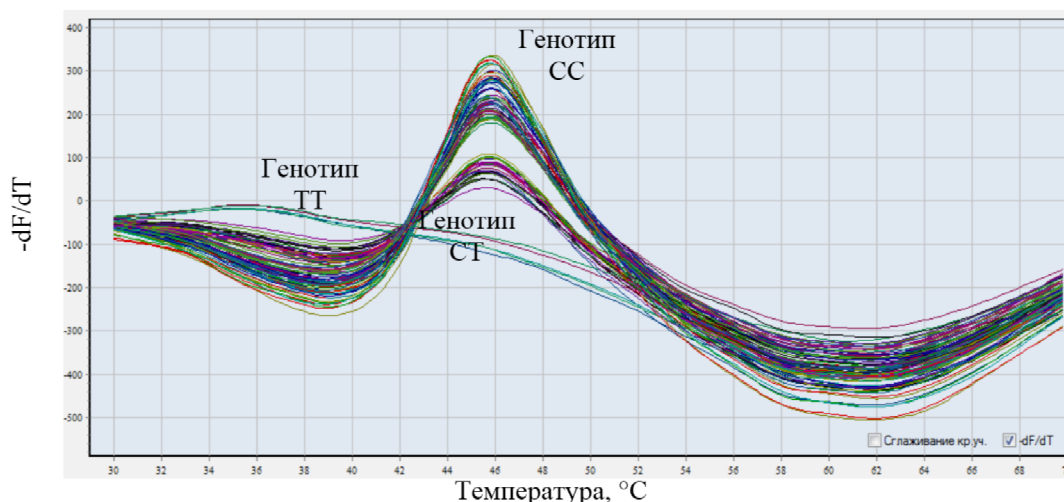


Рис. 1. График кривых плавления полиморфизма rs6996723 гена *TRPA1*.

Таблица 3

Частоты генотипов исследованных ОНП гена *TRPA1*

Полиморфизм (идентификатор базы NCBI)	Частота генотипов	Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга
rs959974	GG – 0,25, GT – 0,48, TT – 0,27	$p > 0,05$
rs6996723	CC – 0,70, CT – 0,26, TT – 0,04	$p > 0,05$
rs7819749	GG – 0,39, GT – 0,50, TT – 0,11	$p > 0,05$
rs3735945	CC – 0,79, CT – 0,19, TT – 0,02	$p > 0,05$
rs959976	CC – 0,04, CT – 0,28, TT – 0,68	$p > 0,05$
rs4738202	AA – 0,08, AG – 0,44, GG – 0,48,	$p > 0,05$
rs7010969	AA – 0,11, AC – 0,51, CC – 0,38,	$p > 0,05$
rs920829	AA – 0,02, AG – 0,19, GG – 0,78,	$p > 0,05$

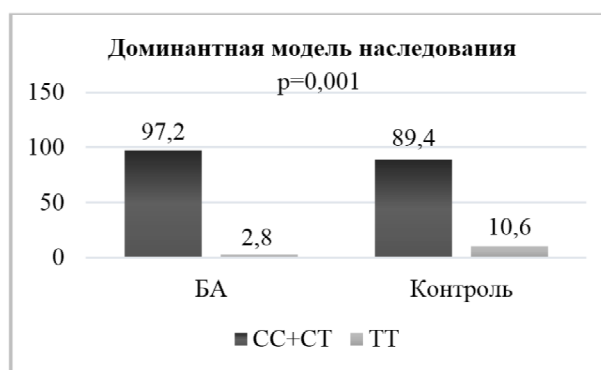
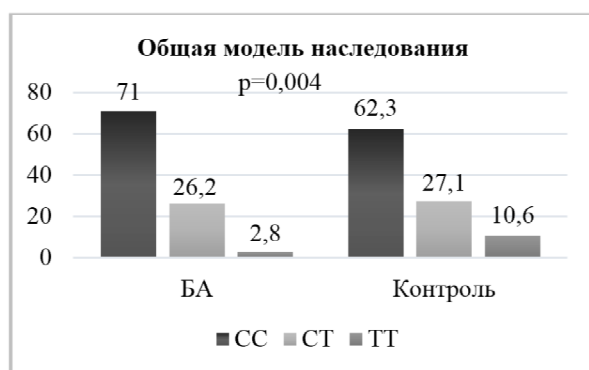


Рис. 2. Распределение частот генотипов полиморфизма rs6996723 гена *TRPA1* среди больных БА и ХНБ (контрольная группа) в общей и доминантной генетических моделях.

При статистическом анализе с помощью логистической регрессионной модели нами установлено, что такие кофакторы как пол, возраст и стаж курения не оказывали влияния на эффект полиморфизма rs6996723 гена *TRPA1* (скорректированное ОШ 2,0 95% ДИ [1,24-3,32], $p = 0,004$).

При анализе ассоциаций исследуемых нами поли-

морфизмов с параметрами функции внешнего дыхания, а также гиперреактивностью дыхательных путей в ответ на ингаляцию бронхолитика фенотерола, каких-либо значимых закономерностей выявлено не было.

Интересным является тот факт, что полиморфизмы rs959974, rs7010969, rs3735945, rs920829, rs4738202

гена *TRPA1*, участвующие в развитии БА у детей европеоидной расы, по данным одного из крупных исследований [3], оказались не вовлечены в процесс формирования предрасположенности к БА среди взрослого населения. Данные результаты могут свидетельствовать о различиях этиологии и патогенеза БА, возникающей в раннем детском возрасте и в более позднем взрослом состоянии. Этот аспект требует дальнейшего изучения с проведением дополнительных исследований на выборках большей численности, включающих лиц разных возрастных категорий.

Известно, что рецепторы *TRPA1* способны активироваться различными химическими соединениями, в том числе аэрополлютантами, компонентами табачного дыма, а также эндогенными лигандами воспаления, например, перекисью водорода. Данный факт представляет интерес в аспекте возможной взаимосвязи генетических полиморфизмов *TRPA1* с уровнем воспаления и их влияния на экспрессию *TRPA1* в ниж-

них дыхательных путях у больных БА. Уточнение приведенных гипотез позволит рассматривать катионный канал в качестве терапевтической мишени и использовать данные о молекулярно-генетических особенностях *TRPA1* для персонализированного подхода в лечении и прогнозировании БА.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что наличие аллеля С в генотипе по ОНП rs6996723 предрасполагает к более высокому риску развития БА среди лиц старше 18 лет. С учетом дополнительной верификации результатов, данные о наличии определенного аллельного варианта полиморфизма rs6996723 могут быть использованы для индивидуального прогнозирования риска развития БА.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-315-00214).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bautista D.M., Pellegrino M., Tsunozaki M. TRPA1: A gatekeeper for inflammation. // *Annu. Rev. Physiol.* 2013. Vol.75. P.181–200. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183811
2. Benemei, S., Fusi, C., Trevisan, G., Geppetti, P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171, №10. P.2552–2567. doi: 10.1111/bph.12512
3. Gallo V., Dijk F.N., Holloway J.W., Ring S.M., Koppelman G.H., Postma D.S., Strachan D.P., Granell R., de Jongste J.C., Jaddoe V.W., den Dekker H.T., Duijts L., Henderson A.J., Shaheen S.O. TRPA1 gene polymorphisms and childhood asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. Vol.28, №2. P.191–198. doi: 10.1111/pai.12673
4. Julius D. TRP channels and pain // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2013. Vol.29. P.355–384. doi: 10.1146/annurev-cell-bio-101011-155833.
5. Nassini R., Pedretti P., Moretto N., Fusi C., Carnini C., Facchinetti F., Viscomi A.R., Pisano A.R., Stokesberry S., Brunmark C., Svitacheva N., McGarvey L., Patacchini R., Damholt A.B., Geppetti P., Materazzi S. Transient receptor potential ankyrin 1 channel localized to non-neuronal airway cells promotes non-neurogenic inflammation // *PLoS One.* 2012. Vol.7, №8. P.e42454. doi: 10.1371/journal.pone.0042454
6. Nilius B., Appendino G., Owsianik G. The transient receptor potential channel TRPA1: from gene to pathophysiology // *Pflüg. Arch.* 2012. Vol.464, №5. P.425–458. doi: 10.1007/s00424-012-1158-z
7. Sawada Y., Hosokawa H., Matsumura K., Kobayashi S. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by hydrogen peroxide // *Eur. J. Neurosci.* 2008. Vol. 27, №5. P.1131–1142. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06093.x
8. Schulze A., Hartung P., Schaefer M., Hill K. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel activation by the thienopyridine-type drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel // *Cell Calcium.* 2014. Vol.55, №4. P.200–207. doi: 10.1016/j.ceca.2014.02.014
9. Smit L.A., Kogevinas M., Antó J.M., Bouzigon E., González J.R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A.E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M.A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults // *Respir. Res.* 2012. Vol.13, №1. P.26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26
10. Taylor-Clark T.E., Ghatta S., Bettner W., Undem B.J. Nitrooleic Acid, an Endogenous Product of nitrative stress, activates nociceptive sensory nerves via the direct activation of TRPA1 // *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol.75, №4. P.820–829. doi: 10.1124/mol.108.054445
11. Trevisani M., Siemens J., Materazzi S., Bautista D.M., Nassini R., Campi B., Imamachi N., André E., Patacchini R., Cottrell G.S., Gatti R., Basbaum A.I., Bunnnett N.W., Julius D., Geppetti P. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol.104, №33. P.13519–13524. doi: 10.1073/pnas.0705923104
12. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. [March 21, 2019]. URL: <https://www.who.int/respiratory/ru/>

REFERENCES

1. Bautista D.M., Pellegrino M., Tsunozaki M. TRPA1: A gatekeeper for inflammation. *Annu. Rev. Physiol.* 2013;

75:181–200. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183811

2. Benemei S., Fusi C., Trevisan G., Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10):2552–2567. doi: 10.1111/bph.12512

3. Gallo V., Dijk F.N., Holloway J.W., Ring S.M., Koppelman G.H., Postma D.S., Strachan D.P., Granell R., de Jongste J.C., Jaddoe V.W., den Dekker H.T., Duijts L., Henderson A.J., Shaheen S.O. TRPA1 gene polymorphisms and childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; 28(2):191–198. doi: 10.1111/pai.12673

4. Julius D. TRP channels and pain. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2013; 29:355–84. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155833

5. Nassini R., Pedretti P., Moretto N., Fusi C., Carnini C., Facchinetti F., Viscomi A.R., Pisano A.R., Stokesberry S., Brunmark C., Svitacheva N., McGarvey L., Patacchini R., Damholt A.B., Geppetti P., Materazzi S. Transient receptor potential ankyrin 1 channel localized to non-neuronal airway cells promotes non-neurogenic inflammation. *PLoS One* 2012; 7(8):e42454. doi: 10.1371/journal.pone.0042454

6. Nilius B., Appendino G., Owsianik G. The transient receptor potential channel TRPA1: from gene to pathophysiology. *Pflug. Arch.* 2012; 464(5):425–58. doi: 10.1007/s00424-012-1158-z

7. Sawada Y., Hosokawa H., Matsumura K., Kobayashi S. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by hydrogen peroxide. *Eur. J. Neurosci.* 2008; 27(5):1131–1142. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06093.x

8. Schulze A., Hartung P., Schaefer M., Hill K. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel activation by the thienopyridine-type drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel. *Cell Calcium* 2014; 55(4):200–207. doi: 10.1016/j.ceca.2014.02.014

9. Smit L.A., Kogevinas M., Antó J.M., Bouzigon E., González J.R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A.E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M.A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir. Res.* 2012; 13(1):26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26

10. Taylor-Clark T.E., Ghatta S., Bettner W., Udem B.J. Nitrooleic Acid, an Endogenous Product of nitrate stress, activates nociceptive sensory nerves via the direct activation of TRPA1. *Mol. Pharmacol.* 2009; 75(4):820–829. doi: 10.1124/mol.108.054445

11. Trevisani M., Siemens J., Materazzi S., Bautista D.M., Nassini R., Campi B., Imamachi N., André E., Patacchini R., Cottrell G.S., Gatti R., Basbaum A.I., Bunnett N.W., Julius D., Geppetti P. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104(33):13519–13524. doi: 10.1073/pnas.0705923104

12. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. [March 21, 2019]. Available at: <https://www.who.int/respiratory/en/>

Информация об авторах:

Олеся Олеговна Котова, аспирант, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Дина Анатольевна Гассан, аспирант, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

Елизавета Григорьевна Шелудко, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Author information:

Olesya O. Kotova, MD, Postgraduate Student, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Dina A. Gassan, MD, Postgraduate Student, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Denis E. Naumov, MD, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Elizaveta G. Sheludko, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: liza.sheludko@mail.ru

УДК 616.24-008.4-073.173:612.216.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.И.Савушкина¹, Е.В.Крюков¹, А.В.Черняк^{2,3}, А.А.Зайцев¹, М.Ю.Каменева⁴

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, г. Москва, пл. Госпитальная, 3

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

РЕЗЮМЕ. Введение. Импульсная осциллометрия (ИОМ) – инновационный метод определения общего дыхательного сопротивления, который может быть использован как дополнительный метод исследования функции внешнего дыхания (ФВД). **Цель.** Оценка возможностей ИОМ в диагностике нарушений ФВД у больных бронхиальной астмой (БА) разной степени тяжести. **Материалы и методы.** В исследование были включены 76 пациентов в возрасте от 16 до 79 лет (средний возраст 44 ± 18 лет; 52 (68%) мужчин и 24 (32%) женщин) с БА разной степени тяжести. Параметры ИОМ сравнивались с показателями традиционных функциональных методов: спирометрией, бодиплетизмографией и диффузионным тестом. **Результаты.** У 96% больных БА были выявлены изменения показателей ИОМ, такие как: увеличение общего дыхательного сопротивления (Zrs), фрикционного сопротивления (Rrs), его частотной зависимости (Rrs5-Rrs20), площади реактивного сопротивления (AX) и резонансной частоты (fres), снижение реактивного сопротивления (Xrs). У 12 из 18 пациентов (67%), у которых по данным традиционных методов исследования нарушения механики дыхания установлены не были, выявлены отклонения от нормы параметров Rrs, Xrs, AX, (Rrs5-Rrs20). Изменения большинства показателей ИОМ у больных БА статистически значимо коррелировали со всеми параметрами спирометрии и большинством параметров бодиплетизмографии. **Заключение.** Метод ИОМ может быть полезен в диагностике нарушений механики дыхания у больных БА и может служить дополнением к спирометрическому исследованию, особенно в тех случаях, когда отклонения параметров спирометрии от нормы не зарегистрированы.

Ключевые слова: импульсная осциллометрия, бронхиальная астма, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, функция внешнего дыхания.

THE USE OF IMPULSE OSCILLOMETRY IN PATIENTS WITH ASTHMA

O.I.Savushkina¹, E.V.Kryukov¹, A.V.Cherniak^{2,3}, A.A.Zaytsev¹, M.Yu.Kameneva⁴

¹Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defence, 3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105094, Russian Federation

²Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard,

Контактная информация

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания, Центр функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, Россия, г. Москва, пл. Госпитальная, 3. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defence, 3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105094, Russian Federation. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Для цитирования:

Савушкина О.И., Крюков Е.В., Черняк А.В., Зайцев А.А., Каменева М.Ю. Применение импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 73. С.34–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41

For citation:

Savushkina O.I., Kryukov E.V., Cherniak A.V., Zaytsev A.A., Kameneva M.Yu. The use of impulse oscillometry in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:34–41 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41

Moscow, 115682, Russian Federation

³City Clinical Hospital n.a. D.D.Pletnev of Moscow Department of Health, 32 11th Parkovaya Str., Moscow, 105077,
Russian Federation

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg,
197022, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Impulse oscillometry (IOS) is a novel method of assessing airway resistance. IOS has been introduced as an alternative technique to assess lung function. **Aim.** To evaluate IOS for lung function assessment in patients with various severe degree of asthma. **Materials and methods.** The study included patients (n=76) from 16 to 79 years old (mean age was 44 ± 18 ; 52 (68%) for men and 24 (32%) for women) with asthma of various degree severity. IOS indices were compared with the indices of traditional pulmonary function tests (PFTs) such as spirometry, bodyplethysmography and diffusing capacity of the lung. **Results.** There were revealed the following changes of IOS: increasing of respiratory impedance (Zrs), respiratory resistance (Rrs), friction resistance (Rrs), its frequency dependence (Rrs5-Rrs20), square reactance (AX) and resonant frequency (fres), the decrease in reactance (Xrs) in 96% of patients with asthma. 12 out of 18 patients (67%) with traditional PFTs in normal values had deviations of IOS parameters Rrs, Xrs, AX, (Rrs5-Rrs20). IOS parameters of patients with asthma showed significant correlations with parameters of spirometry and bodyplethysmography. **Conclusion.** IOS can be used for lung function assessment in patients with asthma. IOS may provide objective information in cases in which spirometry was normal.

Key words: impulse oscillometry, asthma, spirometry, bodyplethysmography, diffusing capacity of the lung, lung function.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Известно, что от 1 до 18% населения в разных странах мира страдает БА [8], а общее число пациентов достигает 300 млн. Согласно официальной статистике, в России распространенность астмы составляет 2,2%, однако, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [6], а среди детей и подростков – около 10% [2].

Одной из наиболее важных проблем остается своевременная диагностика заболевания. Например, в исследовании GARD [6] клинические признаки астмы продемонстрировали 25,7% обследованных пациентов. При этом 78,7% отметили, что приступы одышки, свистящего дыхания наблюдались 2 и более раз. Однако из всех респондентов, участвовавших в опросе, только 6,9% сообщили о предыдущем диагнозе БА.

Согласно международным рекомендациям у всех пациентов с подозрением на БА рекомендуется использовать спирометрию в качестве начального исследования для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей (ДП) [8]. Кроме того, всем пациентам с БА рекомендуется выполнять бронхолитический тест для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов. Однако данный метод имеет ряд ограничений, связанных с выполнением форсированных дыхательных маневров, как у взрослых (дети младшего возраста и пожилые пациенты), так и обусловленных клиническим состоянием пациента (первые 4 недели после инфаркта миокарда, боль любой этиологии [11]).

Импульсная осциллометрия (ИОМ) – инновационный метод оценки общего дыхательного сопротивления, который может быть использован как альтернативный метод функциональной оценки внеш-

него дыхания, особенно при БА [7]. Одни из преимуществ ИОМ заключаются в том, что этот метод неинвазивный и не требует физических усилий от пациента, следовательно, может быть выполнен дошкольникам и лицам пожилого и старческого возраста.

В отличие от традиционных методов функционального исследования внешнего дыхания, ИОМ позволяет выявлять дисфункцию периферических отделов ДП, обструкция и воспаление которых является одной из причин БА [7]. J.Schulze et al. [14] в своей работе показали, что отклонения параметров ИОМ могут предшествовать клинической манифестации БА и изменениям параметров спирометрии. Кроме того, есть данные, что ИОМ может быть информативна при дифференциальной диагностике БА, хронического бронхита и эмфиземы легких [16].

Целью настоящего исследования являлась оценка возможностей ИОМ в диагностике функциональных нарушений внешнего дыхания у больных БА разной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 76 пациентов с БА разной степени тяжести в возрасте от 16 до 79 лет (средний возраст 44 ± 18 лет), в том числе 52 (68%) мужчины и 24 (32%) женщины. Курящие составляли 22%, бывшие курильщики – 21%, некурящие – 57%.

В работе использованы как традиционные легочные функциональные методы, такие как спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, так и ИОМ. Исследования проводились на установках Master Screen Body, Master Screen PFT PRO и Master Screen IOS (Viasys Healthcare, Германия). Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований Американского торакального общества (АТО) и Европейского респираторного общества (ЕРО) [10, 12, 17].

ИОМ проводилась на основании рекомендаций H.J.Smith et al. [15]. Диффузионная способность лёгких (ДСЛ) оценивалась для монооксида углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания [10].

В результате исследования проведен анализ:

1) показателей форсированной спирометрии: форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), средней объемной скорости на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅);

2) статических лёгочных объёмов и ёмкостей: жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), ёмкости вдоха (Евд), резервного объема выдоха (Ровд), общей ёмкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ), его доли в общей ёмкости легких (ООЛ/ОЕЛ), внутригрудного объема газа (ВГО);

3) показателей бронхиального сопротивления: общего бронхиального сопротивления ($R_{aw,общ}$), бронхиального сопротивления на выдохе ($R_{aw,выд}$), бронхиального сопротивления на вдохе ($R_{aw,вд}$), бронхиального сопротивления между потоками 0,5 л/с на вдохе и выдохе ($R_{aw,0,5}$), отражающего прежде всего проходимость центральных ДП [1];

4) показателей ДСЛ: диффузионная способность легких (DL_{CO}) и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему (V_a) – K_{CO} .

5) показателей ИОМ:

- дыхательного импеданса (общего дыхательного сопротивления) при частоте осцилляций 5 Гц (Z_{rs5});

- резистивного компонента дыхательного импеданса (фрикционного сопротивления или резистанса) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (R_{rs5} и R_{rs20} , соответственно; в норме каждый из параметров не превышает 150%долж.) [1];

- реактивного компонента дыхательного импеданса (реактивного сопротивления или реактанса) при частоте осцилляций 5 Гц (X_{rs5}), величина которого оценивалась по абсолютной разнице (сдвигу) между его должным и измеренным значениями ($\Delta X_{rs5} = X_{rs5,долж} - X_{rs5}$; в норме менее 0,15 кПа•с/л) [1];

- частотной зависимости R_{rs} : относительной, которая рассчитывалась двумя способами: $(R_{rs5} - R_{rs20})/R_{rs5} \times 100\%$ и $(R_{rs5} - R_{rs20})/R_{rs20} \times 100\%$ (в норме менее 35% независимо от способа расчета), и абсолютной частотной зависимости R_{rs} , которая рассчитывалась как $R_{rs5} - R_{rs20}$ (в норме менее 0,08 кПа•с/л) [1];

- резонансной частоты (f_{res}) (в норме не превышает 12 Гц) [1];

- площади реактанса (АХ) – площади под кривой изменения реактивного сопротивления между 5 Гц и f_{res} (в норме менее 0,33 кПа•с/л [5]).

Оценка функциональных показателей выполнялась с учетом требований АТО и ЕРО [13], а также рекомендаций Российского респираторного общества [4] и Руководства по клинической физиологии дыхания (под

редакцией Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева) [3]. За верхнюю границу нормы ООЛ и ВГО принималась величина, равная 140% от должного значения (%долж.), отношение ООЛ/ОЕЛ считались увеличенными, если превышали 120%долж., за нижнюю границу нормы показателя DL_{CO} принималось 80%долж. [1].

Заключение об обструктивных нарушениях делали при снижении отношения $ОФВ_1$ к ЖЕЛ – $ОФВ_1/ЖЕЛ$ или к ФЖЕЛ – $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ без снижения ОЕЛ. Степень обструктивных нарушений вентиляции определяли по $ОФВ_1$: при $ОФВ_1$ более 70%долж. – легкие нарушения, при $ОФВ_1$ 60-69 %долж. – нарушения умеренной степени выраженности, при $ОФВ_1$ 50-59%долж. – среднетяжелой, при $ОФВ_1$ от 49 до 35%долж. – тяжелой, при $ОФВ_1$ менее 35%долж. – крайне тяжелой степени выраженности [13]. С учетом приведенного выше подхода обследованная группа включала: 18 (24%) пациентов (1 группа), у которых по данным спирометрии и бодиплетизмографии вентиляционных нарушений выявлено не было; 36 (47%) пациентов (2 группа) – с обструктивным нарушением вентиляции легкой степени; 9 (12%) пациентов (3 группа) – с умеренным нарушением вентиляции; 4 (5%) пациентов (4 группа) – со среднетяжелым нарушением вентиляции; 4 (5%) пациентов (5 группа) – с тяжелым нарушением вентиляции; 5 (7%) пациентов (6 группа) – с крайне тяжелым нарушением вентиляции.

Отклонения от нормы параметров ИОМ оценивались с помощью классического алгоритма: по изменению базовых показателей R_{rs5} и X_{rs5} . Выделены следующие степени тяжести нарушений механики дыхания, диагностируемых с помощью ИОМ: норма или 0; легкая или 1; умеренная или 2; тяжелая или 3; крайне тяжелая или 4 [18].

Периферическую обструкцию ДП диагностировали при:

- повышении R_{rs5} , которое сопровождается увеличением частотной зависимости (патологической частотной зависимостью) R_{rs} и/или отклонением X_{rs5} от $X_{rs5,долж}$ на 0,15 кПа•с/л и более;

- выявлении патологической частотной зависимости R_{rs} , независимо от способа ее расчета, при нормальных значениях R_{rs5} и X_{rs5} ;

- увеличении АХ.

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. Описательная статистика для числового показателя представлена размером выборки (n), средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), медианой (Me) и интерквартильным размахом (QR). Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена. Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика обследованных больных БА, а также значения показателей спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных БА, показатели спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ (n=76)

Показатель	M±SD	Me (QR)
Возраст, годы	44±18	44 (27)
Рост, см	172±9	172 (13)
ИМТ, кг/м ²	28±5	28 (7)
ЖЕЛ, %долж.	100±16	104 (20)
ФЖЕЛ, %долж.	97±16	101 (25)
ОФВ ₁ , %долж.	81±22	86 (28)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	60±13	62 (16)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	68±12	69 (16)
СОС ₂₅₋₇₅ , %долж.	52±25	50 (28)
ПОСвыд, %долж.	80±21	80 (31)
ОЕЛ, %долж.	105±13	102 (18)
ВГО, %долж.	100±26	95 (31)
Евд, %долж.	115±21	116 (31)
РОВыд, %долж.	62±35	56 (60)
ООЛ, %долж.	119±46	118 (54)
ООЛ/ОЕЛ, %долж.	107±33	105 (36)
Raw _{общ} , кПа·с/л	0,57±0,32	0,50 (0,36)
Raw _{выд} , кПа·с/л	0,73±0,45	0,60 (0,52)
Raw _{вд} , кПа·с/л	0,44±0,24	0,38 (0,24)
Raw _{0,5} , кПа·с/л	0,33±0,18	0,31 (0,18)
DL _{CO} , %долж.	95±10	92 (10)
K _{CO} , %долж.	112±15	111 (21)
Zrs5, %долж.	177±81	158 (85)
Rrs5, %долж.	164±67	150 (79)
Rrs20, %долж.	125±33	122 (51)
(Rrs5-Rrs20)/Rrs5, %	30±16	29 (25)
(Rrs5-Rrs20)/Rrs20, %	54±48	40 (54)
(Rrs5-Rrs20), кПа·с/л	0,18±0,17	0,11 (0,19)
deltaXrs5, кПа·с/л	0,18±0,15	0,15 (0,13)
AX, кПа/л	1,76±2,11	0,85 (1,94)
f _{res} , Гц	20±8	19 (13)

Анализ данных спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ показал, что в среднем по группе у больных БА были снижены показатели ОФВ₁/ЖЕЛ,

ОФВ₁/ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅, РОВыд, увеличены все изучаемые показатели бронхиального сопротивления и большинство изучаемых показателей ИОМ, таких как Zrs5,

Rrs5, (Rrs5-Rrs20)/Rrs20, (Rrs5-Rrs20), deltaXrs5, AX и f_{res} .

При использовании классического алгоритма интерпретации показателей ИОМ, 31 (41%) пациенту была присвоена «нулевая» степень вентиляционных нарушений, 16 (21%) – 1 степень, 9 (12%) – 2 степень, 7 (9%) – 3 степень, 13 (17%) – 4 степень. Следует отметить, что в группе с нормальными значениями базовых показателей Rrs5 и Xrs5 у 14 (45%) пациентов были увеличены параметры AX и (Rrs5-Rrs20) (9 случаев) или только AX (5 случаев), что является косвенным признаком патологии периферических отделов ДП [5]. Таким образом, у 96% больных БА были выявлены отклонения одного или нескольких параметров ИОМ, а именно: Rrs5, Xrs5, AX или (Rrs5-Rrs20).

Обращает на себя внимание тот факт, что у 12 (67%) пациентов, у которых по данным спирометрии и бодиплетизмографии вентиляционных нарушений установлено не было (1 группа), были выявлены отклонения от нормы показателей ИОМ: у 7 больных были

изменены базовые показатели ИОМ и AX, у 4 – увеличены AX и (Rrs5-Rrs20), у 1 – только AX. Полученные нами результаты подтверждают данные S.P.Galant et al. [7] о том, что ИОМ целесообразно использовать как дополнение к спирометрии, особенно в тех случаях, когда отклонения ее параметров от нормы не зарегистрированы.

Кроме того необходимо отметить, что чем тяжелее обструкция ДП, тем в большей степени изменяются показатели ИОМ: базовые – у 75% и 80% пациентов при тяжелой (5 группа) и крайне тяжелой (6 группа) обструкции, соответственно, AX и (Rrs5-Rrs20) – у 100% пациентов 4, 5 и 6 групп. Мы осознаем ограниченность данного наблюдения и считаем необходимым продолжить исследование, значительно увеличив численность выборок больных БА с тяжелым обструктивными нарушениями вентиляции.

Результаты корреляционного анализа показателей спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ по Спирмену у больных БА представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа показателей спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОМ по Спирмену у больных БА

Показатель	Rrs5, %долж	Rrs20, %долж	(Rrs5- Rrs20)/Rrs5, %	(Rrs5- Rrs20)/Rrs20, %	Rrs5- Rrs20, кПа·с/л	deltaXr, кПа·с/л	f_{res} , Гц	AX, кПа/л	Степень нарушений по ИОМ
ЖЕЛ, %долж.	-0,47	-0,41	NS	-0,30	-0,35	-0,47	-0,44	-0,36	-0,45
ФЖЕЛ, %долж.	-0,53	-0,36	-0,47	-0,48	-0,54	-0,58	-0,62	-0,58	-0,48
ОФВ ₁ , %долж.	-0,64	-0,40	-0,57	-0,59	-0,64	-0,63	-0,70	-0,66	-0,56
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	-0,47	NS	-0,52	-0,54	-0,57	-0,43	-0,63	-0,59	-0,40
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	-0,52	NS	-0,55	-0,57	-0,58	-0,48	-0,59	-0,55	-0,46
ПОСвыд, %долж.	-0,52	NS	-0,51	-0,52	-0,55	-0,46	-0,59	-0,56	-0,43
СОС ₂₅₋₇₅ , долж.	-0,59	-0,31	-0,57	-0,59	-0,64	-0,56	-0,67	-0,63	-0,52
ОЕЛ, %долж.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ООЛ, %долж.	0,47	NS	0,49	0,50	0,50	0,47	0,61	0,57	0,43
ВГО, %долж.	NS	NS	0,30	NS	NS	NS	0,31	NS	NS
Raw _{общ} , кПа·с/л	0,75	0,37	0,64	0,65	0,57	0,77	0,79	0,78	0,67
DLco, %долж.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Примечание: NS – $p > 0,05$.

При корреляционном анализе показателей механики дыхания и ИОМ у больных БА были выявлены следующие статистически значимые взаимосвязи:

- показатель Raw_{общ} находился в сильной прямой корреляционной зависимости с параметрами Rrs5, deltaXrs5, f_{res} и AX и умеренной прямой корреляционной зависимости с параметрами Rrs20, (Rrs5-Rrs20)/Rrs5, (Rrs5-Rrs20)/Rrs20, (Rrs5-Rrs20) и степенью нарушений механики дыхания по ИОМ;
- показатель ОФВ₁ находился в умеренной обрат-

ной корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ, за исключением f_{res} , с которым установлена сильная обратная корреляционная связь, что согласуется с данными H.D.Komarov et al. [9];

- показатель ЖЕЛ находился в умеренной обратной корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ, за исключением (Rrs5-Rrs20)/Rrs5, с которым установлена слабая обратная корреляционная связь;

- показатели ФЖЕЛ и СОС_{25-75} находились в умеренной обратной корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ, что согласуется с данными Н.Д.Комаров et al. [9];

- показатели $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$, $\text{ПОС}_{\text{выд}}$ находились в умеренной обратной корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ, за исключением Rrs20 , с которым установлена слабая обратная корреляционная связь;

- ООЛ находился в умеренной прямой корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ, за исключением Rrs20 , с которым установлена слабая прямая корреляционная связь;

- ВГО находился в умеренной (на границе слабой) прямой корреляционной зависимости с параметрами $(\text{Rrs5}-\text{Rrs20})/\text{Rrs5}$ и $f_{\text{тес}}$, с остальными изучаемыми параметрами ИОМ значимые корреляционные связи выявлены не были;

- с показателями DLco и ОЕЛ значимые корреляционные связи параметров ИОМ установлены не были.

Выводы

1. Импульсная осциллометрия может быть исполь-

зована в клинической практике для оценки функциональных нарушений внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой, поскольку в 96% случаев были выявлены изменения ее показателей.

2. Импульсная осциллометрия может служить дополнением к спирометрическому исследованию у больных бронхиальной астмой, особенно в тех случаях, когда отклонения параметров спирометрии от нормы не зарегистрированы, поскольку у 67% таких пациентов были выявлены изменения показателей импульсной осциллометрии.

3. Изменения большинства параметров импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой статистически значимо коррелируют со всеми параметрами спирометрии и большинством параметров бодиплетизмографии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей / под ред. О.И.Савушкиной, А.В.Черняка. М.: Фирма Стром, 2017. 192 с.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV издание. М., 2012. 182 с.
3. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. Ленинград: Медицина, 1980. 376 с.
4. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. 2014. №6. С.11–23. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
5. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system // Breathe. 2015. Vol.11, №1. P.57–65. doi: 10.1183/20734735.020514
6. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A., Bousquet J., Pereira M., Demko I. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol.9. P.963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283
7. Galant S.P., Komarow H.D., Shin Hye-Won, Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2017. Vol.118. P.664–671. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. URL: <http://www.ginasthma.org/>
9. Komarow H.D., Myles I.A., Uzzaman A., Metcalfe D.D. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2011. Vol.106, №3. P.191–199. doi: 10.1016/j.anai.2010.11.011
10. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P.M., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №4. P.720–735. doi: 10.1183/09031936.05.00034905
11. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №1. P. 153–161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505
12. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi

- G., Wanger J. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №2. P.319–337. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
13. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №5. P.948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
14. Schulze J., Biedebach S., Christmann M., Herrmann E., Voss S., Zielen S. Impulse oscillometry as a predictor of asthma exacerbations in young children // *Respiration.* 2016. Vol.91, №2. P.107–114. doi: <https://doi.org/10.1159/000442448>
15. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry // *Lung function testing: European Respiratory Society Monograph.* Vol.31 / R.Gosselink, H.Stam, editors. Sheffield, England: European Respiratory Society. 2005. Vol.31. P.72–105.
16. Van Noord J. A., Clément J., Van De Woestijne K.P., Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis, and emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol.143, №5(Pt 1). P.922–927. doi: https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.922
17. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №3. P.511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005
18. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden // *Pneumologie.* 2009. Vol.63. P.461–469. doi: 10.1055/s-0029-1214938

REFERENCES

1. Savushkina O.I., Cherniak A.V., editors. *Lung Function Tests: from Theory to Practice. Guidelines for Physicians.* Moscow: Firm Strom; 2017 (in Russian).
2. National program “Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prevention”. 4th edition. Moscow; 2012 (in Russian).
3. Shik L.L., Kanaev N.N., editors. *Guidelines for Clinical Respiratory Physiology.* Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Y., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Russian Pulmonology* 2014; (6):11–24 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
5. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11(1): 57–65. doi: 10.1183/20734735.020514
6. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A., Bousquet J., Pereira M., Demko I. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283
7. Galant S.P., Komarow H.D., Shin Hye-Won, Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118:664–671. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>
8. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019.* Available at: <http://www.ginasthma.org/>
9. Komarow H.D., Myles I.A., Uzzaman A., Metcalfe D.D. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(3):191–199. doi: 10.1016/j.anai.2010.11.011
10. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P.M., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(4):720–735. doi: 10.1183/09031936.05.00034905
11. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(1):153–161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505
12. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–337. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
13. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F.,

Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(5):948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205

14. Schulze J., Biedebach S., Christmann M., Herrmann E., Voss S., Zielen S. Impulse oscillometry as a predictor of asthma exacerbations in young children. *Respiration* 2016; 91(2):107–114. doi: <https://doi.org/10.1159/000442448>

15. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R., Stam H., editors. Lung function testing: European Respiratory Society Monograph. Vol.31. Sheffield, England: European Respiratory Society; 2005:72–105.

16. Van Noord J. A., Clément J., Van De Woestijne K.P., Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143(5 Pt 1): 922–927. doi: https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.922

17. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R. Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3):511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005

18. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie* 2009; 63:461–469 (in German). doi: 10.1055/s-0029-1214938

Информация об авторах:

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания, Центр функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Евгений Владимирович Крюков, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Александр Владимирович Черняк, канд. мед. наук, зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; врач функциональной диагностики, отделение функциональной и ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Андрей Алексеевич Зайцев, д-р мед. наук, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Марина Юрьевна Каменева, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kmju@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-8485>

Author information:

Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defence; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Evgeniy V. Kryukov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Commander of Acad. N.N.Burdenko Central Clinical Military Hospital of Russian Federation Ministry of Defence; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Alexander V. Cherniak, MD, PhD (Med.), Head of Department of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency; Functional Diagnostics Doctor, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital n.a. D.D.Pletnev of Moscow Department of Health; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Andrey A. Zaytsev, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Pulmonologist of the Acad. N.N.Burdenko Central Clinical Military Hospital of Russian Federation Ministry of Defence; e-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Marina Yu. Kameneva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Leading Staff Scientist, Research Centre of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; e-mail: kmju@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-8485>

Поступила 18.07.2019
Принята к печати 19.08.2019

Received July 18, 2019
Accepted August 19, 2019

УДК 612.017.2:613.12(23):795.525]612.146.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-42-48

РАЗРАБОТКА ОСНОВНЫХ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ-АЛЬПИНИСТОВ К УСЛОВИЯМ ГОРНОГО КЛИМАТА

В.И.Пустовойт, А.С.Самойлов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр
Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна»,
123182, г. Москва, ул. Живописная, 46

РЕЗЮМЕ. Введение. Работа альпинистов постоянно сопряжена с тяжелыми условиями внешней среды. К изменяющимся экзогенным факторам присоединяются условия пониженного давления кислорода, что значительно осложняет медицинское сопровождение спортсменов и требует разработки объективной оценки уровня адаптации с целью его своевременной коррекции. **Цель.** Разработка критериев оценки уровня адаптации организма альпинистов в экстремальных условиях спортивного труда. **Материалы и методы.** Выполнен математико-статистический анализ результатов обследования 62 спортсменов альпинистов в возрасте $30,5 \pm 3,6$ лет. Обследование проводилось с использованием метода объемной компрессионной осциллометрии до, во время и после спортивных сборов. **Результаты.** В результате полученных данных альпинисты были разделены по типам кинетического кровообращения на три группы (гипокинетический, эукинетический и гиперкинетический). Альпинисты с гиперкинетическим типом кровообращения к спортивным сборам не допускались. Определены статистически значимые ($p < 0,05$) признаки (диастолическое артериальное давление, боковое систолическое артериальное давление, среднее гемодинамическое артериальное давление, артериальное пульсовое давление, показатели расхода энергии на передвижение одного литра крови, общее периферическое сосудистое сопротивление, удельное периферическое сосудистое сопротивление, систолическое артериальное давление и скорость кровотока линейная), позволяющие определить уровень адаптации организма спортсменов к экзогенным факторам внешней среды. **Заключение.** В результате анализа объемной компрессионной осциллометрии получены значимые ($p < 0,05$) критерии оценки уровня адаптации, где смещение уровня адаптации от оптимального состояния до нарушения механизмов регуляции организма сопровождалось увеличением показателей сократительной способности миокарда, частоты сердечных сокращений, артериального давления, минутного объема кровотока и уменьшением ударного объема. Данные изменения подтверждались переходом к энергетически более затратному типу регуляции кровообращения в состоянии покоя. Определена взаимосвязь между повышением интенсивности тренировочного процесса в условиях горного климата и увеличением нарушений гемодинамики, сохраняющихся долгое время, а отсутствие своевременной коррекции адаптационного уровня организма способствовало повышению инфекционной заболеваемости.

Ключевые слова: спортсмены, альпинисты, уровень адаптации, артериальное давление, экстремальные условия, экзогенные факторы.

DEVELOPMENT OF BASIC CRITERIA FOR ASSESSING THE ADAPTATION LEVEL OF ATHLETES-MOUNTAINEERS' ORGANISM TO A MOUNTAIN CLIMATE

V.I.Pustovoyt, A.S.Samoilov

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 46
Zhivopisnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation

Контактная информация

Василий Игоревич Пустовойт, аспирант, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна», 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, 46, корп. 8. E-mail: Dr.pv7@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Vasily I. Pustovoyt, Postgraduate Student, Medical Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 46/8 Zhivopisnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. E-mail: Dr.pv7@yandex.ru

Для цитирования:

Пустовойт В.И., Самойлов А.С. Разработка основных критериев для оценки степени адаптации организма спортсменов-альпинистов к условиям горного климата // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.42–48. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-42-48

For citation:

Pustovoyt V.I., Samoilov A.S. Development of basic criteria for assessing the adaptation level of athletes-mountainers' organism to a mountain climate. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:42–48 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-42-48

SUMMARY. Introduction. Mountain climbers' activity is constantly accompanied by harsh ambient conditions. Changeable exogenous factors joint by reduced oxygen pressure considerably complicate athletes' medical support and demand objective appraisal elaboration for the purpose of adaptation level timely correction. **Aim.** To develop the athletes' body adaptation level's criteria under extreme conditions of sport work. **Materials and methods.** Mathematical-statistical analysis of results of examination of 62 climbers at the age of 30.5 ± 3.6 years old was carried out using volumetric compression oscillometry method before, during and after sporting event. **Results.** As a result of the obtained data of volumetric compression oscillometry indicators' analysis, mountain climbers were divided into three groups of kinetic blood circulation types, which were hypokinetic, eukinetic and hyperkinetic. Climbers with hyperkinetic blood type were not admitted to take part in sporting event. Statistically significant ($p < 0.05$) signs allowing to determine athlete's organism adaptation level to external environment exogenous factors were specified. These features are diastolic blood pressure, lateral systolic blood pressure, average hemodynamic arterial pressure, arterial pulse pressure, energy consumption indicators for the movement of one liter of blood, total peripheral vascular resistance, specific peripheral vascular resistance, systolic pressure and linear circulation time. **Conclusion.** The analysis of volumetric compression oscillometry revealed significant ($p < 0.05$) criteria for evaluating the level of adaptation, where the change of adaptation level from the optimum condition to the violation of the regulation mechanisms of the organism was accompanied by an increase in myocardial contractility, heart rate, blood pressure, minute volume of blood flow and a decrease in stroke volume. These changes were confirmed by the transition to a more energy-intensive type of regulation of blood circulation at rest. Correlation between the increased intensity of the training process in the conditions of mountain climate and the increase of long-term hemodynamics was found, and the lack of timely correction of the adaptation level of organism contributed to the increase in infectious morbidity.

Key words: athletes, climbers, level of adaptation, blood pressure, extreme conditions, exogenous factors.

Спортивная деятельность, проводимая в горной местности, сопряжена с пониженным давлением газовой среды и постоянно изменяющимися климатогеографическими условиями, что значительно осложняет медицинское сопровождение альпинистов. Продолжительность адаптационной перестройки организма спортсменов может значительно изменяться в период тренировочного процесса под воздействием факторов внешней среды, в частности, суточных и сезонных колебаний погодных условий, а также состояния самого альпиниста (возраст, наличие хронических заболеваний, фенотипические особенности). Чем выше интенсивность тренировок и хуже условия климатических перепадов, тем более выражено напряжение адаптационных механизмов, и тем выше риск возникновения отрицательных реакций акклиматизации (дизадаптации) [1–3, 6–8].

Долговременную адаптацию отмечали у группы альпинистов, регулярно участвовавших в спортивных мероприятиях, сопряженных с тяжёлыми условиями горного климата. Срочную адаптацию регистрировали у спортсменов, которые прерывали свои тренировки в данных условиях более чем на три месяца, что сопровождалось значительным ухудшением функционального состояния и резервов организма, и негативно сказывалось на работоспособности альпинистов в первую неделю сборов. К середине второй недели при условии соблюдения щадящего тренировочного режима функциональное состояние спортсменов восстанавливалось. Данные спортсмены нуждались в индивидуальном подходе к тренировочному процессу для сохранения состояния здоровья.

С целью своевременного прогнозирования отклонений в состоянии здоровья была разработана объективная шкала адаптации альпинистов, в основу

которой легла шкала адаптационных возможностей, разработанная в 1987 году Р.М.Баевским и соавт. [1, 5].

Цель исследования: разработка критериев для оценки уровня адаптации организма альпинистов в экстремальных условиях спортивного труда.

Задачи исследования: распределить альпинистов по кинетическому типу кровообращения для достоверного исследования адаптационных резервов организма; определить особенности и характер изменения адаптационных сдвигов у альпинистов в ответ на высокоинтенсивные нагрузки в гипоксических условиях; разработать классификационные критерии уровня адаптации организма спортсменов-альпинистов.

Материалы и методы исследования

Материалы исследования получены в период с 2018 по 2019 гг. Объектом исследования были 62 альпиниста, средний возраст которых составил $30,5 \pm 3,6$ лет. Обследования спортсменов проводились до, во время и после двигательной активности для определения объективных критериев уровня адаптационного состояния организма и оценки изменений в состоянии здоровья в восстановительном периоде. По результатам первичного исследования, в целях повышения достоверности полученных данных альпинисты были разделены по величине сердечного индекса (СИ) на три типа кровообращения: гипокинетический соответствовал значениям меньше $2,75 \text{ л/мин/м}^2$, эукинетическому отвечали спортсмены с показателями от $2,75$ до $3,5 \text{ л/мин/м}^2$, а в группу с гиперкинетическим типом вошли спортсмены с показателями выше $3,5 \text{ л/мин/м}^2$ [4].

Объёмная компрессионная осциллометрия (ОКО) осуществлялась на АПК «Глобус 8.9». Время тестирования в среднем составляло 45 секунд. Основной задачей данного метода являлось определение уровня артериального давления у альпинистов путем регист-

рации оригинальной измерительной системы объемных артериальных осциллограмм. Для увеличения достоверности результатов при выполнении обследования температуру воздуха в помещении поддерживали с помощью кондиционера в районе $+22^{\circ}\text{C}$, влажность воздуха в среднем составляла 60%. Перед обследованием спортсменам запрещалось употребление крепкого чая или кофе. На момент измерения спортсменам рекомендовали не двигаться и не разговаривать.

Результаты анализа ОКО подвергались статистической обработке данных с использованием специализированного пакета прикладных программ KNIME на персональном компьютере наряду с табличным редактором Microsoft Excel 2016. Выбор тех или иных методов статистического анализа проводился с учетом конкретно решаемых задач.

С целью обработки и анализа собранных результатов, а также для определения критериев уровня адаптации организма спортсменов-альпинистов в ответ на экзогенные условия, нами был выбран ряд методов, используемых в программе статистической обработки KNIME [9]. В данной программе производили статистическую группировку результатов с описанием признаков, а также корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена [9]. При межгрупповом сравнении средних значений показателей артериального давления нами были использованы параметрические критерии достоверности исследования: определение доверительных границ между генеральной и выборочной совокупностью, вычисление ошибки репрезентативности средней величины, оценка достоверности разности средних величин при помощи *t*-критерия Стьюдента (уровень статистической значимости во всех исследованиях $p < 0,05$) [9].

Обследования альпинистов соответствовали Хельсинкской декларации 1975 г. и её пересмотру в 2013 г. и были утверждены 18.11.2018 г. (протокол №10/2) решением этического комитета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России.

Все положения и выводы сделаны с учетом типа кинетической регуляции кровообращения организма, исходного фона спортсменов и интенсивности физических нагрузок, а также других экзогенных факторов. Результаты работы базируются на показателях анализа ОКО и разносторонних объективных методах статистической обработки.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате медицинского наблюдения за спортсменами-альпинистами в период высокой интенсивности тренировочного процесса и непосредственного участия в соревнованиях проводились обследования с последующей математико-статистической обработкой полученных данных. По итогам кластерного анализа Спирмена получили разделение спортсменов на восемь статистически значимых ($p < 0,001$) групп, позво-

ляющих определить уровень адаптационного состояния организма.

В первую группу были распределены альпинисты с признаками нарушения механизмов (срыв) адаптации организма. Они отстранялись от дальнейших сборов для углубленного медицинского обследования с целью подтверждения развития спортивного иммунодефицита и коррекции состояния здоровья. У спортсменов данной группы чаще всего регистрировали острые инфекционные заболевания.

Второй группе соответствовал критический уровень адаптации организма, полученные признаки были прямым показанием для отстранения альпинистов от спортивной деятельности до полного восстановления функционального состояния и работоспособности организма. Коррекция функциональных резервов для данных спортсменов носила обязательный характер.

Третья (очень плохой уровень адаптации) и четвертая (неудовлетворительный уровень адаптации) группы соответствовали преморбидному состоянию здоровья. У этих спортсменов регистрировали снижение функциональных резервов организма в два раза по сравнению с оптимальным состоянием здоровья. Данным альпинистам вносили изменения в тренировочный процесс, а коррекция функционального состояния носила рекомендательный характер.

Пятая и шестая группы соответствовали допустимому состоянию здоровья, что отвечало удовлетворительному и хорошему уровню адаптации. Этим спортсменам было свойственно незначительное снижение функциональных резервов организма, а в коррекции функционального состояния организма они не нуждались. Достаточно было уменьшить интенсивность тренировочного процесса на пару суток.

В пределах физиологической нормы регистрировали седьмую и восьмую группу. Они соответствовали очень хорошему и отличному уровню адаптации и в коррекции функционального состояния организма не нуждались.

С целью повышения достоверности полученных данных по результатам диагностики ОКО спортсмены были разделены по типам кровообращения на три группы (гипокинетический, эукинетический и гиперкинетический) [4, 10]. Альпинисты с выраженным гиперкинетическим типом кровообращения к сборам в альплагере и соревнованиям не допускались. Спортсменам с гипокинетическим типом кровообращения в оптимальных условиях была свойственна высокая экономичность деятельности сердечно-сосудистой системы, которая в среднем составляла 9 Вт/л. В период интенсивных тренировок повышение СИ до значений, характеризующих вышестоящий кинетический тип кровообращения организма альпинистов, свидетельствовало о развитии нарушения механизмов (срыв) адаптации.

Анализ результатов обследования спортсменов с гипокинетическим и эукинетическим типом кровооб-

ращения показал, что для достоверного определения уровня адаптации необходимо учитывать следующие значимые ($p < 0,05$) признаки: диастолическое артериальное давление (ДАД), боковое систолическое артериальное давление (БАД), среднее гемодинамическое артериальное давление (СрАД), артериальное пульсовое давление (АДп), показатели расхода энергии на передвижение одного литра крови (РЭ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), удельное периферическое сосудистое сопротивление

(УПСС), систолическое артериальное давление (САД) и скорость кровотока линейную (СКлин).

В таблице 1 представлены некоторые показатели сердечно-сосудистой системы с гипокинетическим типом кровообращения, характеризующие уровень адаптации альпинистов к условиям горного климата.

В таблице 2 представлены некоторые показатели сердечно-сосудистой системы с эукинетическим типом кровообращения, характеризующие уровень адаптации альпинистов к условиям горного климата.

Таблица 1

Изменения показателей сердечно-сосудистой системы у спортсменов-альпинистов с гипокинетическим типом регуляции в ответ на экзогенные факторы

Уровень адаптации		Показатели сердечно-сосудистой системы								
		ДАД	БАД	СрАД	САД	АДп	РЭ	СКлин	ОПСС	УПСС
1	Срыв адаптации	89,3±1,3	112,9±1,6	97,5±1,5	127,5±1,5	38,3±1,1	13±0,2	30,8±0,7	1455±24	37,5±0,5
2	Критический	78,9±0,3	103,6±0,6	85,9±1,2	119,2±2,4	40,3±1,5	11,5±0,2	30,3±1	1287±31	32,5±0,5
3	Очень плохой	73,5±0,4	101,1±1,2	84,8±1,9	118,2±1,4	44,7±2,5	11,3±0,3	31,1±1,2	1268±31	30,8±0,7
4	Неудовлетворительный	68,4±0,4	95,04±0,9	77,8±1	117,5±2,5	49,1±2,1	10,4±0,1	32,5±1,1	1227±30	30,2±0,4
5	Удовлетворительный	64,2±0,5	92,4±1,7	71,2±1,6	113,3±2,1	49,1±2,4	9,5±0,2	32,4±2,5	1183±23	30,4±1,4
6	Хороший	60,9±0,5	90±2,3	71,3±0,7	109,3±3,9	48,4±3,7	9,5±0,1	34,9±0,8	1158±32	28,8±0,4
7	Очень хороший	54,7±0,4	89,3±1,9	67,1±1,4	107,5±2,9	52,7±3,1	9±0,2	40,3±1,9	1085±32	26,6±0,7
8	Отличный	48,5±1,5	86,5±1,6	67,5±1,5	106,5±2,5	58±4	9±0,3	45±3	1039±17	26±0,01
Межгрупповая значимость (p)		<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01

Таблица 2

Изменения некоторых показателей сердечно-сосудистой системы у спортсменов-альпинистов с эукинетическим типом регуляции в условиях горного климата

Уровень адаптации		Показатели сердечно-сосудистой системы								
		ДАД	БАД	СрАД	САД	АДп	РЭ	СКлин	ОПСС	УПСС
1	Срыв адаптации	95,5±0,8	129,4±1	108,3±1	140,8±1,2	45,3±1,2	14,5±0,1	36,4±0,6	1441±19	35,9±0,2
2	Критический	86,8±0,2	120,4±0,8	99,6±0,8	135,4±1	48,5±1	13,3±0,1	35,6±0,5	1352±12	33±0,3
3	Очень плохой	82,1±0,3	116,7±0,3	96,3±0,6	132,5±0,9	50,4±0,9	12,8±0,08	37±0,4	1271±9	31,7±0,2
4	Неудовлетворительный	76,9±0,2	111,6±0,6	92,3±0,6	127,7±0,8	50,8±0,8	12,3±0,07	36,7±0,4	1229,2±9	30,6±0,2
5	Удовлетворительный	72±0,1	109,2±0,7	89,1±0,6	126,7±1	54±1	11,9±0,08	37,5±0,5	1180±9	28,8±0,2
6	Хороший	68,6±0,6	107±0,7	86±0,7	126,2±1	57,6±0,9	11,5±0,09	38±0,5	1127±7	27,6±0,2
7	Очень хороший	64,1±0,2	103±0,8	83,5±0,7	121,5±1,4	57,4±2,5	11,1±0,09	38,4±0,6	1093±9	26,1±0,2
8	Отличный	56,8±0,6	100,2±1	78±0,9	119,9±1,7	63,1±1,6	10,4±0,1	40,9±0,9	1035±13	25±0,6
Межгрупповая значимость (p)		<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01

По данным, которые представлены в первой и второй таблицах, видим, что ряд показателей сердечно-сосудистой системы спортсменов в период интенсивных физических нагрузок значительно менялся. Снижение уровня адаптации до критического наблюдалось в тесной корреляционной связи с повышением интенсивности тренировочного процесса.

Результаты статистической обработки показали, что изменения уровня адаптации находились в прямой значимой ($p < 0,05$) связи с функциональной дискоординацией сердечно-сосудистой системы. Так, при утреннем обследовании в зависимости от уровня адаптационного состояния организма регистрировали повышение: ДАД, БАД, СрАД, САД и значительное снижение АДп, что указывало на развитие неоптимального варианта адаптации миокарда или нарушение уровня адаптации организма спортсменов в ответ на экзогенные факторы (табл. 1, 2).

У альпинистов с эукинетическим типом кровообращения отмечали аналогичную динамику изменения сердечно-сосудистой системы в зависимости от уровня адаптации организма. Но за одним существенным отличием: данные показатели в каждой группе регистрировались значительно выше, чем у спортсменов с гипокинетическим типом кровообращения (табл. 1, 2).

На фоне ухудшения уровня адаптации организма альпинистов наблюдали повышение показателей, характеризующих расход энергии на передвижение одного литра крови, как у гипокинетического (от $9 \pm 0,3$ до $13 \pm 0,2$ Вт/л), так и эукинетического (от $10,4 \pm 0,1$ до $14,5 \pm 0,1$ Вт/л) типа регуляции кровообращения. Данные изменения подтверждали сдвиг гомеостатических показателей в неэкономичную сторону энергозатрат. Спортсменам с эукинетическим типом регуляции кровообращения был характерен более высокий расход энергии на передвижение одного литра крови, чем альпинистам с гипокинетическим типом кровообращения (табл. 1, 2).

Статистически значимыми ($p < 0,01$) в определении уровня адаптации были показатели ОПСС и УПСС, которые увеличивались по мере ухудшения уровня адаптации организма (табл. 1, 2).

При нарушении механизмов адаптации организма у спортсменов-альпинистов регистрировали клинические симптомы в виде одышки, усталости и учащенного сердцебиения в состоянии покоя.

На фоне полученных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с повышением или понижением некоторых показателей артериального давления в ответ на ухудшение уровня адаптации организма спортсменов, не наблюдали аналогичной картины со стороны изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в связи с тем, что увеличение было незначительно, и отсутствовали статистически значимые ($p > 0,05$) межгрупповые различия. Существенные отличия регистрировали при проведении тестовых нагрузок [4], приводящих к повышению ЧСС с длитель-

ным периодом возвращения к исходным данным после окончания нагрузочной пробы. Данное отклонение отмечалось при неудовлетворительном уровне адаптационного состояния организма альпинистов и свидетельствовало о развитии перегрузки функционального состояния.

Так при степ-тестовой нагрузке спортсменов, находящихся в четвертой группе с неудовлетворительным уровнем адаптации, регистрировали значительное снижение функциональных резервов, а показатели гемодинамики не восстанавливались через 20 минут после окончания нагрузочных проб.

При срыве механизмов адаптации отмечали неоптимальный вариант регуляции сердечно-сосудистой системы. Сердечный выброс увеличивался за счет повышения ЧСС, а не при помощи ударного, резервного и дополнительного объема крови. Динамическое наблюдение за альпинистами показало, что при степ-тестовой нагрузке понижение уровня адаптации организма вызывает сдвиг зависимости между ЧСС и мощностью выполняемых упражнений в худшую сторону (сдвиг зависимости влево). Отмечался сдвиг данной зависимости в лучшую сторону только после полноценного восстановления спортсменов.

Тренировки высокой интенсивности приводили к повышенной утомляемости, из-за чего регистрировали снижение уровня функционального и адаптационного резерва. В данном случае своевременный отдых и коррекция уровня адаптационного состояния организма альпинистов приводила к полному восстановлению через несколько дней. Были случаи, когда альпинисты не соблюдали рекомендации спортивного врача, в результате чего у них отмечались признаки перенапряжения нервной и гормональной системы. Это в первую очередь отражалось на гиперреактивности симпатической нервной системы, подтверждаемое так же таким методом диагностики, как вариабельность сердечного ритма. Данные спортсмены игнорировали симптомы симпатической перетренированности (низкая спортивная работоспособность, беспокойный сон, плохое восстановление ЧСС после нагрузки, быстрое наступление усталости, снижение аппетита и потеря веса). Такая высокая активность симпатоадреналовой системы через несколько дней приводила к нервно-гормональному истощению, что подтверждалось преобладанием парасимпатической регуляции над симпатической. Для восстановления данных отклонений в состоянии здоровья требовалось в среднем две-три недели. Эти спортсмены, как правило, были подвержены острым инфекционным болезням, что свидетельствовало о развитии спортивного иммунодефицита.

Исходя из полученных данных можно сделать предположение о том, что переход от оптимального состояния здоровья к острой инфекционной заболеваемости осуществляется через ряд последовательных стадий процесса адаптации, а возникновение болезни является

следствием нарушения механизмов адаптации.

Выводы

1. Определены основные типы кинетической регуляции кровообращения организма у спортсменов-альпинистов, благодаря чему стало возможным проведение достоверной оценки уровня их адаптации.

2. Динамическое наблюдение за спортсменами-альпинистами с использованием анализа объемной компрессионной осциллометрии позволило разработать значимые ($p < 0,05$) критерии оценки уровня адаптации по результатам простых показателей ДАД, БАД, СрАД, АДп, РЭ, ОПСС, УПСС, САД и СКлин.

3. Анализ данных показал, что увеличение сократительной способности миокарда, повышение ЧСС,

повышение артериального давления, повышение минутного объема кровотока, понижение ударного объема и переход к энергетически более затратному типу регуляции кровообращения в состоянии покоя находились в тесной корреляционной связи с увеличением признаков нарушения механизмов адаптации.

4. Определена взаимосвязь между повышением интенсивности тренировочного процесса в условиях горного климата и увеличением нарушений гемодинамики, сохраняющихся долгое время, а отсутствие своевременной коррекции адаптационного уровня организма способствовало повышению острой инфекционной заболеваемости.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 234 с.
2. Дракина С.А., Перевощикова Н.К. Профилактика респираторных заболеваний у детей раннего возраста в период адаптации к дошкольным образовательным учреждениям // Педиатрия. 2019. Т.98, №1. С.122–128.
3. Кузин В.В., Матыцин О.В., Смоленский А.В., Волков Д.А., Виноградский Е.М., Португалов С.Н., Горбунов Г.А., Сенкевич Ю.И., Зайцев В.П. Адаптивные возможности спортсменов-альпинистов Российской комплексной экспедиции «Антарктида-Россия-2003» // Теория и практика физической культуры. 2004. №1. С.2–8.
4. Ландырь А.П., Ачкасов Е.Е., Медведев И.Б. Тесты с дозируемой нагрузкой в спортивной медицине. М.: Спорт, 2019. 256 с.
5. Мирошникова Ю.В., Разинкин С.М., Самойлов А.С., Фомкин П.А., Петрова В.В., Киш А.А. Разработка и обоснование унифицированной шкалы уровня оценки функциональных резервов членов сборных команд России // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. №4(54). С.38–44.
6. Михайлова С.В., Кузмичев Ю.Г., Красникова Л.И., Хрычева Т.В., Сабурцев С.А., Крылов В.Н., Ошевенский Л.В. Физиологические особенности адаптивных реакций организма // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018. №3. С.24–38.
7. Москатова А.К., Байковский Ю.В. «Спортскрин» – система полифункционального контроля готовности спортсменов к экстремальной деятельности // Теория и практика прикладных и экстремальных видов спорта. 2009. №1(15). С.27–30.
8. Разинкин С.М., Дворников М.В. Физиология и гигиена летчика в экстремальных условиях. М.: Научная книга, 2017. 560 с.
9. Специализированный пакет прикладных программ «KNIME». URL: <https://www.knime.com/knime-software/knime-analytics-platform>
10. Янсен П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость: пер. с англ. Мурманск: Тулома, 2006. 160 с.

REFERENCES

1. Baevskiy P.M., Berseneva A.P. Assessment of adaptation opportunities of an organism and risk of development of diseases. Moscow: Meditsina; 1997 (in Russian).
2. Drakina S.A., Perevoshcikova N.K. Prophylaxis of respiratory diseases in young children during the period of adaptation to preschool educational institutions. *Pediatrics* 2019; 98(1):122–128 (in Russian).
3. Kuzin V.V., Matytsin O.V., Smolenskiy A.V., Volkov D.A., Vinogradsky E.M., Portugalov S.N., Gorbunov G.A., Senkevich Yu.I., Zaytsev V.P. Adaptive opportunities of athletes-climbers of Russian complex expedition "Antarctica-Russia-2003". *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury* 2004; 1:2–8 (in Russian).
4. Landyr' A.P., Achkasov E.E., Medvedev I.B. Tests with the dosed loading in sports medicine. Moscow: Sport; 2019 (in Russian).
5. Miroshnikova Yu.V., Razinkin S.M., Samoylov A.S., Fomkin P.A., Petrova V.V., Kish A.A. Development and validation of the standard rating scale used in national sports teams of Russia for the athletes functional assessment. *Medicine of Extreme Situations* 2015; 4:38–44 (in Russian).
6. Mikhailova S.V., Kuzmichev Ju.G., Krasnicova L.I., Hrycheva T.V., Saburtsev S.A., Krylov V.N., Oshevsky L.V. Physiological features of adaptive reactions of the organism. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2018; 3:24–38 (in Russian).

7. Moskatova A.K., Baikovsky Yu.V. "Sportscreen" – system of the multifunctional control of readiness of sportsmen to extreme activity. *Teoriya i praktika prikladnykh i ekstremal'nykh vidov sporta* 2009; 1:27-30 (in Russian).
8. Razinkin S.M., Dvornikov M.V. Physiology and hygiene of the pilot in extreme conditions. M.: Nauchnaya kniga; 2017 (in Russian).
9. KNIME analytics platform. Available at: <https://www.knime.com/knime-software/knime-analytics-platform>
10. Janssen Peter G.J.M. Lactate Threshold Training. Human Kinetics; 2001.

Информация об авторах:

Василий Игоревич Пустовойт, аспирант, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна»; e-mail: Dr.pv7@yandex.ru

Александр Сергеевич Самойлов, д-р мед. наук, профессор РАН, генеральный директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»; e-mail: gsg_rj@mail.ru

Author information:

Vasiliy I. Pustovoyt, Postgraduate Student, Medical Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; e-mail: Dr.pv7@yandex.ru

Aleksandr S. Samoilov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor RAS, Director General of State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; e-mail: gsg_rj@mail.ru

Поступила 09.07.2019
Принята к печати 12.08.2019

Received July 09, 2019
Accepted August 12, 2019

УДК 578.825.12(577.125.4+547.295.8):618.36:616.15-018.5]616-053.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-49-53

ВЛИЯНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОДЕРЖАНИЕ МИРИСТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И СФИНГОМИЕЛИНА В КРОВИ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ

Н.А.Ишутина, Н.Н.Дорофиев, И.А.Андреевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить характер влияния цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) на содержание миристиновой кислоты и сфингомиелина в мембранах эритроцитов крови пуповины новорожденных. **Материалы и методы.** Обследованы 25 новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВИ в третьем триместре гестации (основная группа), контрольную группу составили 20 новорожденных от практически здоровых матерей. Клинический диагноз (обострение хронической ЦМВИ) устанавливали при комплексном исследовании периферической крови на наличие ДНК цитомегаловируса, IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, а также индекса авидности (более 65%). Верификацию цитомегаловируса, определение типоспецифических антител, индекса авидности осуществляли методами ИФА, выявление ДНК цитомегаловируса – методами ПЦР. Материалом для исследования явились мембраны эритроцитов крови пуповины. Липиды из крови пуповины экстрагировали по методу Folch. Содержание миристиновой кислоты в мембранах эритроцитов крови пуповины у новорожденных определяли методом газожидкостной хроматографии, концентрацию сфингомиелина – методом тонкослойной хроматографии. Измерение микровязкости мембран эритроцитов осуществляли методом латеральной диффузии гидрофобного флуоресцентного зонда пирена. **Результаты.** Установлено, что обострение хронической ЦМВИ у женщин в третьем триместре беременности (титр антител иммуноглобулина G к цитомегаловирусу 1:1600) ассоциировано с увеличением содержания в мембранах эритроцитов крови пуповины их новорожденных детей миристиновой кислоты по сравнению с контрольной группой на 32% ($1,64 \pm 0,007$ и $1,24 \pm 0,008\%$, соответственно, $p < 0,001$) и сфингомиелина на 25% ($24,20 \pm 0,12$ и $19,40 \pm 0,09\%$, соответственно, $p < 0,001$), что приводит к повышению микровязкости мембран эритроцитов – снижение коэффициента эксимеризации пирена до $0,48 \pm 0,004$ отн. ед. (в контрольной группе $0,76 \pm 0,005$ отн. ед. $p < 0,001$). **Заключение.** Увеличение содержания миристиновой кислоты и сфингомиелина в мембранах эритроцитов крови пуповины при нарастании у матери титра антител иммуноглобулина класса G к цитомегаловирусу 1:1600 приводит к повышению микровязкости липидного бислоя мембран эритроцитов и может быть одним из факторов, способствующих формированию гипоксии новорожденного ребенка.

Ключевые слова: новорожденные дети, цитомегаловирусная инфекция, миристиновая кислота, сфингомиелин, микровязкость, мембраны эритроцитов.

EFFECT OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ON THE CONTENT OF MYRISTIC ACID AND SPHINGOMYELIN IN THE BLOOD OF THE UMBILICAL CORD OF NEWBORNS

N.A.Ishutina, N.N.Dorofienko, I.A.Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н., Андреевская И.А. Влияние цитомегаловирусной инфекции на содержание миристиновой кислоты и сфингомиелина в крови пуповины новорожденных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 73. С. 49–53. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-49-53

For citation:

Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Andrievskaya I.V. Effect of cytomegalovirus infection on the content of myristic acid and sphingomyelin in the blood of the umbilical cord of newborns. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:49–53 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-49-53

SUMMARY. Aim. To assess the effect of cytomegalovirus infection (CMVI) on the content of myristic acid and sphingomyelin in the membrane of blood red blood cells of the umbilical cord of newborns. **Materials and methods.** There were examined 25 newborns from mothers with exacerbation of chronic CMVI in the third trimester of gestation (the main group); the control group consisted of 20 newborns from healthy mothers. Clinical diagnosis (exacerbation of chronic CMVI) was established in a comprehensive study of peripheral blood for the presence of cytomegalovirus DNA, IgM or four times or more increase in the titer of IgG antibodies in paired sera in dynamics after 10 days, as well as the avidity index (more than 65%). Verification of cytomegalovirus, determination of type-specific antibodies, and avidity index were carried out by ELISA methods; detection of cytomegalovirus DNA was done by PCR methods. The material for the study was the umbilical cord blood erythrocyte membrane. Lipids from umbilical cord blood were extracted by Folch method. The content of myristic acid in the erythrocyte membrane of the umbilical cord in newborns was determined by gas-liquid chromatography; the concentration of sphingomyelin was found by thin-layer chromatography. Microviscosity of erythrocyte membranes was measured by lateral diffusion of pyrene hydrophobic fluorescent probe. **Results.** It is established that the exacerbation of chronic CMVI in women in the third trimester of pregnancy (the antibody titer of IgG to cytomegalovirus 1:1600) was associated with the increased content of the myristic acid in the erythrocyte membrane in the umbilical cord blood of their newborns compared to the control group by 32% (from 1.64 ± 0.007 vs. $1.24 \pm 0.008\%$, respectively, $p < 0.001$) and sphingomyelin by 25% (24.20 ± 0.12 vs. $19.40 \pm 0.09\%$, respectively, $p < 0.001$), which leads to an increase of microviscosity of erythrocyte membranes – the reduction of eximerization pyrene coefficient to 0.48 ± 0.004 rel. units (in the control group it was 0.76 ± 0.005 rel. units, $p < 0.001$). **Conclusion.** The increase in the content of myristic acid and sphingomyelin in the erythrocyte membrane of the umbilical cord during growth in the mother of the titer of antibodies of immunoglobulin class G to cytomegalovirus 1:1600 increases the microviscosity of the lipid bilayer of the erythrocyte membrane and may be one of the factors contributing to the formation of hypoxia of the newborn child.

Key words: newborn babies, cytomegalovirus infection, myristic acid, sphingomyelin, microviscosity, erythrocyte membrane.

Основными структурными компонентами клеток наряду с белками являются фосфолипиды и входящие в их состав жирные кислоты, которые обеспечивают целостность морфологической структуры эритроцита и прочно удерживаются эритроцитарной мембраной. Однако, даже незначительные структурные перераспределения, приводящие к асимметрии мембранных фосфолипидов клетками, в значительной степени могут сказаться на нарушении функций биомембран, их проницаемости, пластичности, вязкоэластических свойствах, что влечет за собой снижение стабильности мембран клеток крови и тканей [3, 8].

Текущность или микровязкость является интегральным показателем, зависящим от нескольких компонентов: ненасыщенности липидов, содержания холестерина в мембране, фосфолипидного состава и количества белка, введенного в мембрану [1, 2]. Важное значение в изменении структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов придают увеличению количества сфингомиелина и насыщенных жирных кислот. Чрезмерное накопление миристиновой кислоты приводит к уплотнению липидного бислоя мембран эритроцитов, что отражается на функциональных свойствах мембраны, а именно, относительной микровязкости [4, 7].

В результате увеличения микровязкости мембран, эритроциты утрачивают эластичность, теряют способность к изменению формы, необходимой для прохождения по микрососудам, что приводит к усиленному их разрушению в сосудистом русле, создавая, тем самым, условия для развития гипоксии [9].

Цель исследования – оценить характер влияния цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции на содержание

миристиновой кислоты и сфингомиелина в мембранах эритроцитов крови пуповины новорожденных.

Материалы и методы исследования

Обследованы 25 новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции в третьем триместре гестации (основная группа), контрольную группу составили 20 новорожденных от практически здоровых матерей. Симптоматически ЦМВ инфекция у матерей проявлялась в виде острого респираторного заболевания, сопровождающегося ринофарингитом. Клинический диагноз (обострение хронической ЦМВ инфекции) устанавливали при комплексном исследовании периферической крови на наличие ДНК ЦМВ, IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, а также индекса avidности (более 65%). Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса avidности осуществлялись методами иммуноферментного анализа на спектрофотометре Stat-Fax 2100 с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ – методами ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Содержание миристиновой кислоты в мембранах эритроцитов крови пуповины у новорожденных определяли методом газожидкостной хроматографии, концентрацию сфингомиелина – методом тонкослойной хроматографии по Кирхнеру [5]. Кровь забирали из вены пуповины новорожденных в пробирку с 0,5 мл антикоагулянта.

Липиды из крови пуповины экстрагировали по методу J.Folch [12] смесью хлороформ–метанол (2:1). По-

лученный экстракт упаривали в токе воздуха досуха. К экстракту липидов добавляли порциями 5 мл ацетона и оставляли на ночь при температуре 3-5°C. Полученный осадок центрифугировали и проводили метилирование жирных кислот [11]. Полученный метиловый эфир миристиновой кислоты анализировали на газовом хроматографе Кристалл 2000м (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2.5 по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (США). Количественный расчет хроматограмм проводили методом внутренней нормализации путем определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков метилированных продуктов высших жирных кислот.

Измерение микровязкости мембран эритроцитов проводили методом латеральной диффузии гидрофобного флуоресцентного зонда пирена [1]. Определение микровязкости основано на образовании эксимеров (активных димеров) пирена в липидном окружении. Флуоресценцию пирена измеряли на спектрофлуориметре Hitachi (Япония). Для определения микровязкости липидного бислоя находили интенсивность флуоресценции или свечение пирена при длине волны

возбуждения 334 нм, длина волны мономеров 395 нм, длина волны эксимеров 470 нм. Оценка микровязкости основывается на вычислении коэффициента эксимеризации пирена ($K_{\text{экс}} = F_{470}/F_{395}$), который равен отношению интенсивности флуоресценции эксимеров к интенсивности флуоресценции мономеров ($F_{\text{э}}/F_{\text{м}}$, отн. ед.). Коэффициент эксимеризации находится в обратной зависимости от микровязкости.

Исследования проведены в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 года и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года; добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ и обработка данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определение достоверности различий средних значений ($M \pm m$) сравниваемых параметров между разными выборками проводилось с использованием непарного t-критерия Стьюдента (p).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования были получены данные, представленные в таблице.

Таблица

Показатели миристиновой кислоты, сфингомиелина и вязкостных свойств мембран эритроцитов крови пуповины новорожденных при обострении ЦМВ инфекцией в третьем триместре беременности

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	p
Миристиновая кислота, %	1,24±0,008	1,64±0,007	<0,001
Сфингомиелин, %	19,40±0,09	24,20±0,12	<0,001
F _э /F _м , отн. ед.	0,76±0,005	0,48±0,004	<0,001

Установлено, что у новорожденных основной группы отмечалось повышение содержания миристиновой кислоты в мембранах эритроцитов крови пуповины на 32% ($p < 0,001$) относительно значений в контрольной группе. Одновременно регистрировалось повышение содержания сфингомиелина в мембранах эритроцитов крови пуповины новорожденных основной группы на 25% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл.).

Важным следствием изменения содержания в крови пуповины миристиновой кислоты и сфингомиелина при ЦМВ инфекции является изменение вязкостных свойств мембран, повышенной трансформации клеток и их усиленного разрушения [3, 9]. Выявленное статистически значимое повышение содержание фракции сфингомиелина и миристиновой кислоты указывало на повышение жесткости мембран эритроцитов у новорожденных основной группы. Сфингомиелин – самый насыщенный фосфолипид, повышение содержания которого придает мембранам значительную жесткость

[6]. Действительно, увеличение содержания миристиновой кислоты и сфингомиелина наблюдались на фоне увеличения микровязкости липидного бислоя (снижение коэффициента эксимеризации пирена) (табл.). Повышение микровязкости мембран эритроцитов способствует снижению скорости диффузии кислорода и ухудшению оксигенации кислорода. В результате эритроциты утрачивают эластичность, теряют способность к изменению формы, необходимой для прохождения по микрососудам, что приводит к их усиленному разрушению в сосудистом русле, создавая тем самым условия для развития гипоксии [9, 10].

Таким образом, увеличение содержания миристиновой кислоты и сфингомиелина в мембранах эритроцитов крови пуповины при нарастании у матери титра антител IgG к ЦМВ 1:1600 приводит к повышению микровязкости липидного бислоя мембран эритроцитов и может быть одним из факторов, способствующих формированию гипоксии новорожденного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука, 1989. 277 с.
2. Ишутина Н.А. Влияние состава полиненасыщенных жирных кислот на микровязкость мембраны эритроцитов пуповинной крови при герпетической инфекции // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т.12, №3. С.37–40. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-3-37-40>
3. Ишутина Н.А. Роль нарушений состава фосфолипидов в патогенезе цитомегаловирусной инфекции в период гестации // Acta Biomedica Scientifica. 2015. №3(103). С.52–55.
4. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Некоторые механизмы нарушений структуры мембран эритроцитов у женщин при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.134, №3. С.45–48.
5. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: в 2-х т. М.: Мир, 1981. Т.1. С.52–115.
6. Крепс Е.П. Липиды клеточных мембран. Эволюция липидов мозга. Адаптационная функция липидов. Л.: Наука, 1981; 340 с.
7. Лескова Г.Ф., Мичунская А.Б., Кобозева Л.П., Клименко Е.Д. Особенности воздействия перфторана на структурно-метаболические нарушения в печени при экспериментальном атеросклерозе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т.136, №10. С.386–389.
8. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Кислородтранспортная функция крови у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2012. № 6. С. 66–72.
9. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2015. Т.70, №1. С.106–112. doi: 10.15690/vramn.v70i1.1239
10. Перепелица С.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е. Состояние мембраны эритроцитов недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде // Общая реаниматология. 2014. Т.10, №6. С.46–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-46-54>
11. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts // J. Chromatography 1978. Vol.151, №3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)
12. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. Vol.226, №1. P.497–509.

REFERENCES

1. Dobretsov G.E. Fluorescent probes in the study of cell, membranes and lipoproteins. Moscow: Nauka; 1989 (in Russian).
2. Ishutina N.A. Influence of composition of polyunsaturated fatty acids on microviscosity of the membrane of erythrocytes of the navel of the blood at herpes infection contaminations. *Bulletin of Siberian Medicine* 2013; 12(3):37–40 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-3-37-40>
3. Ishutina N.A. Role of compositional disorders in phospholipids in the pathogenesis of cytomegalovirus infection in the gestation period. *Acta biomedica scientifica* 2015; 3: 52–55 (in Russian).
4. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. Some mechanisms of violations of structure of erythrocyte membranes in obstetric patients with cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015; 134(4):46–48 (in Russian).
5. Kirchner J.G. Thin-layer chromatography. Moscow: Mir; 1981. Vol.1 (in Russian).
6. Kreps E.P. Cell membrane lipids. Evolution of brain lipids. Adaptive role of lipids. Leningrad: Nauka; 1981 (in Russian).
7. Leskova G.F., Michunskaya A.B., Kobozeva L.P., Klimenko E.D. Influence of perfloran on structural and metabolic disturbances in the liver during experimental atherosclerosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2003; 136(4): 340–343.
8. Lutsenko M.T., Andriyevskaia I.A., Ishutina N.A. Oxygen-transport function of blood at pregnant, transferred the aggravation of the herpesvirus infection. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk* 2012; (6):66–72 (in Russian).
9. Lutsenko M.T., Andriyevskaya I.A., Ishutina N.A., Mironenko A.G. Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at cytomegalovirus infection. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk* 2015; 70(1):106–112 (in Russian). doi: 10.15690/vramn.v70i1.1239
10. Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E. The red blood cell membrane of preterm infants in the early neonatal period. *General Reanimatology* 2014; 10(6):46–54 (in Russian). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-46-54>
11. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J. Chromatography* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

12. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509.

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Николай Николаевич Дорофиев, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Nikolay N. Dorofienko, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Поступила 08.07.2019
Принята к печати 15.08.2019

Received July 08, 2019
Accepted August 15, 2019

УДК 618.36:579.887.111]576.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-54-61

ОСОБЕННОСТИ MORFOFUNKЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЛАЦЕНТЫ, ИНФИЦИРОВАННОЙ MYCOPLASMA GENITALIUM

О.В.Кожарская^{1,2}, О.В.Островская¹, С.В.Супрун¹, Д.В.Мусатов², Н.М.Ивахнишина¹,
М.А.Власова¹, О.А.Лебедько¹

¹Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства
здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение морфофункционального состояния плаценты, инфицированной *Mycoplasma genitalium*. **Материалы и методы.** Осуществлено гистологическое, морфометрическое и молекулярно-генетическое исследование 34 плацент от женщин с преждевременными родами. Гистологическое исследование проводили по стандартной методике с окраской гематоксилин-эозином. Морфометрию осуществляли с помощью системы анализа изображения на базе микроскопа «Carl Zeiss» с использованием программы «Axio Vision». Инфицированность плацент изучена методом ПЦР. Выявляли геном следующих возбудителей: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Chlamydia trachomatis*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. **Результаты.** Геном перинатально значимых инфекций обнаружен в 21 плаценте из 34 (61,8%). ДНК *M. genitalium* выявлена в одной плаценте в виде моноинфекции (2,9%), в другой – в сочетании со *S. agalactiae* (2,9%). Кроме того определены ДНК *Ureaplasma* spp. – в 32,3% и ДНК *M. hominis* – в 23,5% случаев в составе моно- и сочетанных инфекций. В единичных плацентах обнаружены ДНК *S. agalactiae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 4 type*. Других инфекционных агентов не определено. В плаценте, инфицированной *M. genitalium*, при патогистологическом исследовании выявлены признаки субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности, воспалительные изменения в оболочках, пороки развития последа. Морфометрическое исследование терминальных ворсин плаценты, инфицированной *M. genitalium*, показало уменьшение содержания сосудов в терминальных ворсинах, уменьшение площади, вертикального и горизонтального размеров, периметра ворсин по сравнению со средними значениями показателей терминальных ворсин неинфицированных плацент. **Заключение.** Особенности васкуляризации плаценты, инфицированной *M. genitalium*, указывают на снижение газообмена и развивающуюся гипоксию плаценты, что может быть одной из составляющих в полиэтиологичной природе невынашивания беременности. Использование морфометрической характеристики терминальных ворсин плаценты позволяет объективизировать данные о состоянии терминальных ворсин, прогнозировать риск внутриутробного инфицирования новорожденного.

Ключевые слова: *Mycoplasma genitalium*, плацента, морфометрия.

FEATURES OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE PLACENTA INFECTED WITH MYCOPLASMA GENITALIUM

Контактная информация

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: olrom 41@ mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Leading staff scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group of the Laboratory of Complex Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: olrom 41@ mail.ru

Для цитирования:

Кожарская О.В., Островская О.В., Супрун С.В., Мусатов Д.В., Ивахнишина Н.М., Власова М.А., Лебедько О.А. Особенности морфофункционального состояния плаценты, инфицированной *Mycoplasma genitalium* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 73. С. 54–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-54-61

For citation:

Kozharskaya O.V., Ostrovskaya O.V., Suprun S.V., Musatov D.V., Ivakhnishina N.M., Vlasova M.A., Lebedko O.A. Features of the morphofunctional state of the placenta infected with *Mycoplasma genitalium*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:54–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-54-61

O.V.Kozharskaya^{1,2}, O.V.Ostrovskaya¹, S.V.Suprun¹, D.V.Musatov², N.M.Ivakhnishina¹,
M.A.Vlasova¹, O.A.Lebedko¹

¹Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute
of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

²Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health, 85 Istomina Str., Khabarovsk,
680028, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study morphofunctional state of the placenta infected with *Mycoplasma genitalium*. **Materials and methods.** Histological, morphometric and molecular genetic studies of 34 placentas from women with preterm birth were carried out. Histological examination was performed according to the standard method with hematoxylin-eosin staining. Morphometry was done using the image analysis system based on the microscope "Carl Zeiss" using the program "Axio Vision". Placental infection was studied by PCR. The genome of the following pathogens was identified: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp., *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Chlamydia trachomatis*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. **Results.** The genome of perinatal infections was found in 21 placentas of 34 (61.8%). *M. genitalium* DNA was detected in one placenta as monoinfection (2.9%), in another it was in combination with *S. agalactiae* (2.9%). In addition, the DNA of *Ureaplasma* spp. was determined in 32.3% and *M. hominis* DNA in 23.5% of cases in mono- and combined infections. Single placentas had DNA of *S. agalactiae*, *Cytomegalovirus*, *human Herpes virus type 4*. No other infectious agents were identified. In the placenta infected with *M. genitalium*, pathohistological examination revealed signs of subcompensated chronic placental insufficiency, inflammatory changes in the membranes, malformations of the afterbirth. Morphometric study of terminal villi of the placenta infected with *M. genitalium* showed a decrease in the content of vessels in the terminal villi, a decrease in the area, of vertical and horizontal dimensions, the perimeter of the villi compared with the average values of the terminal villi of uninfected placenta. **Conclusion.** Features of vascularization of the placenta infected with *M. genitalium* indicate a decrease in gas exchange and developing hypoxia of the placenta, which may be one of the components in polyetiological nature of miscarriage. The use of the morphometric characteristics of the terminal villi of the placenta allows to objectify the data on the state of the terminal villi, and to predict the risk of intrauterine infection of the newborn.

Key words: *Mycoplasma genitalium*, placenta, morphometry.

Микоплазмы – самые мелкие свободно живущие бактерии, они широко распространены в природе, встречаются у птиц, рыб, насекомых, млекопитающих. Известно около 100 видов микоплазм. От человека выделено 15 видов, 6 из них обладают потенциальной патогенностью. *Mycoplasma pneumoniae* – возбудитель респираторного микоплазмоза. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. – условно-патогенные микроорганизмы, колонизируют урогенитальный тракт, вызывают в нем неспецифические воспалительные процессы, влияют на течение и исходы беременности. *Mycoplasma fermentans* и *Mycoplasma penetrans* встречаются у человека редко, мало изучены. *Mycoplasma genitalium* – безусловно патогенный возбудитель, передаваемый половым путем, практически не встречается у клинически здоровых лиц. Сравнительно недавно получены доказательства роли инфекции, вызванной *M. genitalium*, в развитии уретрита у мужчин, цервицита и воспалительных заболеваний малого таза у женщин [9, 10, 13]. Среди четырех безусловных патогенов, вызывающих социально-значимые инфекции (*Chlamydia trachomatis*, *M. genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*) по частоте выявления *M. genitalium* находится на втором месте после *C. trachomatis* [7]. Среди молодых людей группы повышенного риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, частота выявления *M. genitalium* составляет 3,5%, причем риск выявления выше среди пациентов уже инфицированных одним или несколькими воз-

будителями [12]. Соотношение моно- и микст-инфекций у женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями, вызванными *M. genitalium*, составляет 64:36 [2].

Исследование методом ПЦР генитальных мазков 80 беременных женщин г. Хабаровска не выявило *M. genitalium*. В тоже время среди 200 беременных женщин из с. Троицкое Нанайского района с относительно низким уровнем жизни, отдаленностью от центров квалифицированной медицинской помощи, *M. genitalium* обнаружена как моноинфекция в 0,5% случаев, а в сочетании с другими возбудителями – в 13,6% [1]. В плацентах, полученных от женщин с преждевременными родами, *M. genitalium* определена в 2,3% случаев, в плацентах от доношенных беременностей – не выявлена [4].

Плацента – провизорный (временный, предварительный) орган, обеспечивающий важнейшие функции до формирования и начала функционирования внутренних органов (трофическую, дыхательную, выделительную, эндокринную, защитную, депонирующую). Механизмы индуцированных бактериями и вирусами повреждений плаценты плохо изучены [8, 11]. Наиболее значимым фактором патогенеза является нарушение строения терминальных ворсин плаценты, которым принадлежит ведущая роль в обмене между кровью матери и плода. Качественная и количественная оценка терминальных ворсин служит одним из диагностических критериев полноценности функции

плаценты [3]. Представляет интерес изучение поражения последа, в частности терминальных ворсин, вызванного таким малоизученным безусловным патогеном, как *M.genitalium*.

Цель работы – изучение морфофункционального состояния плаценты, инфицированной *M.genitalium*, полученной от женщины с преждевременными родами.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базах Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД и патологоанатомического отделения КГБУЗ «Перинатальный центр».

Проведено макроскопическое, гистологическое, морфометрическое и молекулярно-генетическое исследование 34 плацент от женщин, беременность которых завершилась преждевременно на сроке гестации 30-36 недель.

После макроскопического изучения последов из центральной зоны плаценты вырезали фрагменты ткани, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине. Гистологическое исследование проведено на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Использована стандартная схема гистологического исследования.

Из образцов нефиксированного последа с хориальной пластины взяты пробы плацентарной ткани, в которых методом ПЦР выявляли геном следующих возбудителей: *M.genitalium*, *M.hominis*, *Ureaplasma* spp. (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Chlamydia trachomatis*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Работу выполняли с помощью наборов реагентов, позволяющих выделять РНК/ДНК из клинического материала (Рибосорб, Рибо-преп) и наборов для выявления отдельных возбудителей: АмплиСенс® *C.trachomatis*-FL, АмплиСенс® *M.hominis*-FL, АмплиСенс® *M.genitalium*-FL, АмплиСенс® *Ureaplasma* spp.-скрин-титр-FL, АмплиСенс® HSV I-II-FL, АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL, АмплиСенс® *S.agalactiae*-скрин-титр-FL, АмплиСенс® *P.aeruginosa*-скрин-титр-FL, СТАФИЛО-ПОЛ-Species-PВ, ИНФЛЮЭНЗА-PВ, ЭНКОПОЛ-PВ, АмплиСенс® *Parvovirus B19*-FL, *Listeria monocytogenes*-скрин производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, а также СТРЕПТОПОЛ-PВ, ЭНТЕРОПОЛ-PВ производства ООО НПФ «Литех» (Москва). Работу осуществляли на анализаторе CFX96Touch (Bio-Rad, США) с определением продуктов ПЦР в реальном времени и детекторе «Джин» с использованием флуоресцентного излучения для качественного анализа ПЦР (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). На основании результатов ПЦР были сформированы группы с неинфицированными плацен-

тами (группа А) и с инфицированными плацентами (группа В).

Морфометрический анализ препаратов выполнен с помощью системы анализа изображения на базе компьютерного микроскопа Carl Zeiss с программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия), оснащенного сканирующей телекамерой и программами морфометрического анализа. Гистологические срезы толщиной 4 мкм изготовлены из парафиновых блоков на ротационном микротоме Leica (Leica Biosystems). Срезы помещали на предметные стекла Shandon толщиной 1,0 мм, покрывали стеклами Shandon толщиной 0,17 мм и окрашивали по стандартной методике на гистологических автоматах Leica. Каждый гистологический срез анализировали под микроскопом, переводили в файловый формат JPEG с подсчетом ворсин плаценты в 5 полях зрения.

Проведен анализ терминальных ворсин в 5 полях зрения каждой из плацент. С помощью программного обеспечения измерена площадь терминальных ворсин, вертикальный и горизонтальный размеры, периметр, произведен подсчет капилляров в каждом поле зрения, установлено расстояние от капилляров до синцитиотрофобласта. Определены средние значения этих показателей в группах с неинфицированными и инфицированными плацентами. Сопоставлены средние значения морфометрических показателей 35 терминальных ворсин в 5 полях зрения плаценты, с выявленной *M.genitalium*, со средними значениями показателей терминальных ворсин группы А (525 ворсин) и группы В (710 ворсин). В случае обнаружения *M.genitalium* в плаценте в виде моноинфекции проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения беременности, родов, состояния плаценты и новорожденного по протоколу патологоанатомического описания.

Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Результаты работы оценивали с вычислением средних величин и ошибки средней ($M \pm m$), использовали критерий достоверности (t) Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В плацентах женщин с преждевременными родами в 21 случае из 34 (61,8%) выявлен геном перинатально-значимых инфекций. Генетический материал *M.genitalium* определен в одной плаценте в виде моноинфекции (2,9%), в другой – в сочетании со *S.agalactiae* (2,9%). Кроме того выявлены ДНК *Ureaplasma*

spp. – в 32,3% случаев в составе моно- и смешанных инфекций, ДНК *M. hominis* – в 23,5% также как моно- и смешанные инфекции. В единичных плацентах определены ДНК *S. agalactiae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 4 type*. В плацентах 13 женщин возбудители внутриутробных инфекций не выявлены. На основании полученных результатов сформированы группы сравнения. Группа А – 13 неинфицированных плацент и группа В – 21 инфицированная плацента.

В случае выявления ДНК *M. genitalium* в плаценте в виде моноинфекции настоящая беременность у женщины 29 лет была пятой, роды – вторыми. Три беременности завершились спонтанными выкидышами на ранних сроках. Настоящая беременность развивалась с угрозой выкидыша в 9, 18-19 и 24-25 недель гестации. В эти периоды женщина получала стационарное лечение. На сроке гестации 18-19 недель диагностирована истмико-цервикальная недостаточность и введен акушерский пессарий. Роды начались на сроке 30 недель с преждевременным излитием зеленых околоплодных вод. Плод родился с массой 1200 г, состояние при рождении по шкале Апгар оценили на 3 балла, через 5 минут – на 5 баллов.

Масса плаценты составила 262 г, размеры – 18×15×2 см, плацентарно-плодовый индекс – 0,21. Высокий плодово-плацентарный коэффициент связан с выраженной компенсаторной реакцией у плода на фоне гипопластических изменений плаценты. Пуповина имела 3 сосуда с парацентральной прикреплением. Плодовая поверхность плаценты была желто-серой, оболочки – плотные, тусклые, указывающие на воспалительные изменения в последе.

Гистологическое исследование плаценты выявило морфологические признаки восходящего инфицирования последа: лимфо-лейкоцитарный децидуит, хориоамнионит. Воспалительные изменения в децидуальной оболочке привели к дистрофическим изменениям в плацентарной ткани, частичной отслойке плаценты (с этим связаны частые угрозы выкидыша во время беременности), с формированием ободка по краю плаценты, нарушением процессов имплантации и плацентации.

Определена острая плацентарная недостаточность, обусловленная частичной отслойкой нормально-расположенной плаценты.

Установлена хроническая плацентарная недостаточность.

Снижены компенсаторные проявления в плаценте: увеличено число резорбционных и терминальных ворсин; увеличено число синцитиокапиллярных мембран; снижено количество капилляров; снижена васкуляризация терминальных ворсин.

Определены выраженные инволютивно-дистрофические изменения: увеличение количества фибриноида створчатых ворсин и ворсин 2 порядка; увеличено количество псевдоинфарктов; сужено межворсинчатое пространство; отмечен фиброз ворсин 2 порядка.

Выявлены циркуляторные изменения: псевдоинфаркты в межворсинчатом пространстве; инфаркты ворсин хориона; тромбоз; гиперемия; снижение показателей васкуляризации ворсин; гиперплазия капилляров ворсин.

Нарушено созревание ворсин хориона по типу диссоциированных ворсин: наличие ворсин разных размеров, различной степени зрелости и васкуляризации; наличие зон промежуточных дифференцированных, единичных эмбриональных ворсин среди нормальных терминальных ворсин, соответствующее гестационному сроку).

Кроме того, обнаружены склероз и фибриноидные некрозы промежуточных и створчатых ворсин, крупноочаговые некрозы и крупноочаговые кровоизлияния в интервиллезном пространстве, малокровные терминальные ворсины, утолщение стенок сосудов, а также лейкоцитарная инфильтрация в интервиллезном пространстве и стенках сосудов.

По результатам патогистологического исследования сделано заключение: новорожденный относится к группе риска по внутриутробному инфицированию, иммуно-эндокринным нарушениям, энцефалопатии, кардиопатии, энтеропатии, диспластическим порокам развития.

Проведено сопоставление средних морфометрических показателей терминальных ворсин плаценты, инфицированной *M. genitalium*, с аналогичными показателями в группах неинфицированных (группа А) и инфицированных (группа В) плацент (табл.).

Параметры плаценты, инфицированной *M. genitalium*, отличались от показателей группы А (неинфицированных плацент). Достоверное уменьшение площади терминальных ворсин, вертикального и горизонтального размера, периметра, а также количества капилляров в терминальных ворсинках можно рассматривать как снижение степени васкуляризации, снижение поверхности газообмена. Это указывает на более выраженную гипоксию плаценты и представляет угрозу жизни плода.

Такие морфометрические показатели терминальных ворсин плаценты, инфицированной *M. genitalium*, как площадь ворсин, вертикальный размер, периметр, количество капилляров в ворсинах, были достоверно меньше, чем параметры группы инфицированных плацент (группа В). То есть, повреждения терминальных ворсин в плаценте, инфицированной *M. genitalium*, были более выражены, не только по сравнению со средними значениями параметров терминальных ворсин неинфицированных плацент, но и по сравнению со средними показателями в группе с инфицированными плацентами.

Известно, что невынашивание беременности – полиэтиологическая патология. Ее причиной могут быть генетические, анатомические, гормональные, тромбофилические факторы, иммунные нарушения. Причина невынашивания беременности может остаться нерас-

крытой – идиопатическое невынашивание. Описаны механизмы воспаления в пределах развивающейся системы мать–плацента–плод как при выраженной, так и при скрытой бактериальной и вирусной инфекции [5, 6, 8]. Авторы полагают, что существенная роль инфекции, как причины преждевременных родов, может считаться достоверно установленной. Полученные нами результаты показывают, что инфицирование плаценты

M.genitalium сопровождается ухудшением васкуляризации плаценты, более выраженными повреждениями терминальных ворсин, чем в группах инфицированных и неинфицированных плацент от женщин с невынашиванием беременности. Инфицирование плаценты *M.genitalium* может быть одной из составляющих в многопричинном патогенезе невынашивания беременности.

Таблица

Сравнение морфометрических показателей терминальных ворсин в плаценте, инфицированной *M.genitalium*, со средними параметрами терминальных ворсин групп неинфицированных (А) и инфицированных (В) плацент (M±m)

Показатели	Исследуемые группы		
	<i>M.genitalium</i> 35/1 [#]	Группа А 528/13 [#]	Группа В 710/21 [#]
Площадь терминальных ворсин, мкм ²	1709,1±528,48	2865,72±161,07*	2888,65±362,87*
Вертикальный размер, мкм	41,47±5,47	59,39±1,73**	58,87±3,61**
Горизонтальный размер, мкм	48,14±5,78	61,03±1,81*	69,02±10,81
Периметр, мкм	148,93±18,94	207,51±6,35*	296,71±93,47*
Количество сосудов, абс.	2,89±0,25	4,59±0,10***	3,97±0,19***
Расстояние сосудов от синцитиотрофобласта, мкм	1,92±0,16	1,72±0,04	2,19±0,20

Примечание: # – количество ворсин/количество обследованных женщин; * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,0005 – уровень статистической значимости различия показателей в сравнении с параметрами терминальных ворсин плаценты, инфицированной *M.genitalium*.

Данные как патогистологического, так и морфометрического исследования плаценты, инфицированной *M.genitalium*, указали на высокую степень риска развития внутриутробной гипоксии и внутриутробной инфекции. Прогноз подтвердился. Новорожденный родился в состоянии тяжелой асфиксии с признаками хронической внутриутробной гипоксии (Р.20 МКБ-10), с задержкой внутриутробного развития на фоне хронической плацентарной недостаточности с развитием острого нарушения кровообращения. В раннем неонатальном периоде у него была диагностирована врожденная пневмония (Р.23 МКБ-10). Ребенок переведен в реанимационное отделение, в дальнейшем – на долечивание в отделение патологии новорожденных. В последующем ребенок выписан домой под контроль педиатра поликлиники в удовлетворительном состоянии.

Катамнестическое наблюдение в течение двух лет жизни установило, что у ребенка отмечаются частые простудные заболевания, случаи пневмонии, обструктивного бронхита на фоне иммунной недостаточности. Психическое и физическое развитие находится в пределах возрастной нормы, ребенок компенсирован и адаптирован к внешним условиям жизни, находится под наблюдением педиатра и других специалистов поликлиники.

Для большинства инфекций плаценты нет специфических маркеров, которые можно выявить на свето-

оптическом уровне при рутинных методах окраски. Для этой цели можно использовать другие методы: бактериологический, вирусологический, иммунофлюоресцентный, молекулярно-генетический. Но в практическом здравоохранении эти методы используются очень редко из-за высокой стоимости и больших трудозатрат. Нами предлагается быстрый и точный способ, по результатам которого можно определить состояние терминальных ворсин плаценты, заподозрить инфекцию плаценты, сделать заключение о высоком риске развития инфекционного процесса у ребенка, о необходимости длительного постнатального наблюдения за ребенком и этиологического лечения родильницы. Метод рекомендуется применять патологоанатомам при составлении заключения по данным исследования последа.

Выводы

1. Плаценты женщин с преждевременными родами в 61,8% случаев были инфицированы возбудителями перинатально-значимых инфекций. ДНК *Ureaplasma* spp. и ДНК *M.hominis* обнаружены, соответственно, в 32,3 и 23,5% случаев в составе моно- и смешанных инфекций. В единичных плацентах определены ДНК *S.agalactiae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 4 type*.

2. ДНК *M.genitalium* выявлена в плацентах от недоношенных беременностей в виде моноинфекции в

2,9% случаев, кроме того, в виде микст-инфекции со *S.agalactiae*, так же в 2,9%.

3. Патогистологическое исследование плаценты, инфицированной *M.genitalium*, установило признаки острой плацентарной недостаточности, субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности, воспалительные изменения в оболочках (децидуит, хориоамнионит), диспластические процессы.

4. Морфометрическое изучение плаценты, инфицированной *M.genitalium*, показало уменьшение площади, вертикального и горизонтального размеров, периметра терминальных ворсин, а также снижение количества капилляров в терминальных ворсинках по

сравнению со средними параметрами терминальных ворсин группы неинфицированных плацент от женщин с преждевременными родами. Снижение степени васкуляризации терминальных ворсин приводит к снижению газообмена, нарастанию гипоксии, развитию плацентарной недостаточности, может явиться причиной преждевременного прерывания беременности. Морфометрическое исследование объективизирует полученные данные.

5. Морфометрическое исследование плаценты позволяет выявить инфекционный процесс в плаценте и прогнозировать состояние ребенка в первые месяцы и годы жизни

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова М.А., Островская О.В., Супрун С.В., Ивахнишина Н.М., Наговицына Е.Б., Баев М.И. Распространенность перинатально значимых инфекций среди беременных женщин Приамурья // Новости «Вектор-Бест». 2013. №4(70). С.8–12.
2. Гуцин А.Е. Кисина В.И., Хайруллина Г.А. Современный взгляд на проблемы диагностики и лечения моно- и микстинфекций, передаваемых половым путем // Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т.14, №3. С.85–93. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514385-93>
3. Дятлова Л.И., Герасимов В.Н. Особенности ультраструктуры маточно-плацентарной области при беременности, осложненной хориоамнионитом // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18, №2. С.181–188.
4. Ивахнишина Н.М., Кожарская О.В., Островская О.В., Наговицына Е., Власова М.А., Мурая Е.М., Супрун С.В. Инфицированность плаценты при невынашивании беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.56. С.88–93.
5. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. М.:Дипак, 2005. 176 с. (in Russian)
6. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. М., 2004. 494 с.
7. Рыжих П.Г., Гуцин А.Е. Распространение штаммов *M.genitalium*, имеющих мутацию резистентности к макролидам, на территории Российской Федерации (Москвы) // VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика – 2014»: сб. трудов. М., 2014. Т1, С.174–175.
8. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб.: Элби СПб., 2002. 352 с.
9. Horner P., Blee K., Adams E. Time to manage *Mycoplasma genitalium* as an STI: but not with azithromycin 1g! // Curr. Opin. Infect. Dis. 2017. Vol.27, №1. P.68–74. doi: 10.1097/QCO.0000000000000030
10. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2015; Vol.61, №3. P.418–426. doi: 10.1093/cid/civ312
11. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta // Placenta. 2017. Vol.59, №1 (Suppl.). P.8–16 doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020
12. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Dohn B., Benkovich A., Savicheva A., Sokolovsky E., Jensen J.S., Domeika M., Unemo M. First evaluation of polymerase chain reaction assays used for diagnosis of *Mycoplasma genitalium* in Russia // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009. Vol.23, №10. P.1164–1172. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03276.x
13. Taylor-Robinson D. Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly // Clin. Microbiol. Rev. 2011. Vol.24, №3. P.498–514. doi: 10.1128/CMR.00006-11

REFERENCES

1. Vlasova M.A., Ostrovskaya O.V., Suprun S.V., Ivakhnishina N.M., Nagovitsyna E.B., Baev M.I. Prevalence of perinatal relevant infections among pregnant women of Amur River Area. Novosti "Vector-Best" 2013; 4:8–12 (in Russian).
2. Gushchin AE, Kisina VI, Khayrullina GA. The modern view of the diagnosis and treatment of sexually transmitted mono- and mixed infections. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2015; 14(3):85–93 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/klinderma201514385-93>
3. Dyatlova L.I., Gerasimov V.N. Specifics ultrastructure of utero-placental area in pregnancy complication by chorioamnionitis. *Health and Education Millennium* 2016; 18(2):181–188 (in Russian).
4. Ivakhnishina N.M., Kozharskaya O.V., Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova MA, Muraya E.M., Suprun S.V. Placental infection in habitual miscarriage. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 56:88–93 (in Russian).

5. Kuz'min V.N., Adamyan L.V. Virus infections and pregnancy. Moscow: Dipak; 2005 (in Russian).
6. Kulakov V.I., Ordzhonikidze N.V., Tyutyunnik V.L. Placental insufficiency and infection. Moscow; 2004 (in Russian).
7. Ryzhikh P.G., Gushchin A.E. Prevalence of Mycoplasma genitalium strains having macrolide resistance mutation in the territory of Russian Federation (Moscow). In: Molecular diagnostics. Proceedings of the VIII All-Russian Conference (Vol.1). Moscow; 2014: 174–175 (in Russian).
8. Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal infections. Pathogenesis, morphological diagnostics and clinical-morphological comparisons: practical manual. St. Petersburg: Elbi SPb; 2002 (in Russian).
9. Horner P., Blee K., Adams E. Time to manage Mycoplasma genitalium as an STI: but not with azithromycin *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2014; 27(1): 68–74. doi: 10.1097/QCO.0000000000000030
10. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61(3):418–426. doi: 10.1093/cid/civ312
11. Pereira L., Tabata T., Pettitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta* 2017; 59(Suppl.1):S8–S16 doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020
12. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Dohn B., Benkovich A., Savicheva A., Sokolovsky E., Jensen J.S., Domeika M., Unemo M. First evaluation of polymerase chain reaction assays used for diagnosis of Mycoplasma genitalium in Russia. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23(10):1164–1172. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03276.x
13. Taylor-Robinson D. Jensen J.S. Mycoplasma genitalium: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24(3):498–514. doi: 10.1128/CMR.00006-11

Информация об авторах:

Ольга Валерьевна Кожарская, врач патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Денис Викторович Мусатов, врач патологоанатом, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Наталья Михайловна Ивахнишина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Ol'ga V. Kozharskaya, MD, Head of Pathology Anatomy Department, Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Leading staff scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group of the Laboratory of Complex Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Denis V. Musatov, MD, Pathologist of Pathology Anatomy Department, Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Natalia M. Ivakhnishina, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group of the Laboratory of Complex Methods of Research of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group of the Laboratory of Complex Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Olga A. Lebed'ko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 18.04.2019

Принята к печати 22.07.2019

Received April 18, 2019

Accepted July 22, 2019

УДК 615.322:616-092.6

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-62-68

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НООТРОПНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ

Н.В.Симонова, В.А.Доровских, Р.А.Анохина, М.А.Штарберг, Н.Г.Браш, В.В.Будник

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Введение. Изучение возможности повышения умственной работоспособности во время учебного процесса у контингента лиц, обучающихся в высших учебных заведениях, с помощью фитоадаптогенов является перспективным ввиду отсутствия токсичности, побочных эффектов у препаратов растительного происхождения и поливалентности фармакологического действия, включающего антиоксидантную активность. **Цель.** Изучить влияние препарата левзеи сафлоровидной (*Leuzea carthamoides*), на показатели умственной работоспособности и антиоксидантного статуса у студентов-добровольцев третьего курса. **Материалы и методы.** В контролируемое открытое рандомизированное исследование включено 20 студентов-добровольцев, обучающихся на третьем курсе Амурской государственной медицинской академии. Участники исследования были рандомизированы на две группы, в каждой по 10 человек: в контрольной группе студенты не получали препарат левзеи; в экспериментальной группе студенты ежедневно перорально принимали препарат левзеи по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней. Исследование когнитивной сферы включало использование простых психологических методик-тестов: таблицы Шульте и проба на запоминание 10 слов. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и компонентов антиоксидантной системы (церулоплазмينا, витамина Е, каталазы) в плазме крови. **Результаты.** Установлено наличие ноотропной активности у адаптогена левзеи: ежедневный прием препарата студентами способствует улучшению памяти и более быстрому запоминанию определенного объема материала, снижению уровня истощаемости произвольного внимания в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе добровольцев. При анализе влияния левзеи сафлоровидной на антиоксидантный статус студентов было констатируется, что введение фитоадаптогена способствует статистически достоверному снижению в плазме крови содержания гидроперекисей липидов на 12%, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида – на 18% на фоне повышения активности церулоплазмينا на 11%, витамина Е – на 12%, каталазы – на 13% по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе добровольцев. **Заключение.** Использование препарата левзеи студентами-добровольцами приводит к стабилизации процессов перекисидации на фоне повышения активности основных компонентов антиоксидантной системы, что указывает на клиническую оправданность и перспективность использования левзеи сафлоровидной студентами высших учебных заведений.

Ключевые слова: адаптогены, левзея сафлоровидная, умственная работоспособность, память, внимание, антиоксидантный статус, студенты-добровольцы.

RESULTS OF CLINICAL STUDY OF NOOTROPIC AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LEUZEA CARTHAMOIDES

N.V.Simonova, V.A.Dorovskikh, R.A.Anokhina, M.A.Shtarberg, N.G.Brash, V.V.Budnik

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The study of the possibility of increasing mental performance with phytoadaptogens

Контактная информация

Наталья Владимировна Симонова, д-р биол. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.
E-mail: simonova.agma@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia V. Simonova, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: simonova.agma@yandex.ru

Для цитирования:

Симонова Н.В., Доровских В.А., Анохина Р.А., Штарберг М.А., Браш Н.Г., Будник В.В. Результаты клинического исследования ноотропной и антиоксидантной активности левзеи сафлоровидной // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.62–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-62-68

For citation:

Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Anokhina R.A., Shtarberg M.A., Brash N.G., Budnik V.V. Results of clinical study of nootropic and antioxidant activity of *Leuzea carthamoides*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:62–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-62-68

during the learning process of individuals enrolled in institutions of higher education seems quite perspective taking into account the lack of toxicity, adverse effects of herbal preparations and polyvalentes of pharmacological actions, including antioxidant activity. **Aim.** To study the effect of the drug *Leuzea carthamoides* on indicators of mental health and antioxidant status in students-volunteers of the third studying year. **Materials and methods.** The controlled open randomized study included 20 volunteer students in the third year of the Amur State Medical Academy. The study participants were randomized into two groups, each of 10 people: in the control group, students did not take *Leuzea*; in the experimental group, students daily took 2 tablets of *Leuzea* orally 2 times a day for 25 days. The study of cognitive sphere included the use of simple pathopsychological tests: Schulte tables and a test for memorizing 10 words. The intensity of lipid peroxidation processes was assessed by studying the content of lipid hydroperoxides, diene conjugates, Malon dialdehyde and antioxidant system components (ceruloplasmin, vitamin E, catalase) in blood plasma. **Results.** There was found the presence of nootropic activity of *Leuzea carthamoides*: daily intake of medication by students helps to improve memory and faster memorization of a certain amount of material, reducing the level of exhaustion of voluntary attention in comparison with the same indicators in the control group of volunteers. In the analysis of the influence of *Leuzea carthamoides* on the antioxidant status of the students, it was concluded that the introduction of phytoadaptogens contributes to a statistically significant decrease in plasma content of lipid hydroperoxides by 12%, of diene conjugates and malonic dialdehyde by 18% against the increase of ceruloplasmin activity by 11%, vitamin E by 12%, catalase by 13% compared to the same indicators in the control group of volunteers. **Conclusion.** The use of *Leuzea carthamoides* by students- volunteers leads to stabilization of the processes of peroxidation against the increase of the activity of the main components of the antioxidant system, indicating clinical validity and potential of the use of *Leuzea carthamoides* by students of higher educational institutions.

Key words: adaptogens, *Leuzea carthamoides*, mental performance, memory, attention, antioxidant status, student volunteers.

Известно, что клиническим исследованием является научное исследование с участием людей, проводимое с целью оценки эффективности и безопасности нового лекарственного средства или расширения показаний к применению уже известного лекарственного препарата [6, 9]. В течение нескольких десятилетий на кафедре фармакологии Амурской медицинской академии фармакологами проводились доклинические исследования (на животных) фармакологической активности уникальной группы лекарственных средств – адаптогенов, в том числе левзеи сафлоровидной (*Leuzea carthamoides*), однако экстраполяция результатов исследований у животных на человека возможна только в общем виде, а иногда невозможна вовсе [4, 5, 7]. Вместе с тем, анализ доклинических исследований имеет важное значение для оценки вероятности развития и характера побочных эффектов, расчёта стартовой дозы для изучения свойств препарата у человека [2, 3, 9]. Доклиническими исследованиями фармакологической активности левзеи сафлоровидной показано, что данное лекарственное средство повышает адаптационный потенциал теплокровного организма, неспецифическую резистентность и иммунореактивность, обладает актопротекторным действием, кардиопротекторным и антиаритмическим эффектами [1, 8, 12]. Естественно, что достаточно широкий спектр фармакологических эффектов адаптогена левзеи сафлоровидной базируется на уникальности химического состава растения, включающего такие биологически активные вещества, как фитостеролы, ратибол (стероидное соединение, обладающее тонизирующим свойством), кумарины, стерины, воски, дубильные вещества (до 5%), камеди, смолы, эфирное масло (0,9%), инулин, органические кислоты (6,07%), предполагающие возможность развития ноотропного действия, а сочетание флавоноидов

с каротином и аскорбиновой кислотой обуславливает наличие антиоксидантного эффекта у данного фитопрепарата. Именно эти аспекты стали основополагающими в разработке концепции и дизайна клинического исследования (I фаза – исследование с участием добровольцев), проведенного в преддверии зимней экзаменационной сессии у студентов третьего курса, поскольку в данный период целесообразность повышения умственной работоспособности при помощи безопасных и эффективных лекарственных средств не вызывает сомнений.

Цель исследования – изучение возможности повышения умственной работоспособности и антиоксидантного статуса у студентов-добровольцев, обучающихся на третьем курсе Амурской медицинской академии, на фоне приема препарата левзеи сафлоровидной.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом фармакологии Амурской государственной медицинской академии. Проведено контролируемое открытое рандомизированное исследование в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (ОСТ №42-511-99 от 29.12.1998 г.), с положениями Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Участники исследования подписывали информированное согласие в соответствии с протоколом, одобренным Этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА.

В исследование включено 20 студентов-добровольцев, обучающихся на третьем курсе Амурской государственной медицинской академии. Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие; отсутствие нарушений функции почек, печени и системы кроветворения; отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь; отсутствие заболеваний центральной и периферической нервной системы; отсутствие инфекционных заболеваний; адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Критерии исключения из исследования: острые инфекции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; хронические заболевания печени и почек; наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь; наличие неконтролируемого судорожного расстройства в анамнезе; бессонница; геморрагический синдром; психиатрические заболевания/социальные обстоятельства, ограничивающие возможность добровольца выполнять требования исследования; индивидуальная непереносимость препарата левзеи.

Эксперимент проводили в течение 28 дней в декабре 2018 года. Добровольцы были разделены на 2 группы (контрольная и экспериментальная), сопоставимые по возрасту и полу (контрольная группа – 5 юношей и 5 девушек; экспериментальная группа – 5 юношей и 5 девушек). Студенты контрольной (1 группы) находились в обычных для себя (стандартных) условиях и не получали препарат левзеи; в экспериментальной (2 группе) студенты принимали таблетированный препарат левзеи внутрь ежедневно 2 раза в день по 2 таблетки в первой половине дня (первый прием – в утренние часы, второй прием – не позднее 16.00) в течение 25 дней. Показатели умственной работоспособности оценивали в 1-й день эксперимента (до приема препарата левзеи добровольцами экспериментальной группы) и на 28-й день эксперимента (после окончания приема препарата левзеи добровольцами экспериментальной группы) у студентов контрольной и экспериментальной групп в одни и те же часы (13.00) и день недели (пятница) для исключения возможности влияния биоритмов на результаты исследования. Изучение когнитивной сферы включало использование простых психологических методик-тестов: таблицы Шульте и проба на запоминание 10 слов [10].

Методика Шульте (Schulte Table) позволяет исследовать произвольное внимание. Тест Шульте был предложен каждому студенту контрольной и экспериментальной групп: предъявлено 4 таблицы, в которых добровольцу необходимо было найти числа от 1 до 25 по порядку, при этом учитывались правильность и последовательность в обозначении цифр и время просчитывания каждой таблицы. На основании полученных результатов был сделан вывод о наличии истощаемости внимания и степени ее выраженности.

Исследование процессов памяти (запоминание, сохранение, воспроизведение) включало пробу на запоминание 10 слов. При выполнении пробы испытуемому зачитывали 10 односложных слов, не имеющих между собой ассоциативных связей (зонтик, рубль, усы, боль, крот, ложь, куб, ром, ёж). Тест проводили с инструкцией («назвать все слова из 10, которые остались в памяти, первоначальный порядок не обязателен»), слова предъявлялись 4 раза и фиксировались после каждого предъявления. Через 40 минут проверялось количество слов, сохранившихся в памяти, отмечались слова, продублированные при воспроизведении и лишние. Для оценки объема памяти использовали правило Миллера: объем в норме соответствует числу 7 ± 2 . Объем кратковременной памяти (КП) оценивали по количеству правильно воспроизведенных слов после первого предъявления. В количественных показателях данные интерпретируются следующим образом: после первого предъявления 7 ± 2 слова – норма; 4 слова – расстройства КП легкой степени (незначительно выраженные); 2-3 слова – умеренные расстройства КП; 0-1 слово – выраженные расстройства КП. Особенности «кривой запоминания» – мнемограммы оценивали по росту воспроизведенных слов при повторных предъявлениях. В норме к 4-5 предъявлению должны быть зафиксированы в памяти и воспроизведены все 10 слов, истощаемость «кривой запоминания» оценивали по снижению объема запоминаемого материала от предъявления к предъявлению.

Забор венозной крови у добровольцев в контрольной и экспериментальной группах осуществляли на 28-й день эксперимента. Кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, полученную плазму крови хранили при температуре -18°C до момента исследования. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и компонентов антиоксидантной системы (церулоплазмينا, витамина Е, каталазы) в плазме крови студентов по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [3, 5, 11]. В работе использовали приборы: спектрофотометры КФК-2МП и UNICO; фотоэлектроколориметр Solar PV 1251C.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты I фазы клинического исследования фармакодинамических показателей левзеи сафлоровидной свидетельствовали, что ежедневный прием препарата студентами-добровольцами не вызывает развития побочных эффектов и осложнений, за исключением одного случая из десяти, потребовавшего отмены препарата (студент предъявил жалобы на бессонницу).

Согласно рекомендациям В.Г.Саковской [10], устойчивость и объем внимания, психический темп можно оценивать с помощью таблиц Шульте, время выполнения заданий по которым не должно превышать 45-60 секунд. Результаты проведенного нами наблюдения показали (табл. 1), что и в контрольной, и в экспериментальной группах добровольцев как при первом (1-й день эксперимента), так и при втором (28-й день эксперимента) исследовании показатель времени выполнения задания находился в диапазоне нормы, был зарегистрирован 1-й уровень объема внимания, отражающий высокую концентрацию и устойчивость произвольного внимания, высокий темп психической деятельности. Достоверных различий между группами студентов показателя времени выполнения задания с использованием таблиц Шульте выявлено не было, что требует дальнейшего изучения и соответствующей интерпретации, однако в экспериментальной группе добровольцев, получавших левзею, на 28-й день опыта

показатель истощаемости (отражающий увеличение времени выполнения задания по последней таблице по сравнению с первой [$t_4 - t_1$]) практически стремился к нулю, и более того, у трех студентов был отрицательный (время выполнения студентом задания по первой таблице было больше времени выполнения студентом задания по последней таблице). В свою очередь, в контрольной группе добровольцев анализ показателя истощаемости свидетельствовал о значительном увеличении времени выполнения задания по последней таблице по сравнению с первой. Оценивая показатель вработываемости (отражающий уменьшение времени выполнения задания по второй таблице в сравнении с первой) на 28-й день эксперимента, необходимо отметить, что и в контрольной, и в экспериментальной группах студентов лишь по 2 человека продемонстрировали быструю вработываемость и затратили меньшее количество времени на выполнение задания по второй таблице, в сравнении с первой.

Таблица 1

Время выполнения задания с использованием таблиц Шульте студентами контрольной и экспериментальной групп ($M \pm m$, секунды)

Группы добровольцев	1-й день эксперимента	28-й день эксперимента
Контрольная группа	28,1 $\pm$ 1,7	33,0 $\pm$ 1,9
Экспериментальная группа	30,4 $\pm$ 2,9	31,4 $\pm$ 2,7

Согласно правилу Миллера, в норме объем памяти (запоминание, сохранение, воспроизведение) при исследовании с использованием пробы на запоминание 10 слов соответствует 7 $\pm$ 2 слова после первого предъявления. Результаты настоящего эксперимента позволили констатировать, что в начале наблюдения у студентов обеих групп объем памяти находился в пределах нормы, подобная тенденция сохранилась и на 28-й день эксперимента, однако важно отметить, что к концу 4-й недели наблюдений у студентов, получавших левзею, регистрировалась положительная динамика показателей мнемодиаграммы («кривой запоминания»): всеми добровольцами экспериментальной группы были правильно воспроизведены все 10 слов уже при втором предъявлении. В контрольной группе правильное воспроизведение всех 10 слов было отмечено при третьем – четвертом предъявлении, за исключением одного испытуемого; кроме того, у трех студентов зафиксировано повторное воспроизведение слов и их замещение.

Таким образом, препарат левзеи оказывает положительное влияние на процессы памяти, способствуя более быстрому запоминанию определенного объема материала. Это связано, на наш взгляд, с улучшением под воздействием биологически активных веществ левзеи сафлоровидиной специфических гемореологических показателей, нормализацией мозгового кровообращения и, как следствие, активизацией высшей интегративной деятельности мозга и восстановле-

нием находящихся в состоянии угнетения нарушений памяти и мыслительных функций, что согласуется с литературными данными [1, 8].

Изучение антиоксидантного статуса организма предопределяет возможность выявления изменений на начальных этапах формирования оксидативного стресса, а степень накопления продуктов радикального характера и липидных перекисей является важным маркером в диагностике предпатологических состояний, патогенетической основой которых становится окислительная модификация биомембран [12–14]. Результаты исследования антиоксидантного статуса студентов-добровольцев показали, что введение препарата левзеи способствует снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и уменьшению содержания продуктов липопероксидации в плазме крови добровольцев в сравнении с аналогичными показателями у студентов контрольной группы к концу эксперимента (табл. 2): концентрация гидроперекисей липидов у студентов, получавших левзею, была статистически достоверно ниже на 12%, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида – на 18%.

Использование фитоадаптогена способствовало повышению активности антиоксидантной системы у добровольцев на 28-й день эксперимента (табл. 3): уровень церулоплазмينا был статистически достоверно выше на 11% по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе студентов, витамина Е – на 12%, каталазы – на 13%.

Таблица 2

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови студентов-добровольцев на 28-й день эксперимента ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Экспериментальная группа	p
Гидроперекиси липидов, нмоль/мл	29,8±0,7	26,5±0,7	<0,05
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	38,8±1,1	31,8±1,0	<0,05
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	5,6±0,2	4,6±0,1	<0,05

Таблица 3

Содержание компонентов антиоксидантной системы в плазме крови студентов-добровольцев на 28-й день эксперимента ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Экспериментальная группа	p
Церулоплазмин, мкг/мл	25,3±0,4	28,1±0,5	<0,05
Витамин Е, мкг/мл	36,5±0,7	41,0±0,7	<0,05
Каталаза, ммоль H_2O_2 л ⁻¹ с ⁻¹	104,0±2,5	117,0±2,4	<0,05

Таким образом, результаты эксперимента свидетельствуют о наличии антиоксидантной активности у левзеи сафлоровидной, что в сочетании с ноотропным действием препарата, подтвержденным настоящим исследованием, дает основание рекомендовать фитоадаптоген к применению обучающимися высших учебных заведений в предсессионный период для улучшения мнестических функций и снижения уровня истощаемости произвольного внимания.

Выводы

1. Клиническими исследованиями I фазы подтверждена ноотропная активность левзеи сафлоровидной, базируемая на более быстром запоминании определенного объема материала и снижении уровня истощаемости произвольного внимания у студентов-

добровольцев Амурской медицинской академии в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе.

2. Изучение антиоксидантного статуса у третьекурсников, получавших левзею, свидетельствовало о снижении интенсивности процессов перекисидации на фоне увеличения активности компонентов антиоксидантной системы в плазме крови добровольцев.

3. Прием препарата левзеи внутрь ежедневно по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней оказывает положительное влияние на показатели высшей интегративной деятельности мозга и антиоксидантный потенциал, что дает основание рекомендовать левзею сафлоровидную к применению обучающимися высших учебных заведений с целью повышения умственной работоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бальхаев И.М., Шантанова Л.Н., Тулесонова А.С. Актопротекторная активность адаптогенов природного происхождения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т.124, №1. С.100–103.
2. Доровских В.А., Симонова Н.В., Коршунова Н.В. Адаптогены в регуляции холодового стресса. Saarbrücken, 2013. 266 с.
3. Доровских В.А., Симонова Н.В., Симонова И.В., Штарберг М.А. Адаптогены растительного происхождения в профилактике заболеваний органов дыхания у детей ясельного возраста // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №1. С.41–44.
4. Доровских В.А., Симонова Н.В., Симонова И.В., Штарберг М.А. Применение фитопрепаратов для коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №1. С.77–79.
5. Доровских В.А., Симонова Н.В., Тонконогова М.С., Пнюхтин О.П., Симонова Н.П. Сравнительная оценка фитоадаптогенов при окислительном стрессе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. №55. С.95–100.
6. Ландышев Ю.С., Доровских В.А., Чапленко Т.Н. Лекарственная аллергия. СПб.: Нордмедиздат, 2010. 192 с.
7. Лашин А.П., Симонова Н.В., Симонова Н.П. Адаптогены в профилактике диспепсии у новорожденных телят // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2013. №8(83). С.28–32.
8. Маслов Л.Н., Гузарова Н.В. Кардиопротекторные и антиаритмические свойства препаратов *Leuzea carthamoides*, *Aralia mandshurica*, *Eleutherococcus senticosus* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т.70, №6. С.48–54. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2007-70-6-48-54>
9. Мелихов О.Г. Клинические исследования. М.: Атмосфера, 2003. 200 с.

10. Саковская В.Г. Экспертно-психологическая оценка когнитивной сферы при органических поражениях головного мозга: усовершенствованная медицинская технология. СПб.: СПбГМА им. И.И.Мечникова, 2008. 25 с.
11. Симонова И.В., Доровских В.А., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей ясельного возраста // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №3. С.56–58.
12. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением: дис. ... д-ра биол. наук. Благовещенск, 2012.
13. Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А. Окислительный стресс и его коррекция карнозином // Успехи современного естествознания. 2015. №4. С.106–113.
14. Aldini G., Yeum Kyung-Jim, Niki E., Russel R. Biomarkers for antioxidant defense and oxidative damage: principles and practical applications. Wiley-Blackwell, 2010. 380 p.

REFERENCES

1. Balkhayev I.M., Shantanova I.N., Tulesonova A.S. Actoprotective activity of the adaptogen of natural origin. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2014; 1: 100–103 (in Russian).
2. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Korshunova N.V. Adaptogens in the regulation of cold stress. Saabrukken; 2013 (in Russian).
3. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Simonova I.V., Shtarberg M.A. Adaptogens of vegetable origin in prophylaxis of respiratory diseases in children of young age. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2011; 1:41–44 (in Russian).
4. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Simonova I.V., Shtarberg M.A. Phytopreparations effect in correction biomembrane lipid peroxidation induced by ultraviolet irradiation. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2011; 1:77–79 (in Russian).
5. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Tonkonogova M.S., Pnjuhtin O.P., Simonova N.P. Comparative evaluation of phytoadaptogens in the conditions of oxidative stress. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 55:95–100 (in Russian).
6. Landyshev Yu.S., Dorovskikh V.A., Chaplenko T.N. Drug Allergy. St. Petersburg; 2010 (in Russian).
7. Lachin A.P., Simonova N.V., Simonova N.P. Adaptogens in the dyspepsia prophylaxis of the newborn calves. *Vestnik Krasnoyarskogo agrarnogo universiteta* 2013; 8:28–32 (in Russian).
8. Maslov L.N., Guzarova N.V. Cardioprotective and antiarrhythmic properties of preparations from *Leuzea carthamoides*, *Aralia mandshurica* and *Eleutherococcus senticosus*. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2007; 6:48–54 (in Russian). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2007-70-6-48-54>
9. Melikhov O.G. Clinical studies. Moscow: Atmosfera; 2003 (in Russian).
10. Sakovskaya V.G. Expert psychological assessment of the cognitive sphere in organic brain lesions: advanced medical technology. St. Petersburg; 2008 (in Russian).
11. Simonova I.V., Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Shtarberg M.A. Non-specific preventive measures against respiratory diseases for nursery age children. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; 3:56–58 (in Russian).
12. Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of lipid peroxidation of membranes induced by ultraviolet irradiation: DSc. (Biol.) thesis. Blagoveshchensk; 2012 (in Russian).
13. Yarygina E.G., Prokop'eva V.D., Bokhan N.A. Oxidative stress and its correction carnosine. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2015; 4:106–113 (in Russian).
14. Aldini G., Yeum Kyung-Jim, Niki E., Russel R. Biomarkers for antioxidant defense and oxidative damage: principles and practical applications. Wiley-Blackwell; 2010

Информация об авторах:

Наталья Владимировна Симонова, д-р биол. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

Владимир Анатольевич Доровских, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dorovskikh@mail.ru

Author information:

Natalia V. Simonova, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

Vladimir A. Dorovskikh, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: dorovskikh@mail.ru

Раиса Афанасьевна Анохина, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_gospit_terapii@amursma.su

Raisa A. Anokhina, MD, PhD (Med.), Senior Lecturer of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf_gospit_terapii@amursma.su

Михаил Анатольевич Штарберг, канд. мед. наук, старший лаборант кафедры химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_khimii@amursma.su

Mikhail M. Shtarberg, MD, PhD (Med.), Senior Laboratory Assistant of Department of Chemistry, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: kaf_khimii@amursma.su

Наталья Геннадьевна Браш, ассистент кафедры нервных болезней, психиатрии и наркологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_nervnyh_bolezney@amursma.su

Natalia G. Brash, MD, Assistant of Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf_nervnyh_bolezney@amursma.su

Виктор Викторович Будник, студент 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Viktor V. Budnik, 3rd year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

*Поступила 07.06.2019
Принята к печати 30.07.2019*

*Received June 07, 2019
Accepted July 30, 2019*

УДК 614.24-006.6:616-039.52

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-69-75

ЕЩЕ РАЗ О ТРУДНОСТЯХ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПАНКОСТА (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

**С.В.Кругляков¹, В.П.Гордиенко², О.В.Лысенко², О.А.Мажарова², А.В.Побережский³, Л.В.Круглякова²,
Ю.В.Кутилов¹**

¹Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть №28 Федеральной службы исполнения наказаний», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 2

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

РЕЗЮМЕ. Рак легких является самой частой онкологической патологией. Но, несмотря на это, он в большинстве случаев диагностируется поздно, когда оперативное лечение невозможно или малоэффективно. Это связано с отсутствием клинических проявлений заболевания на ранних стадиях. Некоторые локализации рака легких, в частности, рак верхушечного сегмента легкого, протекает с неврологической симптоматикой (синдром Панкоста, синдром Горнера), мучительными болями в верхней конечности на стороне поражения, что делает диагностику еще более сложной. Данная работа демонстрирует два случая верхушечного рака легких с различиями в клинических проявлениях, объединенных поздней диагностикой.

Ключевые слова: рак легких, синдром Панкоста, синдром Горнера, поздняя диагностика.

ONCE AGAIN ABOUT DIFFICULTIES OF EARLY DIAGNOSIS OF PANCOAST TUMOR (CASE STUDIES)

**S.V.Kruglyakov¹, V.P.Gordienko², O.V.Lysenko², O.A.Mazharova², A.V.Poberezhskiy³, L.V.Kruglyakova²,
Yu.V.Kutikov¹**

¹Medical and Sanitary Unit number 28 of the Federal Penitentiary Service, 2 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Lung cancer is the most common cancer pathology. But, despite this, it is in most cases diagnosed late, when surgical treatment is impossible or ineffective. This is due to the lack of clinical manifestations of the disease in the early stages. Some localization of lung cancer, in particular, cancer of the apical segment of the lung occurs with neurological symptoms (Pancoast syndrome, Horner syndrome), excruciating pain in the upper limb on the side of the lesion, which makes the diagnosis even more difficult. The present report demonstrates two cases of apical lung cancer with differences in clinical manifestations, united by late diagnosis.

Key words: lung cancer, Pancoast syndrome, Horner syndrome, late diagnosis.

Рак легких в индустриально развитых странах является наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью, примерно 30% смертей от всех видов рака у мужчин обусловлены этой патологией [7]. Частота обнаружения рака легких увеличивается год от

года [3, 10], при этом не происходит улучшения качества его диагностики – в 75% рак легких диагностируется на поздних стадиях, когда хирургическое лечение уже невозможно [7]. Это обусловлено не только особенностями клинического течения, связанными с мор-

Контактная информация

Сергей Викторович Кругляков, врач рентгенолог, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть №28 Федеральной службы исполнения наказаний», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 2. E-mail: medfsin28@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Sergey V. Kruglyakov, MD, Radiologist, Medical and Sanitary Unit number 28 of the Federal Penitentiary Service, 2 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation; E-mail: medfsin28@mail.ru

Для цитирования:

Кругляков С.В., Гордиенко В.П., Лысенко О.В., Мажарова О.А., Побережский А.В., Круглякова Л.В., Кутилов Ю.В. Еще раз о трудностях ранней диагностики рака Панкоста (случаи из практики) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 73. С.69–75. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-69-75

For citation:

Kruglyakov S.V., Gordienko V.P., Lysenko O.V., Mazharova O.A., Poberezhskiy A.V., Kruglyakova L.V., Kutikov Yu.V. Once again about difficulties of early diagnosis of Pancoast tumor (case studies). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:69–75 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-69-75

фологическими изменениями, но и трудностями ранней диагностики опухолей, особенно локализирующихся в верхней доле легкого.

Верхушечный рак легких встречается сравнительно редко и составляет примерно 1% случаев рака легких. За 10 летний период (2002-2012 гг.) в Благоевещенской городской клинической больнице выявлено 33 случая верхушечного рака легких у пациентов в возрасте от 18 до 70 лет [4]. Частота диагностических ошибок при данной локализации опухоли колеблется от 12 до 50% [9, 10]. Поражение опухолью верхушечного сегмента легкого с развитием клинического синдрома вследствие сдавления или прорастания плечевого сплетения, сопровождающегося постоянными интенсивными болями в руке и лопатке, впервые было описано в 1924 году американским рентгенологом Н.К. Панкостом [11]. По морфологическому строению рак Панкоста чаще представлен плоскоклеточным раком (в 80%), реже – крупноклеточным, мелкоклеточным (самым агрессивным), железистым, бронхогенным раком или аденокарциномой. Для определения стадии опухоли Панкоста применяют TNM-классификацию: 0 стадия – обнаруживается редко; I – размер опухоли составляет 2-5 см, она не прорастает в близлежащие ткани; II – размер образования 2-7 см, опухоль выходит за пределы плевры, в единичных региональных лимфатических узлах выявляются метастазы; III – новообразование прорастает в расположенные неподалеку нервные и сосудистые стволы, кости, средостение, трахею и пищевод, выявляются множественные пораженные метастазами лимфатические узлы; IV – опухоль метастазирует во многие органы, высок риск распространения опухолевых клеток в ткани головного мозга и костей.

Эта опухоль является периферическим раком легкого, поражающим сегмент S1 (верхушечный) и в силу своей локализации сопровождающимся особым симптомокомплексом вследствие прорастания нервно-сосудистого пучка, нижних шейных позвонков, верхних ребер и других близлежащих образований. Проявления рака Панкоста весьма специфичны. Это изнуряющие боли в плече и руке, парестезии в пальцах кисти, обусловленные прорастанием нервных корешков на уровне C8, Th1-2, парестезии и онемение пальцев кисти, иногда – атрофия мышц конечности. Зачастую, чтобы ослабить боль в плече, пациент вынужден поддерживать больную руку за локоть. Боль может отдавать под лопатку, в подмышечную область, в грудную клетку. В случае вовлечения в патологический процесс симпатических волокон от уровня верхнего шейного ганглия до сегмента Th1 возникает синдром Горнера, характеризующийся птозом верхнего века, сужением зрачка, западением глазного яблока, прекращением потоотделения на пораженной стороне лица и верхней конечности. Могут беспокоить грубый кашель, осиплость голоса, у некоторых пациентов формируется синдром верхней полой вены. Еще в 1899 году С.П. Боткиным был описан пациент с парезом левой голо-

совой связки вследствие сдавления возвратного нерва увеличенным лимфатическим узлом при хроническом воспалительном процессе в области верхушки легкого [1]. Сходную симптоматику (так называемый синдром Панкоста) могут вызывать воспалительные и опухолевые процессы с локализацией в области верхушки легкого (хондросаркома, нейрогенные опухоли соответствующей локализации, метастатический рак легкого, лимфогранулематоз и т.п.). [5]. Поэтому для подтверждения рака Панкоста обязательна гистологическая верификация диагноза. Специфические признаки рака Панкоста протекают на фоне раковой интоксикации (недомогание, похудание, лихорадка) и паранеопластических расстройств. Для верхушечного рака характерна склонность к деструктивному росту и раннему метастазированию в средостение, головной мозг, печень, кости. Клиника при верхушечном раке легких зависит от преимущественного направления роста опухоли. Выделяют синдром Панкоста полный (клинико-неврологический) и неполный. Различают 4 типа вовлечения нервной системы в процесс в зависимости от прорастания тканей плеча и грудной клетки. Первый тип – поражение нижнего шейного симпатического ганглия с триадой Горнера и болями каузального характера. Второй тип – поражение нижнего ствола плечевого сплетения и 1-2 грудных нервов, проявляющиеся болью в плечевом поясе с иррадиацией в руку, слабостью мышц, расстройством чувствительности и нарушением рефлексов в верхней конечности на пораженной стороне. Третий тип – вовлечение в процесс возвратного нерва с осиплостью голоса и парезом голосовой связки на стороне поражения. Четвертый тип – поражение спинного нерва с соответствующей клиникой [4].

Классические рентгенологические признаки верхушечного рака легкого описаны Л.С. Розенштраухом и соавт. [8]. При этом имеет место затемнение в области верхушки легкого с дугообразной, направленной выпуклостью вниз границей. Верхние очертания опухоли не прослеживаются. На фоне затемнения часто удается увидеть разрушение задних отрезков I, II, а иногда и III ребер, а также нижних шейных и верхних грудных позвонков. По данным А.А. Кречковского и соавт. [4] рентгенологические проявления верхушечного рака различаются в начале заболевания, когда еще не сформирован синдром Панкоста и при запущенном процессе. Верхушечный рак без синдрома Панкоста имеет следующие признаки: опухоль не выходит за пределы легочной ткани. Опухолевые узлы округлой или неправильной полигональной формы, с неровными контурами, структура их однородна. Верхний контур не прослеживается, нижний – дугообразный, выпуклостью направлен книзу. Иногда выявляется неоднородная дорожка к корню легкого (перибронхальный рост опухоли). В стадии сформировавшегося синдрома Панкоста опухолевый процесс выходит за пределы легочной ткани и захватывает структуры средостения,

мягкие ткани грудной клетки, ребра и позвонки. Размер опухолевых узлов более 3 см в диаметре, они округлой, овальной или неправильной формы, чаще неоднородной структуры вследствие неравномерной плотности и деструкции с формированием полостей распада. Наружные контуры нечеткие за счет распространения опухолевой инфильтрации на плевру, мягкие ткани грудной стенки, позвонки, ребра и средостение.

Этиология рака Панкоста, как и других злокачественных новообразований легких, в большинстве случаев связана с воздействием экзогенных канцерогенов (курение, профессиональные вредности, радиация). Риск развития рака легких среди мужчин-курильщиков возрастает в 8-15 раз, среди женщин – в 3-10 раз по сравнению с некурящими. Риск рака легких зависит от дозы, длительности, раннего возраста начала курения, качества табака и фильтра. При отсутствии фильтров на сигаретах риск развития рака легкого возрастает в 20-30 раз. Пассивное курение не менее опасно для людей, находящихся в окружении курящих. Не исключается и влияние наследственности. Большое значение имеет возраст пациента: вероятность развития рака легких в возрасте 35-75 лет возрастает у мужчин в 30 раз, у женщин – в 90 раз. Опухоль Панкоста чаще выявляется у мужчин, но может обнаруживаться и у женщин. Примерное соотношение пациентов мужского и женского пола – 5:1. Однако в последние годы отмечается увеличение числа больных этим заболеванием лиц женского пола, которые курят. Хроническое воспаление и склероз создают благоприятную почву для развития рака легких, т.к. при этом имеет место высокий пролиферативный фон, способствующий накоплению мутаций, ведущих к злокачественной трансформации клеток [7]. Продолжительность жизни больных раком Панкоста зависит от возраста пациента: у молодых людей она составляет не более двух лет (чем моложе пациент, тем агрессивней опухоль) [4]. При проведении сочетанной терапии (оперативное лечение, химио- и лучевая терапия) общая 5-летняя выживаемость составляет около 15%, в группе радикально прооперированных – 29%, в группе нерадикально прооперированных, несмотря на проведение лучевой и химиотерапии, 5 лет не переживает ни один пациент [6].

Приводим собственные наблюдения из архивов лечебных учреждений г. Благовещенска.

Первое наблюдение. Больная Я, 64 лет, поступила в пульмонологическое отделение 02.07.2016 г. с диагнозом: Внебольничная пневмония в верхней доле слева? Опухоль верхней доли слева с метастазами в гортань? Больная предъявляла жалобы на боли в грудной клетке, сухой кашель, общую слабость, отсутствие аппетита, осиплость голоса. Анамнез заболевания собрать не удалось – пациентка путается в событиях, не ориентируется во времени. Родилась в Амурской области, большую часть жизни работала уборщицей. Материально-бытовые условия удовлетворительные.

Привычные интоксикации – курит на протяжении многих лет. В детстве болела простудными заболеваниями. Туберкулез, вирусный гепатит отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не было.

Общее состояние тяжелое. Сознание спутанное. Положение пассивное. Тип телосложения нормостенический. Пониженного питания. Рост 163 см. Вес 60 кг. Кожный покров серый, акроцианоз, эластичность и тургор снижены, в области правого тазобедренного сустава пролежень. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышечная система развита слабо. Костно-суставной аппарат без деформаций, нарушения его функции нет. Форма грудной клетки эмфизематозная, симметричная, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания. При пальпации определяется болезненность в области верхних двух ребер справа. Границы легких расширены вниз на 2 см, при перкуссии выявляется легочный звук с коробочным оттенком. Дыхание слева везикулярное, ослабленное, поверхностное, хрипов нет. Справа в верхних отделах дыхание ослабленное везикулярное, по всем полям сухие рассеянные хрипы. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок смещен на 1,5 см влево от срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные, соотношение тонов сохранено, шумов нет. АД 130/80 мм рт. ст. ЧСС 100 в мин. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот правильной формы, принимает участие в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги на 5-6 см, плотной консистенции, безболезненная. Размеры печени по Курлову 19-12-10 см. Селезенка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Нервная система. Поведение пассивное. Сознание спутанное. Во времени не ориентируется. Обоняние и вкус не нарушены. Речь невнятная, голос хриплый. Зрачки одинаковой формы, реакция на свет живая. Координация движений не нарушена, в позе Ромберга не устойчива. Щитовидная железа не увеличена.

Проведено обследование. Клинический анализ крови: эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 151 г/л, лейкоциты $6,7 \times 10^9/л$, сегментоядерные лейкоциты 63%, эозинофилы 3%, моноциты 5%, лимфоциты 29%, СОЭ 26 мм/ч. При биохимических исследованиях выявлено увеличение СРБ+++, все остальные показатели (общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин, холестерин, фибриноген, протромбиновый индекс, электролиты) в пределах нормальных значений. Анализ на Tuberculosis antibody методом одностадийного иммунохроматического титрования отрицательный. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 98 в мин. Полная блокада правой ножки п. Гиса. Увеличена нагрузка на предсердия. Гипертрофия правого желудочка. Диффузные изменения в миокарде. Анализ мочи без отклонений от нормы.

Рентгенография органов грудной клетки. Легочные поля эмфизематозные. Легочный рисунок усилен за счет пневмосклероза и сосудистого компонента. Прозрачность верхушечного сегмента справа снижена за счет неоднородной тени с нечеткими контурами. Заключение: инфильтративный туберкулез S1 слева? Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз.

Консультация фтизиатра: по клинко-рентгенологическим данным впечатления о туберкулезе легких на момент осмотра не складывается.

26.07.2016 выявлены признаки прогрессирования процесса – тотальная инфильтрация верхней доли справа с четкой нижней границей, направленной выпуклостью вниз (рис. 1), распространение процесса на средостение, мягкие ткани передней грудной стенки с разрушением переднего отрезка 1 ребра). Заключение: опухоль Панкоста.

УЗИ органов брюшной полости: свободной жидкости нет. Гепатомегалия. Диффузно-очаговое поражение паренхимы печени (множественные метастазы в печень).

Томография гортани – новообразование левой черпалонадгортанной складки.

Бронхоскопия: новообразование гортани. Катаральный эндобронхит. На протяжении всех доступных обзору бронхов дополнительных образований не выявлено. Взята биопсия из новообразования гортани.

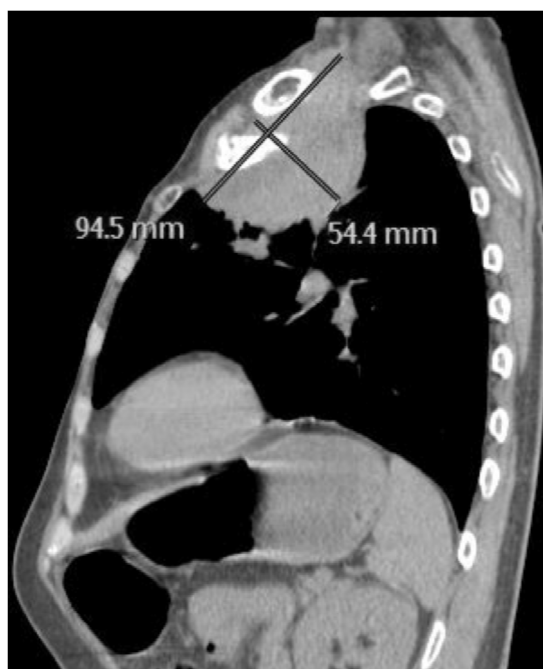


Рис. 1. Женщина, 64 года. Образование верхней доли левого легкого (рак Панкоста) с распространением в средостение, в мягкие ткани передней грудной стенки и подключичной области, с частичным остеоллизом переднего отрезка 1-го ребра. Компьютерный томограф Philips Brilliance Big Bore.

Второе наблюдение. Пациент К., 85 лет. Предъявлял жалобы на сильные боли в правом плече, иррадирующие до кисти, онемение в пальцах правой руки, невозможность из-за этого пользоваться верхней конечностью (последнюю придерживает за локоть),

Результат гистологического исследования – мелкоклеточный рак бронхов.

Консультация ЛОР-врача: Метастазы рака легкого в гортань.

Консультация психиатра: органическое поражение головного мозга сложного генеза (атеросклеротическая, токсическая энцефалопатия), не исключается опухолевое поражение головного мозга. Психоорганический синдром выраженной степени. Рекомендуется КТ головного мозга.

КТ головного мозга: множественные метастазы в головной мозг.

При проведении врачебного консилиума был выставлен диагноз: Рак Панкоста (периферический мелкоклеточный рак верхней доли правого легкого) IV стадия. Метастазы в гортань, головной мозг, печень. Органическое поражение головного мозга выраженной степени.

Повторный осмотр фтизиатра: с учетом данных томографии легких не исключается рак верхней доли правого легкого. Рекомендуется консультация онкорентгенолога. Диагноз онкорентгенолога: рак Панкоста справа с отдаленными метастазами.

Сопутствующий диагноз: ХОБЛ средней степени тяжести вне обострения. Эмфизема легких, диффузный пневмосклероз. ДН I-II степени. Хроническое легочное сердце, компенсированное.

Прекратил курение по настоятельной рекомендации врача во время заболевания двусторонней пневмонией. Тяга к курению сохраняется до последних дней. 2 года назад появился приступообразный сухой кашель. При флюорографии органов грудной клетки были выявлены изменения в области верхней доли справа. После томографии верхушек легких был консультирован фтизиатром и рекомендовано амбулаторное лечение в противотуберкулезном диспансере. Контрольное рентгенологическое исследование после 6-месячного курса специфической терапии динамики не выявило. Рекомендовано наблюдение. 4 месяца назад присоединились боли в области правого плеча, носящие постоянный изнуряющий характер, не снимающиеся приемом ненаркотических анальгетиков. Анамнез жизни: занимался физическим трудом. Оперирован по поводу катаракты обоих глаз, установлены искусственные хрусталики. В последние годы страдал ИБС, стабильной стенокардией, артериальной гипертонией, доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Состояние тяжелое. Выражение лица страдальческое. Нормостенического телосложения, пониженного питания – за 6 месяцев похудел на 10 килограммов. Постоянно придерживает правую руку за локоть для облегчения боли. Переодевается с посторонней помощью. Резкая боль при поверхностной пальпации правого плечевого сустава. Сон нарушен из-за постоянного выраженного болевого синдрома в области правого плеча. Тоны сердца приглушены, рит-

мичные. ЧСС 76 в мин. АД 110/70 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, справа ослабленное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выходит из-под реберной дуги. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание учащено, небольшими порциями.

При лабораторном исследовании существенных отклонений от нормы не выявлено.

При рентгенографии костей выявлена тотальная деструкция головки правой плечевой кости опухолевым процессом, прорастание новообразования в позвонки Th2-3, деструкция задних отделов 3-5 ребер слева (рис. 2). При лучевом исследовании органов грудной клетки (рентгенография и КТ) – поражение верхней доли справа, увеличение лимфатических узлов средостения.

В декабре 2017 года появилась осиплость голоса. Осмотрен ЛОР-врачом, выявлен парез правой голосовой связки. Консультирован онкологом. Диагноз: Периферический рак верхней доли правого легкого (рак Панкоста) T4NxM3 с метастазами в кости (плечевую кость, позвонки Th2-3, 3-5 ребра слева), лимфоузлы средостения, возвратный глоточный нерв справа, парез правой голосовой связки. Раковая кахексия. Назначены наркотические анальгетики, после введения которых болевой синдром облегчался на 2-2,5 часа. При явлениях прогрессирующей раковой интоксикации 5 января 2018 года наступила смерть. Вскрытие не производилось по просьбе родственников.

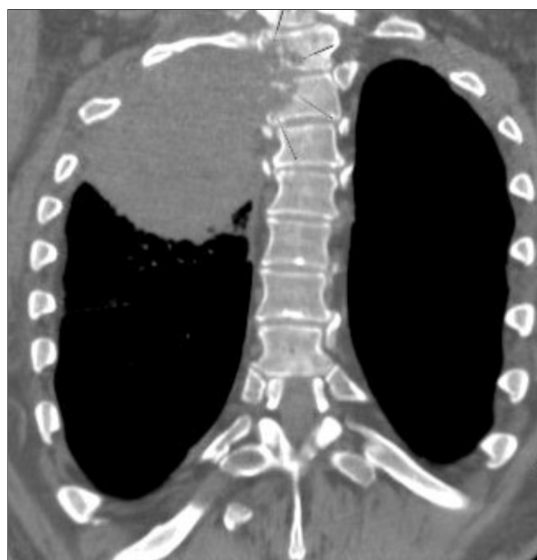


Рис 2. Мужчина, 85 лет. Образование верхней доли правого легкого (рак Панкоста) с литическими краевыми дефектами тел позвонков Th2, Th3 и разрушением заднего отрезка 3-го ребра (указано стрелками). Компьютерный томограф Philips Brilliance Big Bore.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют различия клинического течения рака верхушечного сегмента легких. В первом случае процесс протекал с явлениями прорастания в мягкие ткани грудной клетки, разрушением 1 ребра и метастазами в гортань, но без синдрома Панкоста. Во втором случае

имел место синдром Панкоста, обусловленный метастазами в кости позвоночника, ребер, головку плечевой кости и, вероятно, явлениями прорастания плечевого сплетения и правого возвратного глоточного нерва, что сопровождалось жестоким болевым синдромом и парезом правой голосовой связки. Объединяет эти два

случая трудность дифференциальной диагностики на начальном этапе заболевания опухолевого процесса и туберкулеза легких, о чем свидетельствуют повторные консультации фтизиатров и онкорентгенологов. Это подтверждают литературные данные [8]. Анализ ошибок в диагностике рака легкого показывает, что чаще выставляется диагноз пневмонии и туберкулеза легких. Больные длительное время безуспешно лечатся по поводу воспалительных процессов, и лишь тогда, когда опухоль значительно увеличится в размерах или возникнут ее осложнения, диагноз становится очевидным. Данные флюорографического анализа в Японии, проведенного в 80-е годы прошлого столетия, свидетельствуют о необходимости профилактического флюорографического исследования: при проведении флюорографии 2 раза в год резидентность в выявленных случаях составляла 100% и 5-летняя выживаемость больных – 55%; при ежегодном флюорографическом исследовании правильный диагноз выставлен 54% больных, выживаемость составила 22%; при дальнейшем увеличении интервалов между

исследованиями верная диагностика снизилась до 39%, значительно уменьшился процент выживаемости [2]. Еще в 1979 году Р.И.Вагнер и соавт. привели результаты ретроспективного анализа, который свидетельствовал о том, что у 61% больных на флюорограммах, произведенных за 6-18 месяцев до обнаружения опухоли, патологические изменения в легких не выявлялись. У 39% больных выявлены патологические изменения, но они не получили правильной оценки. Сопоставление этих данных с результатами современных исследований, приведенными в начале статьи [9], указывает на то, что диагностика начальных, ранних форм верхушечного рака легкого и отдельных видов его рентгенологических проявлений за 50 лет не претерпели существенной динамики, несмотря на появление высокоинформативных методов лучевого исследования. Причиной данного состояния является неспецифичность клинических проявлений и сложность интерпретации рентгенологических изменений на начальных этапах диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боткин С.П. Паралич левой голосовой связки, развившийся вследствие давления увеличенной лимфатической железы на возвратный нерв, течение хронического воспаления легких // Пульмонология. 2014. №1. С.109–112.
2. Гарин А.М. Факты, достижения и неудачи современной онкологии. Алма-Ата, 1980. 169 с.
3. Кизжаев Е.В., Борисов В.И., Столбовой А.В., Чернышова Н.Е. Рак легких. Клиника, диагностика, лечение. М.: Бино. 2015. 144 с.
4. Кречковский А.А., Федотова Л.Н., Жаврид А.И., Абиденко А.В. Клиническое наблюдение опухоли Панкоста у военнослужащего // Амурский медицинский журнал. 2016. №2(14). С.87–90.
5. Пикин О.В., Глушко В.А., Колбанов К.И., Амиралиев А.М., Вурсол Д.А., Бармин В.В., Багров В.А. Хирургические доступы при опухолях верхней грудной апертуры // Поволжский онкологический вестник. 2014. №1. С.45–53.
6. Порханов В.А., Поляков И.С., Бодня В.Н., Кононенко В.Б., Коваленко А.Л., Ситник С.Д., Сельващук А.П. Современные аспекты лечения пациентов с верхушечным раком легкого // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. №1. С.46–52.
7. Респираторная медицина. Руководство в 3-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Литтерра, 2017. Т.2. 464 с.
8. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1987. 640 с.
9. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легких / под ред. В.И.Чисова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.
10. Амиралиев А.М., Багрова С.Г., Болотина Л.В., Бойко А.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков М.Б., Глушко В.А., Горбунова В.А., Колбанов К.И., Коломейцева А.А., Королева Л.А., Лактионов К.К., Маренич А.Ф., Мещерякова И.А., Михина З.П., Пикин О.В., Полоцкий Б.Е., Реутова Е.В., Тюляндин С.А., Трахтенберг А.Х., Черниченко А.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. М.: Общероссийский союз общественных объединений; ассоциация онкологов России, 2013. 37 с.
11. Pancoast H.K. Importance of careful roentgen-ray investigation of apical chest tumor // JAMA. 1924. Vol.83, №18. P.1407–1411. doi:10.1001/jama.1924.02660180025007

REFERENCES

1. Botkin S.P. Left vocal cord paralysis due to compression of the recurrent nerve by an enlarged lymphatic gland in a patient with chronic pulmonary inflammation. *Russian Pulmonology* 2014; 1:109–112 (in Russian).
2. Garin A.M. Facts, achievements and failures of modern oncology. Alma-Ata (Kazakhstan); 1980 (in Russian).
3. Kizhaev E.V., Borisov V.I., Stolbovoy A.V., Chernyakhovskaya N.E. Lungs cancer. Clinical features, diagnosis, treatment. Moscow: Binom; 2015 (in Russian).
4. Krechivsky A.A., Fedotova L.N., Zhavrid A.I., Abidenko A.V. Clinical supervision of Pancoast's tumour in the serviceman. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 2:87–90 (in Russian).
5. Pikin O.V., Glushko V.A., Kolbanov K.I., Amiraliev A.M., Vursol D.A., Barmin V.V., Bagrov V.A. Surgical ap-

proaches to superior sulcus tumours. *Povolzhskiy onkologicheskij vestnik* 2014; 1:45–53 (in Russian).

6. Porkhanov V.A., Polyakov I.S., Bodnya V.N., Kononenko V.B., Kovalenko A.L., Sitnik S.D., Sel'vashuk A.P. Current aspects of treatment in patients with upper lung cancer. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2008; 1:46–52 (in Russian).

7. Cuchalin A.G., editor. Respiratory medicine. Guide. Vol.2. Moscow: Litterra; 2017 (in Russian).

8. Rozenshtaukh L.S., Rybakova N.I., Vinner M.G. X-ray diagnosis of respiratory diseases. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).

9. Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I. Lung cancer. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).

10. Amiraliev A.M., Bagrova S.G., Bolotina L.V., Boyko A.V., Borisova T.N., Breder V.V., Bychkov M.B., Glushko V.A., Gorbunova V.A., Kolbanov K.I., Kolomeitseva A.A., Koroleva L.A., Laktionov K.K., Marenich A.F., Meshcheryakova I.A., Mikhina Z.P., Pikin O.V., Polotskiy B.E., Reutova E.V., Tyulyandin S.A., Trakhtenberg A.H., Chernichenko A.V. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of lung cancer patients. Moscow; 2013 (in Russian).

11. Pancoast H.K. Importance of careful roentgen-ray investigation of apical chest tumor. *JAMA*. 1924; 83(18):1407–1411. doi:10.1001/jama.1924.02660180025007

Информация об авторах:

Сергей Викторович Кругляков, врач рентгенолог, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть №28 Федеральной службы исполнения наказаний»; e-mail: medfsin28@mail.ru

Виктор Петрович Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_fpdo_luch_diagnostics@amursma.su

Ольга Викторовна Лысенко, канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_fpdo_luch_diagnostics@amursma.su

Ольга Алексеевна Мажарова, канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_fpdo_luch_diagnostics@amursma.su

Алексей Валерьевич Побережский, зав. отделением лучевой диагностики, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: onko2@bk.ru

Людмила Владимировна Круглякова, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mila.krug2016yandex.ru

Юрий Владимирович Кутилов, врач рентгенолог. Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть №28 Федеральной службы исполнения наказаний»; e-mail: medfsin28@mail.ru

Author information:

Sergey V. Kruglyakov, MD, Radiologist, Medical and Sanitary Unit number 28 of the Federal Penitentiary Service; e-mail: medfsin28@mail.ru

Viktor P. Gordienko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Radiation Diagnostics and Radiotherapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf_fpdo_luch_diagnostics@amursma.su

Olga V. Lysenko, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Radiation Diagnostics and Radiotherapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf_fpdo_luch_diagnostics@amursma.su

Olga A. Mazharova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Radiation Diagnostics and Radiotherapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf_fpdo_luch_diagnostics@amursma.su

Aleksey V. Poberezhskiy, MD, Head of Department of X-Ray Diagnostics, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: onko2@bk.ru

Lyudmila V. Kruglyakova, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: mila.krug2016yandex.ru

Yuri V. Kutikov, MD, Radiologist, Medical and Sanitary Unit number 28 of the Federal Penitentiary Service; e-mail: medfsin28@mail.ru

Поступила 11.03.2019
Принята к печати 02.07.2019

Received March 11, 2019
Accepted July 02, 2019

УДК 618.3-06:616.24-005.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-76-79

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМБОЛИИ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТЬЮ

Т.С.Быстрицкая¹, Д.С.Лысяк¹, Е.В.Дубяга², Е.В.Арутюнян²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Эмболия амниотической жидкостью (код по МКБ-10 – O88) является одной из прямых причин материнской смертности. Возникает в результате попадания компонентов амниотической жидкости в кровоток матери. Требуется быстрой диагностики и комплексного междисциплинарного подхода к лечению. Отсутствие специальных диагностических тестов приводит к внезапной и необъяснимой смерти беременной женщины, роженицы или родильницы. Раннее начало интенсивной терапии может определить благоприятный исход. Представлен клинический случай амниотической эмболии во время беременности с летальным исходом и морфологическое подтверждение диагноза.

Ключевые слова: беременность, материнская смертность, эмболия амниотической жидкостью.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF AMNIOTIC FLUID EMBOLISM

T.S.Bystritskaya¹, D.S.Lysyak¹, E.V.Dubyaga², E.V.Arutyunyan²

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Amniotic fluid embolism (ICD-10 code – O88) is one of the direct causes of maternal mortality. It occurs as a result of ingress of components of the amniotic fluid into the bloodstream of the mother. It requires a quick diagnosis and a complex interdisciplinary approach to treatment. The absence of special diagnostic tests leads to a sudden and unexplained death of a pregnant woman, a woman in labor or a puerperal. The early beginning of intensive care may determine a favorable outcome. A clinical case of amniotic embolism during pregnancy with a fatal outcome and morphological verification of the diagnosis is presented.

Key words: pregnancy, maternal mortality, amniotic fluid embolism.

Одним из направлений охраны здоровья населения Российской Федерации является профилактика и снижение материнской смертности. Прямой причиной материнской смертности является эмболия амниотической жидкостью (ЭАЖ) – критическое состояние у беременных, рожениц и родильниц, связанное с попаданием амниотической жидкости в легочной кровоток матери с развитием острой гипотензии или внезапной остановки сердца, острой дыхательной недостаточности и коагулопатией [1, 4, 8, 10, 11]. По раз-

личным данным частота ЭАЖ варьирует от 1 на 20000 до 1 на 80000 родов. Смертность составляет от 80 до 90%, что в структуре материнской смертности составляет 10%. [2, 9]. В 80% случаев ЭАЖ развивается в родах, в 20% – во время беременности и в послеродовом периоде [1]. ЭАЖ ассоциируется с тромбоэмболией легочной артерии, сепсисом [5]. Клинические данные ЭАЖ не всегда позволяют установить диагноз. При летальном исходе клинический диагноз подтверждается на аутопсии с применением гистологических

Контактная информация

Денис Сергеевич Лысяк, д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: denis_lysyak@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Denis S. Lysyak, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denis_lysyak@mail.ru

Для цитирования:

Быстрицкая Т.С., Лысяк Д.С., Дубяга Е.В., Арутюнян Е.В. Клинико-морфологическая характеристика эмболии амниотической жидкостью // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 73. С.76–79. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-76-79

For citation:

Bystritskaya T.S., Lysyak D.S., Dubyaga E.V., Arutyunyan E.V. Clinical and morphological characteristics of amniotic fluid embolism. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:76–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-76-79

методов исследования [3].

Представляем наблюдение из практики смерти родильницы в результате ЭАЖ.

Пациентка Л. в возрасте 25 лет доставлена в многопрофильный стационар с жалобами на одышку и кашель. Срок беременности 28 недель. Диагностирована внебольничная двусторонняя долевая пневмония, гипотензивный синдром у матери, хронический пиелонефрит. При проведении ультразвукового исследования установлены многоводие (индекс амниотической жидкости 246) и плацентарная недостаточность.

В результате гипертонуса миометрия и многоводия произошел преждевременный разрыв плодных оболочек с внезапно возникшей клиникой шока. Клинические признаки: бледность кожных покровов с выраженным акроцианозом, психомоторное возбуждение, острая артериальная гипотония, одышка и кашель, тахикардия. Произошла антенатальная гибель плода. Была оказана экстренная медицинская помощь в объеме сердечно-легочной реанимации с применением вазопрессоров. В связи с аорто-кавальной компрессией при сроке беременности 28 недель, как фактора снижения венозного возврата к сердцу, проведено экстренное родоразрешение с применением кесарева сечения. Интраоперационно отмечалась гипотония матки и коагулопатическое кровотечение с ДВС-синдромом, что явилось показанием к гистерэктомии. В послеоперационном периоде продолжена интенсивная терапия, коррекция системы гемостаза.

При своевременно выявленных признаках ЭАЖ, легочно-сердечной реанимации и родоразрешении, коррекции коагулопатии и артериальной гипотонии состояние пациентки ухудшилось. Произошла остановка сердечной деятельности вследствие острой легочной гипертензии, спазма сосудов и острой правожелудочковой недостаточности. Особенности лабораторных показателей крови: высокий лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной крови влево, увеличение уровня лактата до 22,9 ммоль/л, печеночных ферментов, креатинина, которые являются предикторами шока и полиорганной недостаточности.

Клинический диагноз – эмболия амниотической жидкостью был подтвержден на аутопсии. При специальном микроскопическом исследовании легких обнаружены жировые эмболы, тромбы и слизь в просвете сосудов (рис. 1, 2, 3).

Амниотическая жидкость в легочной кровотоке матери во время беременности попала трансплацентарно. Факторами риска для ЭАЖ у пациентки явились многоводие, плацентарные нарушения и повышение внутриматочного давления по сравнению с венозным руслом.

Амниотическая жидкость содержит биологически активные вещества: белок, электролиты, мукопротеиды с высоким содержанием углеводов, липиды, гормоны, ферменты, гистамин и антигены плода (меконий, чешуйки эпидермиса, сыровидная смазка,

частицы волос). Амниотическая жидкость является источником провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, 6, 8) плодного происхождения [2, 3, 6].

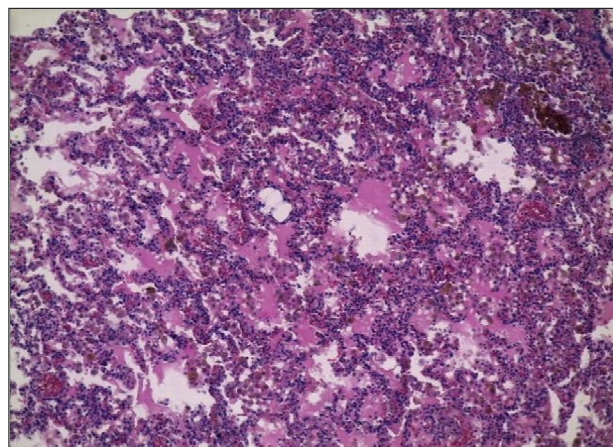


Рис. 1. Лёгкое: внутриальвеолярный отёк. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 100.

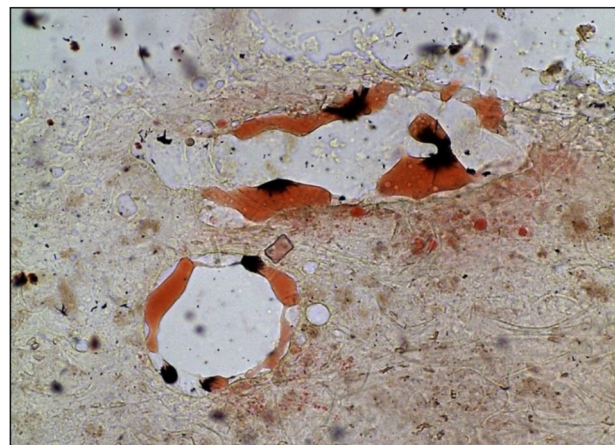


Рис. 2. Лёгкое: капли жира в просвете сосудов. Окраска суданом III. Увеличение: 400.

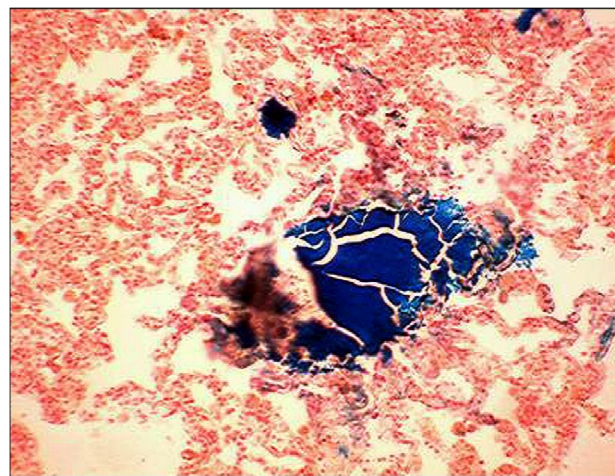


Рис. 3. Лёгкое: слизь в просвете сосудов. Окраска альциановым синим. Увеличение: 200.

При попадании амниотической жидкости в кровотоки матери ее организм отвечает анафилактической реакцией (I фаза): антигены амниотической жидкости →

дегрануляция тучных клеток с выходом гистамина, цитокинов, эндотелина → бронхоспазм, спазм сосудов легких → право- и левожелудочковая недостаточность → отек легких и шок смешанного генеза. II фаза — острая коагулопатия с массивным кровотечением. Имеются данные, что амниотическая жидкость активирует систему комплемента и является непосредственным активатором фактора Ха [1, 2, 6].

Ранние и быстрые реанимационные мероприятия позволяют улучшить прогноз пациенток с ЭАЖ. Возможно, применение обменного переливания крови, экстракорпоральная мембранная оксигенация и эмбо-

лизация маточной артерии позволят снизить смертность [7].

В заключение следует отметить, что профилактика ЭАЖ во время беременности основана на устранении предрасполагающих факторов: гипотензивный синдром у матери, плацентарные нарушения, многоводие, предлежание и преждевременная отслойка плаценты [1]. У пациентки имелись факторы риска ЭАЖ. Клинический диагноз установлен на основании критериев ЭАЖ и подтвержден на аутопсии при микроскопическом исследовании легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Баринов С.В., Белокриницкая Т.Е., Дробинская А.Н., Жилин А.В., Куликов А.В., Маршалов Д.В., Милованов А.П., Овезов А.М., Проценко Д.Н., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Эмболия амниотической жидкостью: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2017. 34 с.
2. Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. Эмболия околоплодными водами или анафилактоидный синдром беременности // Практическая медицина. 2010. №4(43). С.13–19.
3. Надеев А.П., Жукова В.А., Агеева Т.А., Дробинская А.Н., Травин М.А., Карпов М.А., Савченко С.В., Чикинев Ю.В., Полякевич А.С. Эмболия амниотической жидкостью как причина материнской смерти // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. Т.58, №6. С.44–45. <https://doi.org/10.17116/sudmed201558644-45>
4. Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Захаров И.С., Елгина С.И., Васютинская Ю.В., Рудаева Е.Г. Клинический случай эмболии амниотической жидкостью // Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. Т.3, №4. С.107–112. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-107-112
5. Hession P.M., Millward C.J., Gottesfeld J.E., Rehling T.F., Miller K.B., Chetham P.M., Muckleroy S.K., Bates C.A., Hollis H.W. Amniotic fluid embolism: using the medical staff process to facilitate streamlined care // Perm. J. 2016. Vol.20, №4. P.15–248. <https://doi.org/10.7812/TPP/15-248>
6. Kanayama N., Tamura N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology and new strategies for management // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014. Vol.40, №6. P.1507–1517. doi:10.1111/jog.12428
7. Kaur K., Bhardwaj M., Kumar P., Singhal S., Singh T., Hooda S. Amniotic fluid embolism // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2016 Vol.32, №2. P.153–159. doi: 10.4103/0970-9185.173356
8. Rath W.H., Hoferr S., Sinicina I. Amniotic fluid embolism: an interdisciplinary challenge: epidemiology, diagnosis and treatment // Dtsch. Arztebl. Int. 2014. Vol.111, №8. P.126–132. doi: 10.3238/arztebl.2014.0126
9. Stolk K.H., Zwart J.J., Schutte J., van Roosmalen J. Severe maternal morbidity and mortality from amniotic fluid embolism in the Netherlands // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2012. Vol.91, №8. P.991–995. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01442.x
10. Stafford I., Sheffield J. Amniotic fluid embolism // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2007. Vol.34, №3. P.545–553.
11. Yang J.S., Kim H.S., Chang K.H., Ryu H.S., Joo H.J. Amniotic fluid embolism with isolated coagulopathy: a case report // J. Reprod. Med. 2006. Vol.51, №1. P.64–66.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Barinov S.V., Belokrinitskaya T.E., Drobinskaya A.N., Zhilin A.V., Kulikov A.V., Marshalov D.V., Milovanov A.P., Ovezov A.M., Protsenko D.N., Filippov O.S., Shifman E.M. Amniotic fluid embolism: intensive care and obstetric tactics. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow; 2017 (in Russian).
2. Makatzaria A.D., Panfilova O.J. Amniotic fluid embolism or anaphylactoid syndrome of pregnancy. *Prakticheskaya meditsina* 2010; (4):13–19 (in Russian).
3. Nadeev A.P., Zhukova V.A., Ageeva T.A., Drobinskaya A.N., Travin M.A., Karpov M.A., Savchenko S.V., Chikinev Yu.V., Polyakevich A.S. Amniotic fluid embolism as a cause of maternal death. *Forensic Medical Expertise = Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2015; 58(6):44–45 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/sudmed201558644-45>
4. Rudaeva E.V., Mozes V.G., Zakharov I.S., Yelgina S.I., Vasyutinskaya Yu.V., Rudaeva E.G. Amniotic fluid embolism: a case report. *Fundamental and Clinical Medicine* 2018; 3(4):107–112 (in Russian). doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-107-112
5. Hession P.M., Millward C.J., Gottesfeld J.E., Rehling T.F., Miller K.B., Chetham P.M., Muckleroy S.K., Bates C.A., Hollis H.W. Amniotic fluid embolism: using the medical staff process to facilitate streamlined care. *Perm. J.* 2016; 20(4):15–248. <https://doi.org/10.7812/TPP/15-248>

6. Kanayama N., Tamura N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology and new strategies for management. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 40(6):1507–1517. doi:10.1111/jog.12428
7. Kaur K., Bhardwaj M., Kumar P., Singhal S., Singh T., Hooda S. Amniotic fluid embolism. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2016; 32(2):153–159. doi: 10.4103/0970-9185.173356
8. Rath W.H., Hoferr S., Sinicina I. Amniotic fluid embolism: an interdisciplinary challenge: epidemiology, diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014; 111(8):126–132. doi: 10.3238/arztebl.2014.0126.
9. Stolk K.H., Zwart J.J., Schutte J., van Roosmalen J. Severe maternal morbidity and mortality from amniotic fluid embolism in the Netherlands. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012; 91(8):991–995. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01442.x
10. Stafford I., Sheffield J. Amniotic fluid embolism. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2007; 34(3):545–553.
11. Yang J.S., Kim H.S., Chang K.H., Ryu H.S., Joo H.J. Amniotic fluid embolism with isolated coagulopathy: a case report. *J. Reprod. Med.* 2006; 51(1):64–66.

Информация об авторах:

Тамара Сергеевна Быстрицкая, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bystritskaya@mail.ru

Денис Сергеевич Лысяк, д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: denis_lysyak@mail.ru

Евгений Витальевич Дубяга, канд. мед. наук, врач-патологоанатом, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: prozektor79@mail.ru

Елена Владимировна Арутюнян, зав. гинекологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gin-aokb@mail.ru

Author information:

Tamara S. Bystritskaya, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Amur State Medical Academy; e-mail: bystritskaya@mail.ru

Denis S. Lysyak, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, Amur State Medical Academy; e-mail: denis_lysyak@mail.ru

Evgeniy V. Dubyaga, MD, PhD (Med.), Pathologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: prozektor79@mail.ru

Elena V. Arutyunyan, MD, Head of Department of Gynecology, Amur Regional Clinical Hospital, e-mail: gin-aokb@mail.ru

Поступила 26.07.2019
Принята к печати 20.08.2019

Received July 26, 2019
Accepted August 20, 2019

УДК 612.2-092:614.715

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-80-86

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОРАЗМЕРНЫХ ВЗВЕСЕЙ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Т.И.Виткина¹, К.С.Голохваст^{1,2}, Л.С.Барскова¹, Н.Е.Зюмченко², Н.П.Токмакова², Т.А.Гвозденко¹

¹Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет», 690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

РЕЗЮМЕ. В статье представлена методология экспериментального исследования влияния микроразмерных твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха на альвеолярные макрофаги крыс линии Вистар. Данный комплекс методов предназначен для изучения механизмов воздействия микровзвесей воздушной среды урбанизированных территорий различного фракционного состава на организм и может быть использован для научных исследований в области патологической физиологии, медицинской экологии и гигиены.

Ключевые слова: микровзвесей атмосферного воздуха, органы дыхания, методологические подходы, альвеолярные макрофаги.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECTS OF MICRO-DIMENSIONAL AIR SUSPENSIONS

T.I.Vitkina¹, K.S.Golokhvast^{1,2}, L.S.Barskova¹, N.E.Ziumchenko², N.P.Tokmakova², T.A.Gvozdenko¹

¹Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute
of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

²Far Eastern Federal University, 8 Sukhanova Str., Vladivostok, 690950, Russian Federation

SUMMARY. The article presents the methodology of an experimental study of the influence of micro-sized suspended particulate matter of the atmospheric air on alveolar macrophages in Wistar rats. This set of methods has been designed to study the mechanisms of the impact of air suspensions of urbanized territories belonging to various fractions on the body and can be used for scientific research in the field of pathological physiology, medical ecology and hygiene.

Key words: air suspensions, respiratory organs, methodological approaches, alveolar macrophages.

Все большее внимание в последнее десятилетие уделяется изучению воздействия загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения урбанизированных территорий [13, 15, 19, 20]. Значительную опасность для здоровья представляют твердые взвешенные частицы атмосферных взвесей в нано- и микроразмерном диапазоне [10, 18]. Твердые взвешенные частицы техногенного происхождения распространены повсеместно, а ингаляционный путь поступления

определяет зону непосредственного контакта экзогенных поллютантов с организмом [2]. Несмотря на относительно небольшое содержание в воздухе, они являются крайне опасными веществами [12, 16, 17]. Мелкодисперсные частицы длительное время находятся в воздухе, переносятся на большие расстояния и проникают глубоко в легкие. Способность микроаэрозолей адсорбировать токсичные вещества еще более усугубляет их патогенное воздействие. Ультрадисперс-

Контактная информация

Людмила Сергеевна Барскова, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.
E-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Lyudmila S. Barskova, Junior Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.
E-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Для цитирования:

Виткина Т.И., Голохваст К.С., Барскова Л.С., Зюмченко Н.Е., Токмакова Н.П., Гвозденко Т.А. Методологические подходы к экспериментальному исследованию воздействия микроразмерных взвесей атмосферного воздуха // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.80–86. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-80-86

For citation:

Vitkina T.I., Golokhvast K.S., Barskova L.S., Ziumchenko N.E., Tokmakova N.P., Gvozdenko T.A. Methodological approaches to the experimental study of the effects of micro-dimensional air suspensions. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:80–86 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-80-86

ные частицы проходят через клеточные барьеры, накапливаются в органах и тканях, при этом крайне тяжело выводятся из организма, вызывая выраженные патоморфологические изменения во внутренних органах. Взаимодействие человека с внешней средой вызывает в организме многочисленные защитные и приспособительные ответные реакции, обеспечивающие адаптацию к постоянно меняющимся условиям. При воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды, в зависимости от интенсивности, времени их воздействия и состояния адаптационных и репаративных механизмов индивидуума, может происходить физиологический сдвиг и формирование различных патологических состояний, приводящих к развитию экологозависимых заболеваний. Это диктует необходимость изучения клеточно-молекулярных механизмов, лежащих в основе развития данных патологий.

Несмотря на огромный интерес исследователей, в настоящий момент отсутствуют методические разработки, содержащие современные комплексные методологические подходы к изучению воздействия компонентов атмосферных взвесей на здоровье человека, позволяющие проводить исследование с учетом новых теоретических и практических представлений. В данной статье даны рекомендации по проведению подобных экспериментов для оценки влияния реального поликомпонентного загрязнения конкретной урбанизированной территории на триггерные параметры организма. В связи с вышеописанным, мы предлагаем комплекс методов для оценки формирования окислительного стресса и механизмов его регуляции при воздействии ксенобиотиков атмосферного воздуха на макрофаги бронхоальвеолярного лаважа экспериментальных животных.

Оценка содержания твердых взвешенных частиц микроразмерного ряда в атмосферном воздухе урбанизированных территорий, отличающихся по интенсивности техногенных нагрузок. Качественный и количественный состав твердых взвешенных частиц воздушной среды урбанизированных территорий имеет региональные особенности и, соответственно, может оказывать различное патологическое действие на человека [3, 4]. Для моделирования экспериментальных взвесей ксенобиотиков воздушной среды необходимо сформировать зоны сравнения [14] и изучить состав атмосферного загрязнения. Компоненты модельной взвеси формируются исходя из оценки состава микрочастиц атмосферного воздуха конкретной территории [5]. Одним из основных методов оценки загрязнения атмосферного воздуха микроразмерными твердыми взвешенными частицами является гравиметрический. Он основан на применении стандартизованных входных устройств разделения на фракции, строгом соблюдении требований по скорости отбора пробы, ее стабильности. Отбор проб воздуха производится либо на фильтр с последующим взвешиванием и расчетом концентрации, либо измерение проводится

в режиме реального времени. Так же дисперсный состав пыли может быть определен методами ротационной сепарации, жидкостной седиментации, расчетным методом. Ряд научных проблем решается с применением метода отбора проб снежного покрова, основной характеристикой которого является возможность определения качественного и фракционного составов загрязняющих веществ всего слоя атмосферы. В НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения разработана авторская методика отбора проб воздуха в жидкую поглотительную среду для оценки загрязнения приземного слоя атмосферного воздуха. Метод позволяет определить весь дисперсный состав твердых взвешенных частиц в различные сезоны года [1].

Методика получения модельных взвесей атмосферных твердых взвешенных микрочастиц, используемых в нагрузочных тестах. Модельные взвеси получают путем дробления компонентов атмосферных взвесей [8] в планетарной мельнице (например, Fritch Pulverisette 2 или Retsch PM 200) в течение 10 мин при скорости главного диска 400 об/мин, скорости сателлитов 800 об/мин в стакане (объем 250 мл) и шариков из карбида вольфрама (капрона или оксида циркона). Фракционный анализ взвешенных частиц осуществляют на лазерном анализаторе (например, на Fritch Analysette 22 NanoTec или Malvern Morphology G3).

Получение бронхоальвеолярного лаважа, выделение альвеолярных макрофагов и проведение нагрузочных тестов. Структурно-функциональные особенности легких обуславливают их высокую чувствительность к воздействию разнообразных неблагоприятных факторов внешней среды. Понимая значимость макрофагальной системы в осуществлении метаболической и дренажной функции легких, защите их от ингалируемых частиц, целесообразно изучить роль альвеолярных макрофагов в процессах гомеостаза и развитии патологий дыхательной системы. Альвеолярные макрофаги участвуют в инициации иммунного ответа, обладают мощным фагоцитарным и литическим потенциалом и детерминированы к защите легочной ткани от различных инфекционных агентов, пылевых частиц. С помощью макрофагов происходит первичная обработка ингалированных компонентов атмосферной взвеси, контакт с которыми резко усиливает утилизацию кислорода и глюкозы, липидный обмен и фагоцитарную активность макрофага. Макрофаги участвуют также в изоляции ингалированных частиц фагоцитозом, удалении их из легкого транспортной системой и обезвреживании фагоцитированных веществ.

Одним из методов получения клеточной популяции альвеолярных макрофагов является способ получения смыва с поверхности бронхов, бронхиол и альвеолярных структур легких – бронхоальвеолярный смыв или бронхоальвеолярный лаваж [9]. Данный метод можно использовать для изучения механизма действия факто-

ров внешней среды в условиях *in vitro* [6]. Животных (белых крыс) рекомендуется усыплять путем внутримышечного введения соответствующего препарата, так как применение препаратов, поступающих через дыхательные пути (эфира, хлороформа и др.), недопустимо в связи с повреждением слизистой оболочки органов дыхания. Перед вскрытием операционное поле животных обрабатывают антисептиком, скальпелем рассекают кожные покровы и вскрывают грудную клетку вдоль грудины. Затем ножницами отделяют трахею от подлежащих тканей, отсекают ее от гортани, вставляют канюлю, придерживая зажимом трахею. Для получения бронхоальвеолярного лаважа используют подогретую до 37°C среду DMEM с антибиотиками и антимикотиком, ориентируясь на размеры и массу животного (в среднем 15 мл на каждое животное). Промывание легких через трахею осуществляют дробно (сначала 10 мл среды, затем 5 мл), каждую порцию прокачивают шприцем 5-7-кратно через трахею и параллельно проводят массаж за грудиной области, полученные пробы хранят на льду до проведения последующих манипуляций. Выделение альвеолярных макрофагов осуществляют из полученной бронхоальвеолярной лаважной жидкости. При этом необходимо очистить суспензию макрофагов от эритроцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Всю полученную от одного животного жидкость бронхоальвеолярного лаважа объединяют вместе и центрифугируют при охлаждении (4°C) 10 мин при 1577 об/мин (500g). Супернатант сливают, концентрацию клеток доводят до 100000 клеток/мл средой культивирования.

Полученные культуры клеток макрофагов помещают в лунки планшета и культивируют в инкубаторе при температуре 37°C и 5%-ном содержании углекислого газа. Необходимо каждый день проводить замену питательной среды. Культуры клеток анализируют с помощью инвертированного светового микроскопа (например, Axio Observer A1, Carl Zeiss) на протяжении всего эксперимента. На третьи сутки после начала культивирования макрофагов выполняют нагрузочные тесты. Для этого культуру клеток макрофагов от каждого животного разделяют на группы: первая группа – контрольная; в лунки второй группы добавляют модельную взвесь № 1 (зона сравнения №1); в лунки третьей группы – модельную взвесь № 2 (зона сравнения №2). На пятые сутки после посева (на третьи после добавления взвесей) проводят взятие проб.

Комплекс лабораторных методов для определения параметров окислительного стресса в культуре макрофагов бронхоальвеолярного лаважа и среде их культивирования. При контакте с биологической средой твердые взвешенные частицы способны индуцировать избыточное образование активных форм кислорода и азота.

С учетом триггерных механизмов влияния микротоксикантов воздушной среды предложен комплекс лабораторных методов, дающий возможность

всесторонне охарактеризовать пероксидативные и антиоксидантные процессы с использованием наиболее чувствительных критериев. Окислительный стресс приводит к прямому или косвенному повреждению липидных, белковых и генетических структур клетки, а также ингибирует репарацию ДНК. Для характеристики развития окислительного стресса необходимо изучать ключевые параметры: для липидов – содержание гидропероксидов липидов (ГПЛ) и малонового диальдегида (МДА), для белков – протеинкарбонила (ПК), для выявления генотоксичности определяют содержание 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-OHdG).

Определение первичных (ГПЛ) [7] и конечных (МДА) метаболитов перекисного окисления липидов позволяет охарактеризовать прооксидантное воздействие взвесей атмосферных микрочастиц. Образование большого количества конечных метаболитов дестабилизирует и разрушает структуру клетки. Также МДА, как продукт синтеза простагландинов, реагирует с ДНК, образуя ДНК-аддукты – деоксигуанозин и деоксиаденозин. Уровень ПК характеризует ранние повреждения от воздействия микротоксикантов. Карбонильные группы (СО-группы) белков образуются в результате различных окислительных повреждений сравнительно рано и стабильнее относительно других продуктов окисления. Содержание ПК, характеризующего ранние необратимые изменения белковых структур клетки, может быть использовано в качестве чувствительного биоиндикатора токсического повреждения клетки в результате воздействия твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха. 8-OHdG образуется в результате окислительного повреждения ДНК активными формами кислорода и является еще одним из наиболее чувствительных биомаркеров окислительного стресса.

Комплекс лабораторных методов для определения параметров антиоксидантной защиты в культуре макрофагов бронхоальвеолярного лаважа и среде их культивирования. Антиоксидантная система включает обширную группу веществ белковой и небелковой природы, реагирующих с продуктами окисления. Общая антиоксидантная активность – интегральный показатель активности антиоксидантной системы, включающий все биологические компоненты антиоксидантного действия.

К одному из универсальных внутриклеточных звеньев антиоксидантной защиты относятся редокс-системы, представленные главным образом системой глутатиона и тиоредоксина. Являясь наиболее чувствительными к окислительному стрессу, обе эти системы, за счет активации специфических ферментных систем, эффективно восстанавливают гидроперекиси липидов, дисульфидные компоненты белков, репарационные ферменты для реконструкции ДНК и поддерживают редокс-баланс. Изучение содержания показателей тиолдисульфидного звена позволяет определить: как антиоксидантная система справляется с постоянно об-

разующимися высоко реакционноспособными соединениями.

Глутатион является основным эндогенным антиоксидантом, защищает клеточные структуры от повреждающего действия супероксид- и гидроксильных радикалов, создает условия для нормализации энергетической функции клеток и снижения окислительного повреждения белков. Глутатион-редуктаза – фермент, восстанавливающий дисульфидную связь окисленного глутатиона до его сульфгидрильной формы. Отношение восстановленный/окисленный глутатион – ключевой фактор в поддержании окислительного клеточного баланса. Глутатионпероксидазы (ГП) – группа антиоксидантных ферментов, экспрессирующихся повсеместно. ГП катализируют восстановление пероксида водорода до воды и перекисей липидов в соответствующие спирты с использованием глутатиона и способны восстанавливать перекиси белкового, нуклеиновокислотного происхождения. Таким образом, ГП обеспечивают двойную защиту клеток от окислительного стресса: утилизируют перекись водорода и обезвреживают продукты перекисного окисления липидов, обеспечивая защиту клеточных мембран, особенно от экзогенного повреждения. ГП регулируют содержание органических перекисей, тем самым участвуя в регуляции синтеза эйкозаноидов. Кроме того, ГП обладают антиапоптозным эффектом, так как предотвращают выход цитохрома С из митохондрий.

Тиоредоксин восстанавливает дисульфидные связи в белках, что способствует формированию у них правильной третичной структуры, критически важен для редокс-регуляции функций внутриклеточных протеинов и клеточной сигнализации через контроль окисления тиолов. Тиоредоксин способен взаимодействовать с активными формами кислорода, восстанавливать окисленный глутатион, тиоредоксинпероксидазы (пероксиредоксины), служит донором электронов для рибонуклеотид- и метионинсульфоксид редуктаз, участвуя в репарации ДНК. Тиоредоксинредуктаза является единственным известным ферментом, способным восстанавливать окисленную форму тиоредоксина. Это гомодимерный белок, содержащий динуклеотид флавин-аденин и селеноцистеин на С-конце. Селеноцистеин консервативного каталитического сайта подвергается обратимому окислению-восстановлению по почти такому же меха-

низму, как и тиоредоксин [11, 14].

Комплекс методов оценки перекисного окисления липидов–антиоксидантной защиты целесообразно выполнять с применением стандартизованных наборов в соответствии с протоколом исследования.

Метод определения энергетического состояния митохондрий в культуре макрофагов бронхоальвеолярного лаважа и среде их культивирования. Очень ранним и чувствительным индикаторным критерием влияния различных неблагоприятных экзогенных факторов окружающей среды являются митохондрии. Эффективное функционирование митохондрий связано с интегральной целостностью их структурных компонентов, важнейшими из которых являются жирные кислоты. Основной пул жирных кислот преимущественно вовлечен в окислительные энергетические процессы и поддержание мембранного гомеостаза органеллы, что способствует нормальному функционированию всей клетки в целом. Нарастание окислительного стресса в митохондриях приводит к окислению тиоловых групп мембранных белков и формированию белковых агрегатов с высокой молекулярной массой. Нарушение структурно-функционального состояния митохондриальной мембраны влияет на функциональную активность митохондрий и на способность адекватно выполнять присущие ей функции, в том числе энергетические, что проявляется в изменении мембранного потенциала митохондрий (МПМ). Снижение МПМ свидетельствует о нарастании нарушения трансмембранного переноса ионов, угнетении клеточной дыхательной активности. Все эти изменения детерминируют развитие гипоксии и гибель клетки по механизму апоптоза. Для определения МПМ рекомендуется использовать наборы для проточной цитометрии (например, MitoProbe™ JC-1 Assay Kit; Life Technologies, США).

Таким образом, приведенная нами методология позволяет комплексно изучить ответную реакцию клеточных структур на воздействие микрочастиц атмосферного воздуха и установить закономерности формирования окислительного стресса, индуцированного твердыми взвешенными частицами воздушной среды. Это даст возможность разработать систему прогнозирования и профилактики возникновения и прогрессирования экологозависимых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова Л.С., Виткина Т.И., Янькова В.И. Метод отбора и анализа проб атмосферного воздуха для определения фракционного состава твердых взвешенных частиц микроразмерного ряда // Материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды «Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения». М., 2017. С.43–44.
2. Барскова Л.С., Виткина Т.И., Янькова В.И. Особенности ответной реакции альвеолярных макрофагов на воздействие микроразмерных твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т.71, №4. С.15–23. <http://doi.org/10.5281/zenodo.835303>

3. Голохваст К.С. Профиль атмосферных взвесей в городах и его экологическое значение // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. №49. С.87–91.
4. Голохваст К.С., Чайка В.В., Борисов С.Ю., Киселев Н.Н. Изменение профиля атмосферных взвесей как фактор роста иммуноаллергических заболеваний // Аллергология и иммунология. 2013. Т.14, №1. С.22–23.
5. Голохваст К.С., Чекрыжов И.Ю., Ревущая И.Л., Соболева Е.В., Щека О.Л., Чернышев В.В., Никифоров П.А., Автомонов Е.Г., Христофорова Н.К., Гульков А.Н. Некоторые аспекты моделирования атмосферных взвесей исходя из вещественного состава // Известия Самарского НЦ РАН. 2012. Т.14, №1(9). С.2401–2404.
6. Красавина Н.П., Целуйко С.С., Зиновьев С.В., Савенко И.А., Прокопенко А.В. Бронхоальвеолярный лаваж, как критерий в оценке результативности методов коррекции состояния при общем охлаждении организма // Материалы 6 Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1996. С.821–823.
7. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.
8. Способ приготовления стандартных образцов аэрозолей: пат. 2525427 RU / авторы и заявители К.С.Голохваст, А.М.Паничев, А.Н.Гульков, В.В.Чайка; патентообладатели К.С.Голохваст, А.М.Паничев, А.Н.Гульков; заявл. 27.08.2012; опубл. 10.08.2014.
9. Целуйко С.С., Зиновьев С.В., Огородникова Т.Л. Микрометод культивирования альвеолярных макрофагов – новый способ диагностики бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2001. №9. С.15–16.
10. Costa L.G., Cole T.B., Coburn J., Chang Y.C., Dao K., Roque P.J. Neurotoxicity of traffic-related air pollution // *Neurotoxicology*. 2017. Vol.59. P.133–139. doi: 10.1016/j.neuro.2015.11.008
11. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sánchez-Pérez P., Cadenas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress // *Redox Biol.* 2015. Vol.6. P.183–197. doi:10.1016/j.redox.2015.07.008
12. Falcon-Rodriguez C.I., Osornio-Vargas A.R., Sada-Ovalle I., Segura-Medina P. Aeroparticles, Composition, and Lung Diseases // *Front. Immunol.* 2016. Vol.7. P.3. doi: 10.3389/fimmu.2016.00003
13. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016. Vol.388, Iss.10053. P.1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8
14. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Vol.2015. Article ID 412173. doi:10.1155/2015/412173
15. Héroux M.E., Anderson H.R., Atkinson R., Brunekreef B., Cohen A., Forastiere F., Hurley F., Katsouyanni K., Krewski D., Krzyzanowski M., Künzli N., Mills I., Querol X., Ostro B., Walton H. Quantifying the health impacts of ambient air pollutants: recommendations of a WHO/Europe project // *Int. J. Public Health*. 2015. Vol.60, №5. P.619–627. doi:10.1007/s00038-015-0690-y
16. Hoek G., Krishnan R.M., Beelen R., Peters A., Ostro B., Brunekreef B., Kaufman J.D. Longterm air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review // *Environ. Health*. 2013. Vol.12, №1. P.43. doi: 10.1186/1476-069X-12-43
17. Kim K.H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter // *Environ. Int.* 2015. Vol.74. P.136–43. doi: 10.1016/j.envint.2014.10.005
18. Noël A., Xiao R., Perveen Z., Zaman H.M., Rouse R.L., Paulsen D.B., Penn A.L. Incomplete lung recovery following sub-acute inhalation of combustion-derived ultrafine particles in mice // *Part. Fibre Toxicol.* 2016. Vol.13. P.10. doi: 10.1186/s12989-016-0122-z
19. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. Impact of atmospheric microparticles and heavy metals on external respiration function of urbanized territory population // *Russian Open Medical Journal*. 2017. Vol.6, №4. doi:10.15275/rusomj.2017.0402
20. Veremchuk L.V., Tsarouhas K., Vitkina T.I., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Rakitskii V.N., Sidletskaya K.A., Tsatsakis A.M., Golokhvast K.S. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory // *Environ. Pollut.* 2018. Vol.235. P.489–496. doi:10.1016/j.envpol.2017.12.122

REFERENCES

1. Barskova L.S., Vitkina T.I., Yan'kova V.I. Method of collection and analysis of air samples to determine the fractional composition of micro-sized particulate matter. In: Proceedings of the International Forum of the Scientific Council of the Russian Federation on human ecology and environmental hygiene. Moscow; 2017:43–44 (in Russian).
2. Barskova L.S., Vitkina T.I., Yan'kova V.I. The response features of alveolar macrophages to the impact of ambient air particulate matter. *Health. Medical ecology. Science* 2017; 71(4):15–23 (in Russian). <http://doi.org/10.5281/zenodo>.

835303

3. Golokhvast K.S. Profile of atmospheric suspensions in cities and its ecological significance. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; 49:87–91 (in Russian).
4. Golokhvast K.S., Chaika V.V., Borisov S.Yu., Kiselev N.N. Changes in atmospheric suspension profile as a risk factor for immunoallergic diseases. *Allergology and Immunology* 2013; 14(1):22–23 (in Russian).
5. Golokhvast K.S., Chekryzhov I.Yu., Revutskaya I.L., Soboleva E.V., Shcheka O.L., Chernyshev V.V., Nikiforov P.A., Avtomonov E.G., Khristoforova N.K., Gul'kov A.N. Some aspects of atmospheric suspension modeling based on the material composition. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2012; 14(1):2401–2404 (in Russian).
6. Krasavina N.P., Tseluyko S.S., Zinoviev S.V., Savenko I.A., Prokopenko A.V. Bronchoalveolar lavage as a criterion for assessing the effectiveness of correctional methods in the whole body cooling. In: Proceedings of the VI National Congress on Respiratory Diseases. Novosibirsk; 1996:821–823 (in Russian).
7. Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yan'kova V.I. Guidance on the methods for studying the parameters of the system "lipid peroxidation – antioxidant protection" in biological fluids. Vladivostok; 2003 (in Russian).
8. Golokhvast K.S., Panichev A.M., Gul'kov A.N., Chaika V.V. Patent 2525427 RU. Method of preparation of aerosol standard samples; published 10.08.2014 (in Russian).
9. Tseluyko S.S., Zinoviev S.V., Ogorodnikova T.L. Alveolar macrophages culture micromethod of – a new technique for bronchial asthma diagnostics. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2001; 9:15–16 (in Russian).
10. Costa L.G., Cole T.B., Coburn J., Chang Y.C., Dao K., Roque P.J. Neurotoxicity of traffic-related air pollution. *Neurotoxicology* 2017; 59:133–139. doi: 10.1016/j.neuro.2015.11.008
11. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sánchez-Pérez P., Cadenas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6:183–197. doi:10.1016/j.redox.2015.07.008
12. Falcon-Rodriguez C.I., Osornio-Vargas A.R., Sada-Ovalle I., Segura-Medina P. Aeroparticles, Composition, and Lung Diseases. *Front. Immunol.* 2016; 7:3. doi: 10.3389/fimmu.2016.00003
13. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053):1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8
14. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. doi:10.1155/2015/412173
15. Héroux M.E., Anderson H.R., Atkinson R., Brunekreef B., Cohen A., Forastiere F., Hurley F., Katsouyanni K., Krewski D., Krzyzanowski M., Künzli N., Mills I., Querol X., Ostro B., Walton, H. Quantifying the health impacts of ambient air pollutants: recommendations of a WHO/Europe project. *Int. J. Public Health* 2015; 60(5):619–627. doi:10.1007/s00038-015-0690-y
16. Hoek G., Krishnan R.M., Beelen R., Peters A., Ostro B., Brunekreef B., Kaufman J.D. Longterm air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ. Health* 2013; 12(1):43. doi: 10.1186/1476-069X-12-43
17. Kim K.H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ. Int.* 2015; 74:136–43. doi: 10.1016/j.envint.2014.10.005
18. Noël A., Xiao R., Perveen Z., Zaman H.M., Rouse R.L., Paulsen D.B., Penn A.L. Incomplete lung recovery following sub-acute inhalation of combustion-derived ultrafine particles in mice. *Part. Fibre Toxicol.* 2016; 13:10. doi: 10.1186/s12989-016-0122-z
19. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. Impact of atmospheric microparticles and heavy metals on external respiration function of urbanized territory population. *Russian Open Medical Journal* 2017; 6(4). doi:10.15275/rusomj.2017.0402
20. Veremchuk L.V., Tsarouhas K., Vitkina T.I., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Rakitskii V.N., Sidletskaya K.A., Tsatsakis A.M., Golokhvast K.S. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environ. Pollut.* 2018; 235: 489–496. doi:10.1016/j.envpol.2017.12.122

Информация об авторах:

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tash30@mail.ru

Author information:

Tatyana I. Vitkina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: tash30@mail.ru

Кирилл Сергеевич Голохваст, д-р биол. наук, член-корр. РАО, профессор РАН, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности в техносфере, научный руководитель НОЦ нанотехнологии Инженерной школы, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный Федеральный университет»; старший научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: golokhvast.ks@dvfu.ru.

Людмила Сергеевна Барскова, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Наталья Евгеньевна Зюмченко, канд. биол. наук, доцент кафедры клеточной биологии и генетики Школы естественных наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный Федеральный университет»; e-mail: nattyzum@mail.ru

Наталья Павловна Токмакова, канд. биол. наук, доцент кафедры клеточной биологии и генетики Школы естественных наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный Федеральный университет»; e-mail: nptokmak@mail.ru

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Kirill S. Golokhvast, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor, Corresponding member of RAE, Professor of Department of Safety in Technosphere, Scientific Advisor of SEC in Nanotechnology of Engineering School, Far Eastern Federal University; Senior Staff Scientist of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: golokhvast.ks@dvfu.ru.

Lyudmila S. Barskova, Junior Staff Scientist of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Natalia E. Ziumchenko, PhD (Biol.), Associate Professor of Department of Cell Biology and Genetics, Far Eastern Federal University; e-mail: nattyzum@mail.ru

Natalia P. Tokmakova, PhD (Biol.), Associate Professor of Department of Cell Biology and Genetics, Far Eastern Federal University; e-mail: nptokmak@mail.ru

Tatyana A. Gvozdenko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitation Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru.

Поступила 29.07.2019
Принята к печати 21.08.2019

Received July 29, 2019
Accepted August 21, 2019

УДК 616.248+616-008.9:615.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-87-97

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФЕНОТИПОМ СОЧЕТАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г*

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена вопросу применения немедикаментозной терапии при фенотипе сочетания бронхиальной астмы и ожирения. Описаны широко используемые нефармакологические методы с точки зрения их воздействия на основные патогенетические звенья фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением. Проведен анализ эффективности комплексного использования природных и преформированных физических факторов. Показано, что немедикаментозные технологии позволяют предотвратить прогрессирование заболеваний и существенно улучшить качество жизни пациента с фенотипом бронхиальной астмы и ожирения. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности разработки новых комбинированных методик применения базисной терапии и немедикаментозных методов, инновационных технологий физиотерапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, немедикаментозное лечение.

CURRENT ISSUES OF NON-MEDICATED TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY

N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. The article is devoted to the use of non-drug therapy for asthma in patients with obesity. The widely used non-pharmacological methods are described in terms of their effect on the main pathogenetic links of asthma-obesity phenotype. The analysis of the effectiveness of the integrated use of natural and preformed physical factors is done. It is shown that non-drug technologies can prevent the progression of diseases and improve the quality of life for patients with asthma and obesity. The presented data have demonstrated the need to develop new combined methods of applying basic therapy and non-drug methods, innovative physiotherapy technologies.

Key words: bronchial asthma, obesity, non-drug treatment.

Выделение экспертами Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (БА) сочетание астмы и ожирения в отдельный фенотип объясняется высокой распространенностью данного коморбидного состояния, тяжестью течения и резистентностью к терапии [47]. По данным Всемирной организации здравоохранения около 334 млн людей в мире страдают БА и заболеваемость продолжает расти, распространенность астмы в разных странах составляет от 3 до 15% населения [12]. При этом параллельно

растет число больных БА в сочетании с ожирением [12, 44, 45, 48]. Совокупные данные свидетельствуют о том, что избыточная масса тела или ожирение повышают риск развития астмы [54]. В то же время остается открытым вопрос: способствует ли ожирение увеличению частоты заболеваемости БА, а так же ее тяжести у пациентов, страдающих болезнью ранее [39, 63].

Самой существенной и наиболее клинически значимой особенностью течения БА у больных с ожирением считается наблюдаемая у них меньшая эффективность

Контактная информация

Наталья Сергеевна Юбицкая, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: natalia.yb@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia S. Yubitskaya, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: natalia.yb@mail.ru

Для цитирования:

Юбицкая Н.С., Антонюк М.В. Актуальные вопросы немедикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 73. С. 87–97. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-87-97

For citation:

Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V. Current issues of non-medicated treatment of patients with bronchial asthma and obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:87–97 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-87-97

базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), что нередко требует повышения суточной дозы применяемых препаратов и препятствует ожидаемому снижению тяжести заболевания в процессе лечения. В результате лечения не удается добиться оптимального контроля над симптомами астмы. Взрослые и дети, страдающие БА на фоне ожирения, чаще госпитализируются и более длительно пребывают в стационаре, имеют больше дней нетрудоспособности и нуждаются в завышенных объемах лекарственной терапии, в сравнении больными астмой с нормальной массой тела [51, 64].

Механизм взаимосвязи между ожирением и астмой принципиально остается неясным, несмотря на большое количество предложенных вероятных патогенетических механизмов. Выдвигаются различные гипотезы, объясняющие подобную взаимосвязь. К ним относится механическая концепция, когда ожирение может глубоко нарушать механику дыхания при БА; иммунологическая, характеризующаяся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, стимулирующих и поддерживающих воспалительный процесс; генетическая и др. [10, 21, 59, 61, 63]. В соответствии с наиболее распространенной на сегодняшний день гипотезой, БА и ожирение – заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс [15]. В первом случае – локальный, сосредоточенный преимущественно в стенках дыхательных путей, во втором случае – более распространенный, влияющий на многие органы и системы. Условиями поддержания такого воспаления и его дальнейшего усиления могут быть: вовлечение в данный процесс больших объемов биологических тканей, в первую очередь, жировой; участие в нем иммунной системы (врожденный и гуморальный иммунитет) [38, 46]. С провоспалительными процессами тесно связан оксидативный стресс. Длительное и постоянное воздействие свободных радикалов сопровождается массовым повреждением молекул, это приводит к активации программированной клеточной гибели [65]. Повреждение клеток усиливает продукцию цитокинов, которые генерируют дополнительные активные формы кислорода и усиливают процессы перекисидации липидов. Сочетание и взаимное усиление этих факторов приводят к утяжелению клинического течения БА и затруднению контроля над заболеванием [57].

Наличие патофизиологических и клинических особенностей фенотипа БА обуславливает персонализированный подход к терапии [35]. Несмотря на это, таргетной фармакотерапии для фенотипа астмы и ожирения пока не предложено. В соответствии с рекомендациями GINA [47], Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы Российского респираторного общества [28], при фенотипе БА и ожирения, как и у других пациентов с астмой, основой терапии являются иГКС. Для контроля симптомов у больных БА в сочетании с ожи-

рением могут использоваться и другие лекарственные средства: антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия в комбинации с иГКС с третьей ступени терапии, теofilлины замедленного высвобождения, системные ГКС (пятая ступень терапии). Если не достигнут достаточный уровень контроля при применении комбинированной терапии ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия + иГКС, то рекомендовано назначение антихолинергического препарата 24-часового действия – тиотропия бромид.

Особое место в лечении больных БА отводится немедикаментозной терапии. Использование природных и преформированных физических факторов при фенотипе БА и ожирения требует патогенетического обоснования. В связи с вышеуказанными фактами поставлена цель – проанализировать литературные данные, касающиеся обоснованности и эффективности применения немедикаментозных методов, направленных на общие патофизиологические механизмы при сочетании астмы и ожирения.

В национальных и международных рекомендациях предлагается Стратегия по снижению массы тела нефармакологическими методами [28, 47]. Согласно этой стратегии, при БА и ее сочетании с ожирением пациентам необходима регулярная физическая активность, богатая фруктами и овощами диета для снижения веса и улучшения состояния здоровья и течения астмы. Снижение массы тела даже на 5-10% способствует улучшению контроля БА и показателей функции внешнего дыхания, уменьшению потребности в лекарственных препаратах и повышению качества жизни [33, 60]. Ярким примером эффективности регулярных физических тренировок явились результаты внедрения программы кинезотерапии в реабилитации детей с БА. Проводился анализ частоты приступов и длительности обострений, числа случаев госпитализаций, дозы препаратов, частоты заболеваемости ОРВИ, расходов на лечение, обращения к врачам, количества вызовов скорой медицинской помощи. Результаты показали, что годовая программа кинезотерапии снижает степень воспаления бронхов, повышает показатели функции внешнего дыхания, уменьшает частоту, длительность и тяжесть обострений, не требующих неотложной помощи, улучшает качество жизни, способствует профилактике интеркуррентных ОРВИ, достижению контроля заболевания, повышению спортивной результативности детей [32].

Доказательством позитивного эффекта при потере веса является снижение гиперреактивности дыхательных путей и улучшение контроля БА, выявленное в ряде проспективных исследований [36, 42, 43]. Применение низкокалорийной диеты, направленной на снижение массы тела, позволяет улучшить качество жизни, снизить частоту обострений, необходимость применения пероральных иГКС, а так же улучшить показатели функции внешнего дыхания [49, 56]. Меха-

низмы, с помощью которых потеря веса улучшает контроль БА, до конца не изучены.

Проведение диетических мероприятий для больных БА с ожирением не должно ограничиваться только низкокалорийной диетой, так как у пациентов с данным фенотипом имеют значение особенности их рациона питания [58]. Так, люди с ожирением потребляют пищу с меньшим питательным потенциалом, содержащую меньше витаминов и больше жира. По данным А.М.Шилова и соавт. [30] высокое количество жира в питании ассоциировано с БА, а дефицит цинка и магния – с БА и бронхиальной гиперреактивностью. Сейчас обсуждается вопрос патогенеза астмы с позиции нарушения обмена витамина D [34]. Показано, что низкий уровень витамина D у пациентов с БА ассоциирован с повышением тяжести и снижением контроля астмы, повышением частоты тяжелых обострений, значимым снижением функции легких и увеличением гиперреактивности дыхательных путей [37]. Недостаточность витамина D характерна при ожирении и обратно пропорциональна индексу массы тела [62]. Важно, что низкий уровень витамина D связан и с низким ответом на ИГКС при БА [9]. Исследования влияния витамина D на течение БА продолжаются, и однозначного ответа пока нет. Имеющиеся особенности питания необходимо учитывать при составлении диетических мероприятий.

Значительная роль оксидативного стресса, интенсификации процессов перекисного окисления липидов в становлении и прогрессировании фенотипа БА и ожирения служит основанием для применения методов и средств, обладающих антиоксидантными свойствами [50]. Существует более 3000 антиоксидантов только растительного происхождения, причем число их растет. Выделяют следующие группы антиоксидантов: биофлавоноиды, витамины, ферменты, минеральные вещества. Натуральные флавоноиды, такие как кверцетин, лютеолин, обладающие антиоксидантным, противовоспалительным и блокирующим тучные клетки эффектами, могут применяться в профилактике БА и ожирения [41, 52, 53]. Однако флавоноиды плохо абсорбируются при приеме *per os* и быстро выводятся из организма, поэтому необходима разработка форм для улучшения биодоступности [55]. У больных с респираторной патологией антиоксиданты, разработанные на основе морских гидробионтов, оказывают положительное влияние на иммунный статус: обеспечивают полноценное расщепление и элиминацию антигена, снижая риск формирования хронических заболеваний бронхолегочной системы [31]. Еще один вид – химические антиоксиданты. К ним относятся специально разработанные биологически активные добавки, лекарственные препараты. По данным литературы, включение в комплексную терапию больных БА и ожирением таких антиоксидантов, как мексидол, коэнзим Q10, способствуют обогащению жировой ткани кислородом, что обеспечивает эффективное снижение массы

тела у тучных людей [11, 16]. Исследование уровней α -токоферола и коэнзима Q10 в плазме крови у больных БА выявило их значительное снижение по сравнению со здоровыми добровольцами, а содержание малонового диальдегида было увеличено. Авторы пришли к выводу о важной роли коэнзима Q10 в антиоксидантном балансе при БА и ожирении [17].

Общепризнано, что комплексное применение различных немедикаментозных методов в лечении больных БА и ожирением позволяет воздействовать на большинство патогенетических звеньев комбинации этих двух широко распространенных заболеваний. Для оптимизации терапии данных пациентов на современном этапе имеется достаточно большой арсенал патогенетически оправданных физиотерапевтических методов. К числу широко применяемых физических методов лечения больных БА относятся методы ингаляционной, галоингаляционной терапии, аэроионотерапии, бальнеолечения, климатопроцедуры, а также преформированные физические факторы, направленные на улучшение бронхиальной проходимости, купирование бронхоспазма, восстановление адекватной вегетативной нервной регуляции бронхов [3, 4, 23, 25, 34]. С целью устранения бронхоспастических реакций используют ультразвук высокой частоты (880 кГц), действие которого проявляется микровибрацией на клеточном и субклеточном уровнях. Для снижения повышенного тонуса сосудов и бронхов, улучшения микроциркуляции воздействуют импульсными токами на структуры головного мозга (электросон), лекарственный электрофорез седативных препаратов. С целью оказания влияния на центры вегетативной регуляции, усиления процессов торможения, уменьшения бронхообструкции используют трансцеребральное воздействие синусоидальным модулированным током [14]. При сочетании БА с ожирением спектр физиотерапевтических методов может быть расширен. Могут быть использованы физические факторы, которые в адекватных дозировках улучшают нейроэндокринную регуляцию липогенеза и липолиза, активируют окислительно-восстановительные процессы, увеличивают энергозатраты. К методам, которые оказывают положительное воздействие на нейроэндокринную и иммунную системы, стимулируют антиоксидантные системы организма и могут применяться при БА в сочетании с ожирением, относятся неполяризованный импульсный красный свет, центральная электроаналгезия, транскраниальная электростимуляция, эндоназальный электрофорез витамина B6 и лития, электрофорез на воротниковую зону брома, магния, кальция, переменное магнитное поле низкой частоты [22, 25, 40].

Не вызывает сомнений, что немедикаментозные технологии являются эффективным средством и могут дополнять стандартную терапию больных БА с ожирением, но в литературе крайне мало доказательных исследований. Исследования, проведенные во

Владивостокском филиале Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, демонстрируют позитивное влияние транскраниальной электростимуляции (ТЭС) на общие звенья патогенеза БА и ожирения. Применение ТЭС-терапии в комплексном санаторно-курортном лечении больных БА с ожирением способствует позитивной динамике параметров функции внешнего дыхания (увеличение жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за первую секунду, пиковой скорости выдоха) и достижению полного контроля над заболеванием. Под воздействием ТЭС-терапии уменьшается масса тела, абдоминальное жировое отложение, атерогенность крови, уровень глюкозы крови и улучшается психоэмоциональное состояние. [6, 26]. ТЭС-терапия в комплексном санаторно-курортном лечении больных БА с ожирением оказывает противовоспалительное действие, которое характеризуется снижением уровня провоспалительных фракций цитокинов; уровня лептина и индекса лептин/адипонектин. ТЭС-терапия оказывает иммуномодулирующее действие, что проявляется снижением В-клеточного звена иммунитета, повышением уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса [5, 8, 28]. Имеются данные литературы о положительном воздействии ТЭС-терапии на выработку эндорфинов, способствующих уменьшению потребности в еде, повышению устойчивости к стрессам [20], что благоприятно влияет на больных БА, имеющих ожирение. Данные о противовоспалительном действии и высокой клинической эффективности патогенетически обосновывают использование ТЭС в комплексе санаторно-курортного лечения пациентов, имеющих фенотип БА и ожирения.

Современным и высокоэффективным методом физиотерапии, как в пульмонологии, так и при лечении больных с ожирением является озонотерапия. Наличие множественных биологических эффектов медицинского озона (способность к оптимизации баланса про- и антиоксидантных систем, улучшение микроциркуляции, иммуномодулирующее, противогипоксическое, детоксикационное действие) предопределяет возможность его применения при сочетанном течении БА и ожирения. В лечении БА, ожирения и метаболического синдрома применяют аналогичные методики озонотерапии, к которым относят внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора, малую и большую аутогемоозонотерапию, ректальные инсуффляции озонкислородной газовой смеси, подкожные инъекции озона и введение озонкислородной смеси в биологически активные точки [18, 19].

Такой широко применяемый метод, как бальнеотерапия, высоко эффективен как при ожирении, так и при БА. Уменьшение воспалительного потенциала и аллергических проявлений у больных БА наблюдается при применении хлоридных натриевых и морских ванн. Минеральные ванны (углекислые, сульфидные, радо-

новые и др.) оказывают нормализующее влияние на центральную нервную систему и нейроэндокринную регуляцию обмена веществ [1, 13]. Учитывая возникающие при ожирении эндокринные сдвиги, следует отметить, что углекислые ванны способствуют снижению уровня инсулина, торможению кортикостероидогенеза, повышению уровня эстриола и эстрадиола [25]. Под влиянием углекислых и радоновых ванн наблюдается стимуляция кровообращения, обменных процессов, что способствует повышению кислородного обеспечения тканей, а также активизация андрогенной функции надпочечников и половых желез. В работе Л.Ш.Дудченко и соавт. [13] показано, что включение в реабилитационный комплекс больных с фенотипом «бронхиальная астма с ожирением» сухих углекислых ванн способствовало усилению окислительно-восстановительных процессов, возрастанию липолитической активности тканей, снижению уровня холестерина, нормализации электролитного и кислотно-основного баланса [13].

Для повышения эффективности лечения больных с фенотипом сочетания БА и ожирения разработана методика лечебных ванн с биолонгом, основу которого составляет митофен, обладающий свойствами антигипоксанта и антиоксиданта. Биологическая активность митофена связана с переносом электронов между I, II, III комплексами дыхательной цепи митохондрий, ингибированными вследствие гипоксии, увеличением эффективности использования кислорода [2]. Присутствие в молекуле митофена нескольких гидроксильных групп (до 12), позволяет ему связать большое количество свободных радикалов, а наличие тиосульфатной группы обеспечивает нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов. Специфическое действие данного вида лечения направлено на снижение интенсификации процессов перекисного окисления липидов, которые являются одним из ключевых моментов в прогрессировании БА и ожирения.

Следует отметить, что результат реабилитации пациентов с фенотипом сочетания БА и ожирения базируется на комплексном подходе. В Томском НИИ курортологии и физиотерапии в реабилитационный комплекс детей и подростков с фенотипом БА в сочетании с ожирением предлагают включать диетотерапию с разгрузочными днями, степ-аэробику, душ Шарко, электросон, массаж [24, 29]. Сочетанное применение физических тренировок и физиотерапии на фоне базисной терапии у данной категории исследуемых пациентов способствует повышению эффективности медикаментозного лечения.

Целесообразность комплексного подхода продемонстрирована в цикле исследований НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения. Оптимизация немедикаментозного лечения осуществлялась при помощи разработанных технологий, включающих транскраниальную терапию и бальнеотерапию с биолонгом на фоне базисной тера-

пии иГКС. Включение в санаторно-курортный комплекс ТЭС-терапии и ванн с биолонгом позволяет повысить эффективность санаторно-курортного лечения больных БА с ожирением за счет повышения уровня контроля над заболеванием, улучшения бронхиальной проходимости, стабильного снижения массы тела при ожирении, улучшения цитокинового баланса и стабилизации системы антиоксидантной защиты и пероксидации [7]. После курсового лечения выявлено улучшение клинических показателей, повышения степени контроля над астмой, значимое улучшение функции внешнего дыхания и антропометрических параметров [27].

Несмотря на высокую распространенность фенотипа сочетания БА и ожирения, на тяжесть течения и резистентность данного фенотипа к стандартной медикаментозной терапии, в литературе недостаточно сведений, позволяющих расширить возможности комплексного лечения данной категории больных. Наиболее перспективными в этой связи могут оказаться стратегии, разработанные с учетом патофизиологических механизмов с применением медикаментозных и

немедикаментозных методов для данного фенотипа. Проведенный анализ литературы выявил широкие возможности использования немедикаментозной терапии при сочетании БА с ожирением. Немногочисленные литературные данные свидетельствуют, что включение в схемы лечения природных и преформированных физических факторов на фоне базисной терапии, существенно повышает непосредственные и отдаленные результаты лечения. Представленные немедикаментозные технологии позволяют предотвратить прогрессирование заболеваний и существенно улучшить качество жизни пациента с фенотипом БА и ожирения. С другой стороны, необходимы дальнейшие перспективные исследования для разработки новых комбинированных методик применения базисной терапии и немедикаментозных методов, инновационных технологий физиотерапии с целью повышения клинической эффективности, замедления прогрессирования заболеваний, удлинения ремиссий, снижения медикаментозной нагрузки, достижения комплаентности при фенотипе сочетания БА и ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетова Н.С., Куликова О.В., Антонович И.В., Уянаева А.И., Ксенофонтова И.В., Госн Л.Д., Тарасова Л.Ю., Деревнина Н.А. Динамика клинко-функционального состояния больных с обструктивными заболеваниями бронхов при применении радоновых ванн // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т.93, №2-2. С.28.
2. Айрапетова Н.С., Нитченко О.В., Куликова О.В., Антонович И.В., Уянаева А.И. К вопросу о целесообразности включения общих ванн с биолонгом в лечебно-реабилитационный комплекс больных обструктивными заболеваниями органов дыхания // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2014. Т.91, №4. С.7–12.
3. Антипова И.И., Зарипова Т.Н., Смирнова И.Н. Оптимизация бальнеотерапии больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертонией // Евразийский союз ученых. 2015. № 2-4(11). С.118–119.
4. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Гельцер Б.И., Юренко А.В., Минеева Е.Е., Ходосова К.К. К вопросу об оптимизации санаторно-курортного лечения бронхиальной астмы в сочетании с ожирением // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т.24, №3. С.37–41.
5. Антонюк М.В., Кнышова В.В., Царева У.В. Эффективность санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Материалы IX международной научной конференции «Системный анализ в медицине (САМ 2015)» / под ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2015. С.110–115.
6. Антонюк М.В., Царева У.В., Виткина Т.И., Ходосова К.К. Состояние иммунного статуса у больных бронхиальной астмой и ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.55. С.15–20.
7. Антонюк М.В., Царева У.В., Виткина Т.И., Ходосова К.К., Демеев Я.А., Скачков О.А. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с антиоксидантной бальнеотерапией в лечении больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Военно-медицинский журнал. 2016. Т.337, №9. С.57–59.
8. Антонюк М.В., Царева У.В., Ходосова К.К., Гельцер Б.И. Влияние бальнеотерапии на состояния системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением // Медицина Кыргызстана. 2017. Т.1, №4. С.34–38.
9. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма // Лечащий Врач. 2014. №4. С.8–12.
10. Бойков В.А., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т.12, №1. С.86–92. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-86-92>
11. Васильева Л.В., Орлова Е.В., Золотарева М.А. Мексидол в терапии бронхиальной астмы // Фарматека. 2007. №17. С.80–86. <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7001>
12. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. 2013. Информационный бюллетень №311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

13. Дудченко Л.Ш., Ежов В.В., Ковальчук С.И., Кожемяченко Е.Н., Беляева С.Н., Масликова Г.Г. Реабилитация больных бронхиальной астмой с ожирением // Курортная медицина. 2018. №2. С.64–69.
14. Зубкова С.М., Боголюбов В.М. Трансцеребральная электротерапия // Физиотерапия и курортология / под ред. В.М.Боголюбова. М.: Бином, 2008. Кн.1. С.224–232.
15. Игнатова Г.Л., Макарова Е.А. Бронхиальная астма и ожирение: клиничко-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания // Современные проблемы науки и образования. 2016. №4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25017>
16. Ключников С.О. Коэнзим Q10. Перспективы клинического применения // Consilium Medicum. Педиатрия (Приложение). 2014. №3. С.84–88.
17. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Убихинон (Коэнзим Q10): теория и клиническая практика // Педиатрия. 2008. Т.87, №3. С.103–110.
18. Конторщикова К.Н., Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф. Озонотерапия в коррекции нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2011. №2. С.35–37.
19. Кытикова О.Ю. Озонотерапия в реабилитации больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями и ожирением // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. №4(71). С.59–63.
20. Лебедев В.П., Малыгин А.В., Биличенко С.В., Рогова Н.В., Петров В.И. О возможностях применения транскраниальной электростимуляции защитных (эндорфинергических) механизмов мозга для лечения сахарного диабета: экспериментально-клинические исследования // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т.3, Приложение 1. С.104–105.
21. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С. Особенности лептиновой сигнализации при бронхиальной астме // Вестник СПбГУ. Серия 11. 2013. Вып.1. С.34–44.
22. Провоторов В.М., Филатова Ю.И. Коррекция перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой с применением церулоплазмينا и импульсного красного излучения // Лечащий врач. 2016. №3. С.94–95.
23. Савченко В.М., Ковганко А.А., Дудченко Л.Ш., Ярош А.М., Пьянков А.Ф., Ковальчук С.С., Шубина Л.П., Масликова Г.Г., Беляева С.Н. Развитие пульмонологии в научно-исследовательском институте физических методов лечения и медицинской климатологии им. И.М.Сеченова // Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации: сб. науч. трудов. Ялта, 2014. С.16–22.
24. Способ реабилитации детей и подростков с ожирением: пат. 2440086 RU / авторы и заявители Степаненко Н.П., Кондратьева Е.И., Светлик О.Б., Достовалова О.В., Алайцева С.В.; правообладатель Федеральное государственное учреждение Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии Федерального медико-биологического агентства России; заявл. 28.07.2010; опубл. 20.01.2012.
25. Физиотерапия: национальное руководство / под ред. Г.Н.Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 854 с.
26. Царева У.В., Антонюк М.В., Берган В.М., Ламихина С.А. Оптимизация санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т.93, №2-2. С.175–176.
27. Царева У.В., Антонюк М.В., Лисенков А.А. Применение ванн "Биолонгом" в санаторно-курортном лечении больных бронхиальной астмой с ожирением // Материалы VII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под ред. В.П.Колосова. Благовещенск. 2017. С.203–207.
28. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю., Васильева О.С., Волков И.К., Геппе Н.А., Княжеская Н.П., Кондюрина Е.Г., Колосова Н.Г., Мазитова Н.Н., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Ревякина В.А., Шубин И.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М., 2016. 55 с. <http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf> (дата обращения 19.02.2019).
29. Шемякина Т.А., Голикова Е.В., Кондратьева Е.И., Плачкова Я.А., Степаненко Н.И. Возможности дыхательной гимнастики в реабилитации детей дошкольного возраста с патологией органов дыхания // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2008. №2. С.31–33.
30. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Грязнов Д.А. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // Русский медицинский журнал. 2008. Т.16, №21. С.1439–1444.
31. Юбицкая Н.С., Кнышова В.В., Козловская Э.П. Влияние экстракта морского ежа на иммунный статус при бронхолегочной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. №4(71). С.130–132.
32. Ящук А.В., Ежов С.Н., Гвозденко Т.А. Патогенетическое обоснование кинезотерапии на этапе долговременной реабилитации детей с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.54. С.42–47.
33. Adeniyi F.B., Young T. Weight loss interventions for chronic asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol.7. P.CD009339. doi: 10.1002/14651858.CD009339.pub2
34. Alemzadeh R., Kichler J., Babar G., Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season // Metabolism. 2008. Vol.57, №2. P.183–191. doi: 10.1016/j.metabol.2007.08.023

35. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again // *Immunol. Rev.* 2011. Vol.242, №1. P.220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x
36. Boulet L.P., Turcotte H., Martin J., Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma // *Respir. Med.* 2012. Vol.106, №5. P.651–660. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.012
37. Brehm J.M., Acosta-Pérez E., Klei L., Roeder K., Barmada M., Boutaoui N., Forno E., Kelly R., Paul K., Sylvia J., Litonjua A.A., Cabana M., Alvarez M., Colón-Semidey A., Canino G., Celedón J.C. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol.186, №2. P.140–146. doi: 10.1164/rccm.201203-0431OC
38. Coffey M.J., Torretti B., Baptist A. Relationship between cysteinyl leukotrienes and nitric oxide in the pathogenesis of asthma in obesity // *J. Allergy Asthma.* 2017. Vol.4. P.1–8. <http://dx.doi.org/10.7243/2054-9873-4-1>
39. Da Silva P.L., De Mello M.T., Cheik N.C., Sanches P.L., Correia F.A., de Piano A., Corgosinho F.C., Campos R.M., do Nascimento C.M., Oyama L.M., Tock L., Tufik S., Dâmaso A.R. Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents // *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol.47, №1. P.8–17. doi: 10.1002/ppul.21502
40. de Aquino A.E. Jr., de Castro C.A., Ana da Silva K., Carbinatto .FM., Anibal F.F., Duarte A.C.GO, Bagnato V.S., Parizotto N.A. Low-level laser therapy promotes decrease in inflammatory process in obesetrained rats // *J. Community Med. Health Educ.* 2016. Vol.6. P.414–414. doi: 10.4172/2161-0711.1000414
41. Deqiu Z., Kang L., Jiali Y., Baolin L., Gaolin L. Luteolin inhibits inflammatory response and improves insulin sensitivity in the endothelium // *Biochimie.* 2011. Vol.93, №3. P.506–512. doi: 10.1016/j.biochi.2010.11.002
42. Dixon A.E., Pratley R.E., Forgione P.M., Kaminsky D.A., Whittaker-Leclair L.A., Griffes L.A., Garudathri J., Raymond D., Poynter M.E., Bunn J.Y., Irvin C.G. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol.128, №3. P.508–515. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.009
43. Eneli I.U., Skybo T., Camargo C.A.Jr. Weight loss and asthma: a systematic review // *Thorax.* 2008. Vol.63, №8. P.671–676. doi: 10.1136/thx.2007.086470
44. Flaherman V., Rutherford G.W. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma // *Arch. Dis. Child.* 2006. Vol.91, №4. P.334–339. doi: 10.1136/adc.2005.080390
45. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol.115, №5. P.897–909. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.050
46. Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P., Karakatsani A., Alchanatis M., Roussos C., Papiris S., Loukides S. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Vol.41, №1. P.30–38. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02371.x
47. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2016). URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf
48. Guh D.P., Zhang W., Bansback N., Amarsi Z., Birmingham C.L., Anis A.H. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis // *BMC Public Health.* 2009. Vol.9. P.88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88
49. Hakala K., Stenius-Aarniala B., Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma // *Chest.* 2000. Vol.118, №5. P.1315–1321.
50. Hermsdorff H.H.M., Zulet M.A., Puchau B., Martínez J.A. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults // *Inflammation.* 2011. Vol.34, №3. P.161–170. doi: 10.1007/s10753-010-9219-y.65
51. Hom J., Morley E.J., Sasso P., Sinert R. Body mass index and pediatric asthma outcomes // *Pediatr. Emerg. Care.* 2009. Vol.25, №9. P.569–571. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181b4f639
52. Kempuraj D., Madhappan B., Christodoulou S., Boucher W., Cao J., Papadopoulou N., Cetrulo C.L., Theoharides T.C. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells // *Br. J. Pharmacol.* 2005. Vol.145, №7. P.934–944. doi: 10.1038/sj.bjp.0706246
53. Kimata M., Schchijo M., Miura T., Serizawa I., Inagaki N., Nagai H. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells // *Clin. Exp. Allergy.* 2000. Vol.30, №4. P.501–508.
54. Mannino D.M., Mott J., Ferdinands J. M.; Camargo C.A., Friedman M., Greves H.M., Redd S.C. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY) // *Int. J. Obes. (Lond).* 2006. Vol.30, №1. P.6–13. doi: 10.1038/sj.ijo.0803145
55. Middleton E. Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer // *Pharmacol. Rev.* 2000. Vol.52, №4. P.673–751.
56. Novosad S., Khan S., Wolfe B., Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype // *J. Allergy (Cairo).* 2013. Vol.2013. P.538642. doi: 10.1155/2013/538642
57. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., Hustad C. M., Grant E., Edelman J.M. Influence of body mass index on the

- response to asthma controller agents // Eur. Respir. J. 2006. Vol.27, №3. P.495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205
58. Pradeepan S., Garrison G., Dixon A.E. Obesity in asthma: approaches to treatment // Curr. Allergy Asthma Rep. 2013. Vol.13, №5. P.434–442. doi: 10.1007/s11882-013-0354-z
59. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S., Chen W., Dorenbaum A., Chipps B.E., Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol.133, №6. P.1549–1556. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.006
60. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Pretto J.J., Morgan P.J., Callister R., Wood L.G. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial // Clin. Exp. Allergy. 2013. Vol.43, №1. P.36–49. doi: 10.1111/cea.12004
61. Sood A., Qualls C., Li R., Schuyler M., Beckett W.S., Smith L.J., Thyagarajan B., Lewis C.E., Jacobs D.R., CARDIA Investigators. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females // Eur. Respir. J. 2011. Vol.37, №1. P.65–71. doi: 10.1183/09031936.00193709
62. Sutherland E.R., Goleva E., Jackson L.P., Stevens A.D., Leung D.Y. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol.181, №7. P.699–704. doi: 10.1164/rccm.200911-1710OC
63. Telenga E. D., Tideman S.W., Kerstiens H.A., Hacken N.H., Timens W., Postma D.S., van den Berge M. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response // Allergy. 2012. Vol.67, №8. P.1060–1068. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02855.x
64. Visness C.M., London S.J., Daniels J.L., Kaufman J.S., Yeatts K.B., Siega-Riz A.M., Calatroni A., Zeldin D.C. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006 // J. Asthma. 2010. Vol.47, №7. P.822–829. doi: 10.3109/02770903.2010.489388
65. Wenceslau C.F., McCarthy C.G., Szasz T., Spitler K., Gouloupoulou S., Webb R.C., Working Group on DAMPs in Cardiovascular Disease. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function // Eur. Heart J. 2014. Vol.35, №18. P.1172–1177. doi: 10.1093/eurheartj/ehu047

REFERENCES

1. Airapetova N.S., Kulikova O.V., Antonovich I.V., Uianaeva A.I., Ksenofontova I.V., Gosn L.D., Tarasova L.Yu., Derevnina N.A. Dynamics of a clinical and functional condition of patients with obstructive diseases at application of radonic bathtubs. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy = Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury* 2016; 93(2-2):28 (in Russian).
2. Airapetova N.S., Nitchenko O.V., Kulikova O.V., Antonovich I.V., Uianaeva A.I. On the usefulness of including general biolong baths in the combined therapeutic and rehabilitative treatment of the patients presenting with obstructive diseases of the respiratory organs. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy = Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury* 2014; 91(4): 7–12 (in Russian).
3. Antipova I.I., Zaripova T.N., Smirnova I.N. Optimization of balneotherapy of patients with asthma in combination with arterial hypertension. *Evrasiyskiy soyuz uchenykh* 2015; 2-4 (11):118–119 (in Russian).
4. Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Geltser B.I., Yurenko A.V., Mineeva E.E., Khodosova K.K. To the question of optimizing sanatorium-spa treatment of bronchial asthma in combination with obesity. *Vestnik fizioterapii i kurortologii* 2018; 24 (3):37–41 (in Russian).
5. Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Tsareva U.V. The effectiveness of health resort treatment of patients with bronchial asthma associated with obesity. In: Proceedings of the IX International Scientific Conference «Systems Analysis in Medicine». Blagoveshchensk; 2015:110–115 (in Russian).
6. Antonyuk M.V., Tsareva U.V., Vitkina T.I., Khodosova K.K. State of the immune status in patients with bronchial asthma and obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 55:15–20 (in Russian).
7. Antonyuk M.V., Tsareva U.V., Vitkina T.I., Khodosova K.K., Demeev Ya.A., Skachkov O.A. Cranial electrotherapy stimulation in combination with antioxidant balneotherapy in the treatment of patients with bronchial asthma associated with obesity. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal* 2016; 337(9):57–59 (in Russian).
8. Antonyuk M.V., Tsareva U.V., Khodosova K.K., Geltser B.I. Influence balneotherapy on the status of the system lipid peroxidation – antioxidant protection in patients with bronchial asthma in combination with obesity. *Meditsina Kyr-gyzstana* 2017; 1(4):34–38 (in Russian).
9. Astaf'yeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. Obesity and bronchial asthma. *Lechashchiy Vrach* 2014; 4:8–12 (in Russian).
10. Boykov V.A., Kobayakova O.S., Deyev I.A., Kulikov Y.S., Starovoytova Y.A. State of respiratory function in patients with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine* 2013; 12(1):86–92 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-86-92>
11. Vasileva L.V., Orlova E.V., Zolotareva M.A. Mexidol in asthma treatment. *Farmateka* 2007; 17:80–86 (in Russian).

<https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7001>

12. World Health Organization. Obesity and overweight. 2013. Fact sheet 311. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

13. Dudchenko L.Sh., Ezhov V.V., Kovalchuk S.I., Kozhemyachenko E.N., Belyaeva S.N., Maslikova G.G. Rehabilitation of patients with bronchial asthma complicated by obesity. *Kurortnaya meditsina* 2018; 2:64–69 (in Russian).

14. Zubkova S.M., Bogolyubov V.M. Transcerebral electrotherapy. In: Bogolyubov V.M., editor. Physical therapy and balneology (Vol.1). Moscow: Binom; 2008: 224–232 (in Russian).

15. Ignatova G.L., Makarova E.A. Asthma and obesity: clinical and pathophysiological aspects of new asthma phenotype assignment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; 4. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25017>

16. Klyuchnikov S.O. Coenzyme Q10. Prospects of a clinical use. *Consilium Medicum. Pediatriya (Prilozheniye)* 2014; 3:84–88 (in Russian).

17. Klyuchnikov S.O., Gnetneva E.S. Ubiquinone (Coenzyme Q10): theory and clinical practice. *Pediatria* 2008; 87 (3):103–110 (in Russian).

18. Kontorshchikova K.N., Efremenko Yu.R., Koroleva E.F. Ozonotherapy for the correction of disturbances of lipid metabolism in patients presenting with metabolic syndrome. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya* 2011; 2:35–37 (in Russian).

19. Kytikova O.Yu. Ozonotherapy in rehabilitation of patients with chronic bronchopulmonary diseases and obesity. *Health. Medical ecology. Science* 2017; 4:59–63 (in Russian).

20. Lebedev V.P., Malygin A.V., Bilichenko S.V., Rogova N.V., Petrov V.I. About the possibilities of using transcranial electrostimulation of protective (endorphinergic) brain mechanisms for the treatment of diabetes mellitus: experimental and clinical studies. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2010; 3(Suppl.1):104–105 (in Russian).

21. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S. Features of leptin signaling in bronchial asthma. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine* 2013; (1):34–44 (in Russian).

22. Provotorov V.M., Filatova Yu.I. Correction of lipid peroxidation in patients with bronchial asthma using ceruloplasmin and pulsed red light. *Lechashchiy vrach* 2016; 3:94–95 (in Russian).

23. Savchenko V.M., Kovganko A.A., Dudchenko L.Sh., Yarosh A.M., P'yankov A.F., Koval'chuk S.S., Shubina L.P., Maslikova G.G., Belyaeva S.N. The development of pulmonology at the Research institute of physical therapy and medical climatology named after I.M.Sechenov. In: Proceedings of the scientific and practical conference "Actual issues of balneology, physiotherapy and medical rehabilitation". Yalta; 2014:16–22 (in Russian).

24. Stepanenko N.P., Kondrat'yeva E.I., Svetlik O.B., Dostovalova O.V., Alaytseva S.V. Patent 2440086 RU. Method for the rehabilitation of obese children and adolescents; published 20.01.2012 (in Russian).

25. Ponomarenko G.N., editor. Physiotherapy: National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).

26. Tsareva U.V., Antonyuk M.V., Bergan V.M., Lamikhina S.A. Optimization of sanatorium-resort treatment of patients with bronchial asthma associated with obesity. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy = Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury* 2016; 93(2-2): 175–176 (in Russian).

27. Tsareva U.V., Antonyuk M.V., Lisenkov A.A. The use of baths "Biolong" in the spa treatment of patients with bronchial asthma with obesity. In: Proceedings of the VII Conference of Pulmonologists of Siberia and the Far East. Blagoveshchensk; 2017:203–207 (in Russian).

28. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Bushmanov A.Y., Vasil'yeva O.S., Volkov I.K., Geppe N.A., Knyazheskaya N.P., Kondyurina E.G., Kolosova N.G., Mazitova N.N., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Revyakina V.A., Shubin I.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Moscow; 2016. Available at: <http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf> (in Russian).

29. Shemyakina T.A., Golikova Ye.V., Kondratieva Ye.I., Plachkova YA.A., Stepanenko N.I. Possibilities of respiratory exercises in medical rehabilitation of preschool age children with respiratory organs pathology. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy = Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury* 2008; 2:31–33 (in Russian).

30. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osiya A.O., Sviridova A.Yu., Gryaznov D.A. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 16(21):1439–1444 (in Russian).

31. Yubitskaya N.S., Knyshova V.V., Kozlovskaya E.P. Influence of the sea urchin extract on the immune status in the bronchopulmonary pathology. *Health. Medical ecology. Science* 2017; 4:130–132 (in Russian).

32. Yashchuk A.V., Ezhov S.N., Gvozdenko T.A. Pathogenetic substantiation of kinesitherapy at the stage of long-term rehabilitation of children with bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; 54:42–47 (in Russian).

33. Adeniyi F.B., Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD009339. doi: 10.1002/14651858.CD009339.pub2.

34. Alemzadeh R., Kichler J., Babar G., Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship

- with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008; 57(2):183–191. doi: 10.1016/j.metabol.2007.08.023
35. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242(1):220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x
36. Boulet L. P., Turcotte H., Martin J., Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir. Med.* 2012; 106(5):651–660. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.012
37. Brehm J.M., Acosta-Pérez E., Klei L., Roeder K., Barmada M., Boutaoui N., Forno E., Kelly R., Paul K., Sylvia J., Litonjua A.A., Cabana M., Alvarez M., Colón-Semidey A., Canino G., Celedón J.C. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(2):140–146. doi: 10.1164/rccm.201203-0431OC
38. Coffey M.J., Torretti B., Baptist A. Relationship between cysteinyl leukotrienes and nitric oxide in the pathogenesis of asthma in obesity. *J. Allergy Asthma* 2017; 4:1–8. <http://dx.doi.org/10.7243/2054-9873-4-1>
39. Da Silva P.L., De Mello M.T., Cheik N.C., Sanches P.L., Correia F.A., de Piano A., Corgosinho F.C., Campos R.M., do Nascimento C.M., Oyama L.M., Tock L., Tufik S., Dâmaso A.R. Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47(1):8–17. doi: 10.1002/ppul.21502
40. de Aquino A.E. Jr., de Castro C.A., Ana da Silva K., Carbinatto .FM., Anibal F.F., Duarte A.C.GO, Bagnato V.S., Parizotto N.A. Low-level laser therapy promotes decrease in inflammatory process in obesetrained rats. *J. Community Med. Health Educ.* 2016; 6:414–414. doi: 10.4172/2161-0711.1000414
41. Dequ Z., Kang L., Jiali Y., Baolin L., Gaolin L. Luteolin inhibits inflammatory response and improves insulin sensitivity in the endothelium. *Biochimie* 2011; 93(3): 506–512. doi: 10.1016/j.biochi.2010.11.002
42. Dixon A.E., Pratley R.E., Forgione P.M., Kaminsky D.A., Whittaker-Leclair L.A., Griffes L.A., Garudathri J., Raymond D., Poynter M.E., Bunn J.Y., Irvin C.G. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3):508–515. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.009
43. Eneli I.U., Skybo T., Camargo C.A.Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008; 63(8):671–676. doi: 10.1136/thx.2007.086470
44. Flaherman V., Rutherford G. W. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91 (4):334–339. doi: 10.1136/adc.2005.080390
45. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5):897–909. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.050
46. Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P., Karakatsani A., Alchanatis M., Roussos C., Papiris S., Loukides S. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41(1):30–38. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02371.x
47. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2016): Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf
48. Guh D.P., Zhang W., Bansback N., Amarsi Z., Birmingham C.L., Anis A.H. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9:88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88
49. Hakala K., Stenius-Aarniala B., Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118(5):1315–1321.
50. Hermsdorff H.H.M., Zulet M.A., Puchau B., Martínez J.A. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. *Inflammation* 2011; 34(3):161–170. doi: 10.1007/s10753-010-9219-y.65
51. Hom J., Morley E.J., Sasso P., Sinert R. Body mass index and pediatric asthma outcomes. *Pediatr. Emerg. Care* 2009; 25(9):569–571. doi: 10.1097/PEC.0b013e3181b4f639
52. Kempuraj D., Madhappan B., Christodoulou S., Boucher W., Cao J., Papadopoulou N., Cetrulo C.L., Theoharides T.C. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 145(7):934–944. doi: 10.1038/sj.bjp.0706246
53. Kimata M., Schchijo M., Miura T., Serizawa I., Inagaki N., Nagai H. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30(4):501–508.
54. Mannino D.M., Mott J., Ferdinands J.M., Camargo C.A., Friedman M., Greves H.M., Redd S.C. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int. J. Obes. (Lond).* 2006; 30(1):6–13. doi: 10.1038/sj.ijo.0803145
55. Middleton E.Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52(4):673–751.
56. Novosad S., Khan S., Wolfe B., Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J. Allergy (Cairo)* 2013; 2013:538642.
57. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., Hustad C. M., Grant E., Edelman J.M. Influence of bodymass index on the

response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27(3):495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205

58. Pradeepan S., Garrison G., Dixon A.E. Obesity in asthma: approaches to treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(5):434–442. doi: 10.1007/s11882-013-0354-z

59. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S., Chen W., Dorenbaum A., Chipps B.E., Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(6):1549–1556. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.006

60. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Pretto J.J., Morgan P.J., Callister R., Wood L.G. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43(1):36–49. doi: 10.1111/cea.12004

61. Sood A., Qualls C., Li R., Schuyler M., Beckett W.S., Smith L.J., Thyagarajan B., Lewis C.E., Jacobs D.R., CAR-DIA Investigators. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(1):65–71. doi: 10.1183/09031936.00193709

62. Sutherland E.R., Goleva E., Jackson L.P., Stevens A.D., Leung D.Y. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (7):699–704. doi: 10.1164/rccm.200911-1710OC

63. Telenga E. D., Tideman S. W., Kerstiens H. A., Hacken N.H., Timens W., Postma D.S., van den Berge M. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy* 2012; 67(8):1060–1068. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02855.x

64. Visness C.M., London S.J., Daniels J.L., Kaufman J.S., Yeatts K.B., Siega-Riz A.M., Calatroni A., Zeldin D.C. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006. *J. Asthma* 2010; 47(7):822–829. doi: 10.3109/02770903.2010.489388

65. Wenceslau C.F., McCarthy C.G., Szasz T., Spitler K., Gouloupoulou S., Webb R.C., Working Group on DAMPs in Cardiovascular Disease. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function. *Eur. Heart J.* 2014; 35(18):1172–1177. doi: 10.1093/eurheartj/ehu047

Информация об авторах:

Наталья Сергеевна Юбицкая, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: natalia.yb@mail.ru

Марина Владимировна Антоныук, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz@mail.ru

Author information:

Natalia S. Yubitskaya, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: natalia.yb@mail.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: vfdnz@mail.ru

Поступила 03.04.2019
Принята к печати 15.07.2019

Received April 03, 2019
Accepted July 15, 2019

УДК 616.24-08-07].004.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-98-111

АМБУЛАТОРНАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ В СОВРЕМЕННЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ И ИССЛЕДОВАНИЯХ

Л.В.Круглякова, Л.И.Бугаева

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

РЕЗЮМЕ. В России смертность от болезней органов дыхания (БОД) остается высокой, несмотря на определенные успехи в их профилактике, диагностике и лечении. По данным официальной статистики в 2014-2015 гг. показатель смертности населения от БОД составил 54,5 на 100 тыс. населения. Огромное значение для предотвращения негативных исходов при БОД имеет амбулаторное звено здравоохранения. Изучены отечественные рекомендации и некоторые научные исследования последних лет по ведению пациентов с БОД на амбулаторном этапе. В статье освещены основополагающие моменты диагностики и лечения наиболее социально значимых БОД: острого бронхита, внебольничной пневмонии, острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) на амбулаторном этапе; акцентировано внимание на подборе лекарственных препаратов с учетом региональной чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам; приведены рекомендуемые комбинации бронходилататоров в зависимости от принадлежности пациентов с ХОБЛ к классу ABCD, а больных БА – от состояния контроля заболевания. Обозначены показания к госпитализации в стационар. Определена роль вакцинации противогриппозной и пневмококковой вакциной для профилактики БОД.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, заболеваемость, смертность населения, амбулаторная диагностика и лечение болезней органов дыхания, профилактика болезней органов дыхания.

OUTPATIENT PULMONOLOGY IN CONTEMPORARY NATIONAL RECOMMENDATIONS AND RESEARCH

L.V.Kruglyakova, L.I.Bugaeva

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. In Russia, mortality from respiratory diseases remains high, despite some success in their prevention, diagnosis and treatment. According to official statistics, in 2014-2015, the mortality rate from respiratory diseases was 54.5 per 100 thousand. Outpatient health care is of great importance to prevent negative outcomes in respiratory diseases. Domestic recommendations and some recent research on the management of patients with respiratory diseases at the outpatient stage have been studied. The article highlights the fundamental aspects of diagnosis and treatment of the most socially significant respiratory diseases: acute bronchitis, community-acquired pneumonia, acute respiratory viral infections, including influenza, chronic obstructive pulmonary disease and asthma at the outpatient stage; attention is focused on the selection of drugs taking into account the regional sensitivity of pathogens to antibacterial drugs; there are recommended combinations of bronchodilators depending on whether patients with chronic obstructive pulmonary disease belong to a class ABCD and whether asthma patients depend on the control of the disease. Indications for hospitalization are presented. The role of vaccination with influenza and pneumococcal vaccines for the prevention of respiratory diseases was determined.

Key words: respiratory diseases, morbidity, mortality, outpatient diagnosis and treatment of respiratory diseases, prevention of respiratory diseases.

Контактная информация

Людмила Ивановна Бугаева, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Correspondence should be addressed to

Lyudmila I. Bugaeva, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation;
E-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Для цитирования:

Круглякова Л.В., Бугаева Л.И. Амбулаторная пульмонология в современных отечественных рекомендациях и исследованиях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 73. С. 98–111. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-98-111

For citation:

Kruglyakova L.V., Bugaeva L.I. Outpatient pulmonology in contemporary national recommendations and research. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:98–111 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-98-111

Большое значение в развитии медицинской помощи населению имеет дальнейшее совершенствование амбулаторной службы [16]. В течение последних 10 лет значительно улучшилось качество диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пневмонии, муковисцидоза. Однако данные достижения коснулись в первую очередь крупных регионов (Москва, Санкт-Петербург, Свердловская область, Алтайский и Красноярский край). В целом же по Российской Федерации сохраняется низкий уровень оказания медицинской помощи при патологии легких [45]. Об этом свидетельствуют показатели смертности населения России от болезней органов дыхания. По данным официальной статистической информации Минздрава России и Росстата показатель смертности населения в 2014 г. составил 54,4, в том числе от пневмонии – 27,2 на 100 тыс. населения (49,9% от всех случаев), хронических болезней нижних дыхательных путей – 43,2%, в т. ч. ХОБЛ – 40,39%, БА – 2,3%, от гриппа и острых респираторных заболеваний – 0,3 на 100 тыс. [13].

Острый бронхит (ОБ) является одной из самых частых причин обращения за амбулаторной помощью. Ежегодная заболеваемость ОБ колеблется от 20 до 40% и более [28]. Эпидемиология его связана с острыми респираторными инфекциями (ОРВИ): вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусом, респираторно-синтициальным вирусом и бактериальными возбудителями – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также атипичными микроорганизмами (наиболее часто – *Mycoplasma pneumoniae*). В этой связи основными средствами этиотропной терапии ОБ являются противовирусные и антибактериальные препараты (АБП). Противовирусные средства необходимо назначать, если с момента проявления заболевания прошло не более 48 часов. Осельтамивир (75 мг в капсуле 2 раза в день) применяется для лечения ОБ, вызванного вирусом гриппа у людей старше 18 лет. Занамивир рекомендуется для лечения ОБ у лиц с 12-летнего возраста при сроке заболевания не более 36 часов. Ингавирин (90 мг 1 раз в сутки) имеет широкий спектр противовирусной активности, включая вирус гриппа А(Н1N1). Назначается в первые 48 часов болезни и приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов. Снижение вирусной нагрузки при его назначении существенно уменьшает риск развития осложнений.

Показаниями к назначению АБП при ОБ являются: длительность лихорадки более 5 дней, тахикардия более 100 уд/мин, одышка более 24 в минуту, локальные влажные хрипы, пожилой и старческий возраст и подозрение на коклюш. Препаратами первого ряда являются пенициллины (амоксциллин) и макролиды (кларитромицин, джозамицин); альтернативными препаратами – защищенные пенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота), цефалоспорины III

поколения и респираторные фторхинолоны. Данные рекомендации основаны на результатах исследования чувствительности микрофлоры, вызывающей болезни органов дыхания: в Российской Федерации количество нечувствительных к амоксициллину штаммов составляет 11,8%, а к амоксициллину/клавуланату – не более 1,2% [12]. При лечении АБП необходимо учитывать низкий комплайнс пациентов: каждый второй больной не соблюдает график приема препаратов, а 3% вообще не выполняют рекомендации врача. В этой связи целесообразно применять в амбулаторной практике препараты с кратностью назначения 1-2 раза в сутки. Немаловажной является и экономическая сторона вопроса: следует назначать препараты, обладающие доказанной базой клинической эффективности и хорошим спектром безопасности, что в конечном счете позволяет снизить затраты на лечение. А также следует учитывать присвоенную генерикам категорию, не использовать препараты с подозрительно низкой ценой.

Основанием для определения врачебной тактики при внебольничной пневмонии (ВП) являются тяжесть заболевания, чувствительность бактерий в данном регионе [42, 46] и чувствительность микрофлоры у конкретного пациента (для подбора индивидуальных схем лечения) [49, 53, 54]. Локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей являются решающим фактором при выборе лекарственных препаратов. Установив диагноз ВП, врач должен решить следующие задачи:

1. определить место лечения (амбулаторное, стационарное или отделение интенсивной терапии и реанимации);
2. осуществить выбор первоначального АБП;
3. оценить эффективность проводимого лечения;
4. определиться с продолжительностью антибактериальной терапии [25].

Для оценки тяжести ВП и прогноза заболевания, определения места лечения, объема диагностических и лечебных процедур всем амбулаторным больным с ВП рекомендуется использование шкалы CRB-65, у госпитализированных пациентов – CURB/CRB-65 [25, 29]. Шкала CRD-65 включает 4 признака: нарушение сознания, обусловленное пневмонией; тахипноэ ≥ 30 /мин; снижение систолического артериального давления < 90 мм рт. ст. или диастолического < 60 мм. рт. ст.; возраст больного ≥ 65 лет. Наличие каждого признака оценивается в один балл, общая сумма варьирует от 0 до 4 баллов, риск летального исхода возрастает по мере увеличения суммы баллов. При общей сумме баллов 0–1 прогнозируемый риск летального исхода составляет 0%, 2 балла – 8,3%, 3 балла – $> 20\%$. На основании этих результатов сформулированы рекомендации для определения места лечения больного ВП. Если степень тяжести больного соответствует 0–1 баллу, он может лечиться в амбулаторных условиях, при сумме 3 балла – требует госпитализации. Если степень тяжести больного соответствует 2 баллам, необхо-

дима кратковременная госпитализация с ранней выпиской при стабилизации состояния [29]. К сожалению, в реальной клинической практике только 10,3% врачей, подвергшихся анкетированию, используют в своей работе прогностические шкалы, но большая часть из них информированы о ключевых критериях оценки тяжести ВП и о факторах неблагоприятного исхода [43].

Пациенты с легкой ВП могут получать лечение в амбулаторных условиях [39, 44]. Их подразделяют на 2 группы, различающиеся по предполагаемой этиологии болезни. Первая группа – больные без сопутствующих заболеваний и не принимавшие АБП в течение последних 3 месяцев более двух дней. Им могут быть назначены пероральные АБП (амоксиклав, респираторный фторхинолон или макролид). Вторую группу составляют больные ВП с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, хронический алкоголизм, наркомания, низкая масса тела) или принимавшие за последние 3 месяца АБП в течение 2 дней и более. В связи с увеличением вероятности роли резистентных грамотрицательных микроорганизмов лечение рекомендуется проводить защищенными пенициллинами (амоксиклав), комбинацией β -лактама и макролида или респираторными фторхинолонами (моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин). В связи с неэффективностью по отношению к основным возбудителям ВП не рекомендуется использовать аминогликозиды (гентамицин и др.), тетрациклины, цефазолин и ципрофлоксацин [44, 51, 52]. Парентеральные АБП в условиях амбулаторного лечения могут назначаться больным с низкой комплаентностью, отказе или невозможности своевременной госпитализации (цефтриаксон или бензилпенициллин прокаин, цефтриаксон внутримышечно). Эффективность лечения оценивается через 48-72 часа по динамике температурной реакции, облегчению симптомов интоксикации, проявлений дыхательной недостаточности, уменьшению гнойности мокроты, снижению лейкоцитоза и сдвига в формуле крови, отсутствию отрицательной динамики на рентгенограмме. При сохранении этих симптомов терапия признается неэффективной и производится смена АБП (пенициллин отменяют и заменяют/или добавляют макролид). Пациентам с неосложненным течением ВП рекомендуются короткие (5-7 дней) курсы терапии при сохранении нормальной температуры тела в течение 48-72 часов и положительной динамике других показателей. Короткие курсы антибактериальной терапии эффективны, при них реже развивается множественная лекарственная устойчивость [52]. Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических симптомов не является основанием для продолжения курса антибактериальной терапии. Данная тактика противопоказана в отношении пациентов пожилого возраста, с хроническими заболеваниями, при медлен-

ном клиническом ответе и предполагаемой высоковирулентной флоре (золотистый стафилококк или синегнойная палочка). Практический опыт показывает, что, несмотря на наличие четких рекомендаций, определяющих показания к госпитализации, врачи поликлиник, во избежание усугубления состояния пациентов, направляют в стационар лиц, которые вполне успешно могли бы лечиться в амбулаторных условиях. Об этом свидетельствуют данные о состоянии пациентов с ВП в момент поступления в стационар [32, 45]: в нетяжелом состоянии поступает от 52,9 до 86,7% больных ВП. Тактика направления в стационар всех больных ВП без учета степени тяжести, возможно, оправдана в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом, когда одним из проявлений вирусной пневмонии является бурно нарастающая клиника острой дыхательной недостаточности, приводящей к летальному исходу в течение нескольких часов или суток [36]. Установлено, что в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом, особенно, его высоковирулентными штаммами (H1N1), происходит увеличение заболеваемости ВП [34], при этом преобладают среднетяжелые и тяжелые формы ВП, у половины больных диагностируется двусторонний процесс, уровень летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии достигает 46,4%. Факторами, увеличивающими риск развития осложнений и летальных исходов, являются позднее обращение за медицинской помощью, отсутствие своевременной противовирусной терапии, сопутствующие заболевания (алкоголизм, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, гепатит, онкологические заболевания, бесконтрольный прием АБП) [15, 30]. В связи с чрезвычайной актуальностью вирусных поражений, в последние годы в нашей стране появились специалисты по направлению грипп/пневмония.

В современном мире лучшими способами профилактики воспалительных заболеваний легких признаны вакцинации противогриппозными и пневмококковыми вакцинами [27, 38, 50]. При использовании пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар-13 совокупная заболеваемость детей снизилась в 2,3 раза, продолжительность болезни сократилась на 14,6%, количество курсов антибактериальной терапии уменьшилось на 21,3%, количество случаев госпитализации – на 38,4%, количество дней утраты трудоспособности их родителей – на 11,1%, что свидетельствует о высокой медицинской и социальной экономической эффективности вакцинации. Иммунизации поливалентными пневмококковыми вакцинами в первую очередь подлежат угрожаемые в отношении неблагоприятного исхода пневмоний контингенты населения (дети, лица пожилого возраста, больные сахарным диабетом и др.) [26, 31, 38, 39]. Так, обобщение регионального опыта по организации комплекса мероприятий, направленных на профилактику пневмококковых инфекций с использованием пневмококковой и антигриппозной вакцин на территории

Амурской области показали эффективность вакцинации по индексу заболеваемости пневмонией в пределах 75-100% [39]. Вакцинации против пневмококковой инфекции подлежат больные ХОБЛ, хроническими заболеваниями легких, хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. При этом отмечается достоверное снижение инфекционных осложнений и экономическая выгода [21, 26, 27].

Профилактика гриппа имеет огромное значение для снижения процента заболеваемости и его негативных последствий [8]. С этой целью используется иммунизация противогриппозными вакцинами в период, предшествующий сезонному росту заболеваемости ОРВИ. Прививки против гриппа с 2011 года включены в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации, который неоднократно пересматривался. В настоящее время действует Приказ МЗ РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменением на 13.04.2017). Согласно этому документу профилактическим прививкам против гриппа подлежат следующие контингенты населения: дети с 6 месяцев, учащиеся 1-11 классов, студенты высших и средних учебных заведений, взрослые (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы, беременные женщины и др.). Кроме этого, вакцинация рекомендуется взрослым старше 60 лет, лицам, подлежащим призыву на военную службу, лицам, страдающим хроническими заболеваниями легких, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями и ожирением [36]. У молодых здоровых взрослых людей вакцинация эффективна в среднем в 90% случаев. В организованных коллективах пожилых пациентов (дома престарелых) эффективность профилактики смертности достигает 80%. Вакцинация уменьшает число госпитализаций по поводу пневмонии на 40%, а среди пожилых людей – от 45 до 85%. Вакцинация против гриппа показала свою эффективность даже в случаях тяжелого течения пневмонии [33, 38]. Доказана эффективность и безопасность вакцинации против гриппа беременных [41]. Имеются указания [20], что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции способствует снижению заболеваемости ОРВИ и уменьшению частоты летальных исходов при ВП и гриппе.

ХОБЛ – одна из главных причин заболеваемости и смертности в мире. В настоящее время требования к лечению данной патологии заключаются в немедленном улучшении состояния пациентов, уменьшении выраженности симптомов заболевания, уменьшении риска развития в будущем обострений. Эти цели подчеркивают необходимость постоянного внимания клиницистов к непосредственному и отсроченному влиянию ХОБЛ на здоровье пациентов [18]. Диагноз ХОБЛ может быть заподозрен у всех пациентов с

одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и с воздействием характерных для этой болезни факторов риска (курение табака, дым от кухни и отопления в домашних условиях, профессиональные пылевые поллютанты и химикаты). Диагноз ХОБЛ должен быть подтвержден с помощью спирометрии: постбронходилатационный показатель $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ подтверждает наличие персистирующего ограничения скорости воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ. Кроме этого, должны быть определены степень тяжести заболевания, его влияние на состояние здоровья пациента и определен риск будущих неблагоприятных событий (обострения, госпитализации, смерти) для управления терапией. В соответствии с современными требованиями пациенты должны быть отнесены к одной из категорий (от А до D), при этом учитываются частота обострений (госпитализация по поводу обострения ассоциируется с плохим прогнозом с повышенным риском смерти) и сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология, остеопороз, депрессия, метаболический синдром, рак легких). Степень тяжести ограничения скорости воздушного потока от легкой ($ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного) до крайне тяжелой ($ОФВ_1 < 30\%$ от должного) исключена из алгоритма выбора медикаментозной терапии в GOLD (2017), классификация обострений ХОБЛ разделена по степеням тяжести [10, 18]. Спирометрия остается важным маркером тяжести обострения, но имеет ограниченное значение для выбора фармакотерапии. Риск смерти прямо пропорционален частоте обострений, особенно если для их купирования требуется госпитализация [37]. Ключевыми предиктами неблагоприятного прогноза ХОБЛ являются возраст пациента, низкие показатели $ОФВ_1$, выраженность легочной гиперинфляции, признаки дыхательной недостаточности, легочная гипертензия, низкий индекс массы тела, снижение толерантности к физическим нагрузкам, наличие коморбидных состояний.

Отнесение пациента к той или иной категории определяет выбор тактики лечения. Немедикаментозное лечение заключается в рекомендациях, направленных на отказ от курения (беседы, никотинзамещающая терапия), мероприятиях по борьбе с загрязнением воздуха внутри и вне помещений, сохранении физической активности.

Лекарственная терапия ХОБЛ различается при стабильном течении и обострении заболевания. При стабильном течении ХОБЛ препараты подбираются индивидуально в зависимости от ответа больного на лечение и других факторов (выраженности симптомов, степени ограничения скорости воздушного потока, частоты и тяжести предшествующих обострений, наличия дыхательной недостаточности, сопутствующих заболеваний). Целями терапии при стабильном течении ХОБЛ являются: ослабление симптомов, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение состояния здоровья, предотвращение прогрессирова-

ния заболевания и обострения, снижение смертности. Основными препаратами для лечения ХОБЛ служат бронхолитики. Предпочтительно использовать ингаляционные формы данных препаратов. Выбор между β_2 -агонистами, антихолинэргическими препаратами, теофиллином и комбинированной терапией определяется доступностью препарата и индивидуальным ответом пациента на лечение [18]. Бронхолитики назначаются по потребности или в качестве регулярной терапии для уменьшения (предупреждения) симптомов. Длительно действующие ингаляционные бронхолитики предпочтительны, они снижают частоту обострений, улучшают общее состояние больных. Комбинация бронхолитиков из различных классов повышает эффективность и уменьшает риск побочных явлений в сравнении с увеличением дозы отдельно взятого препарата. Двойная бронходилатационная терапия значительно эффективнее назначения любого одного препарата. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования [17, 24]. Предпочтение отдается фиксированным комбинациям бронходилататоров (будесонид/формотерол, ипратропия бромид/фенотерол, сальметерол/флутиказон) [2, 23, 40]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) при плановом лечении ХОБЛ улучшают симптоматику, функциональные показатели, качество жизни, уменьшают частоту обострений у больных при $\text{ОФВ}_1 < 60\%$ от должного. Но лечение ГКС увеличивает риск развития пневмонии [9], поэтому длительная монотерапия ими не рекомендуется. Установлен новый биомаркер, потенциально способный выделить фенотип пациентов, для которых назначение ИГКС-содержащих препаратов является наиболее оправданным – это уровень эозинофилов в крови [9]. К назначению ИГКС необходим строгий подход [1]. Длительная терапия ИГКС показана пациентам следующих групп: с сочетанием БА и ХОБЛ, с высоким риском обострений, с эозинофилией мокроты более 3% или более 300 клеток в 1 мл крови с учетом тяжести заболевания. Отмена лечения ИГКС у некоторых пациентов приводит к обострению ХОБЛ. Поэтому рекомендуется использование комбинированной терапии ИГКС и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), хотя при ней также возрастает вероятность развития пневмонии. Системные (таблетированные и инъекционные) ГКС (СГКС) при стабильном течении ХОБЛ длительно применять не рекомендуется. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) снижают частоту обострений и способствуют уменьшению вынужденного назначения ИГКС. Метилксантины менее эффективны и хуже переносятся, чем длительно действующие ингаляционные бронхолитики и не рекомендуются при доступности препаратов этой группы. В то же время установлено, что применение теофиллина в сочетании с сальметеролом ведет к большему увеличению ОФВ_1 , уменьшению одышки, чем применение одного сальметерола. Теофиллин в малых дозах уменьшает частоту

обострений ХОБЛ.

Антибиотики при стабильном течении ХОБЛ применяются только при наличии других бактериальных инфекций или инфекционных осложнений ХОБЛ. Терапевтический эффект от назначения муколитических средств очень мал. Противокашлевые препараты не рекомендуется назначать больным ХОБЛ. Вазодилататоры в стабильной стадии ХОБЛ противопоказаны. Противогриппозная вакцинация, как указано выше [21, 26, 27], способна уменьшить опасность серьезных заболеваний и смертность у больных ХОБЛ. Из других методов лечения при стабильном течении ХОБЛ рекомендуются реабилитационные мероприятия, кислородотерапия, вентиляционная поддержка, в некоторых случаях – хирургическое лечение. В стадии несовместимых с жизнью функциональных изменений должна быть обеспечена паллиативная помощь [18].

Эффективность различных методов терапии, снижающих риск обострений ХОБЛ, не превышает 15-50%, и ни один из них не позволяет полностью избавить пациента от эпизодов обострений [3]. Обострение ХОБЛ – острое событие, характеризующееся такими ухудшениями респираторных симптомов, которые выходят за рамки ежедневных обычных вариаций и приводят к изменению применяемой терапии [18]. Наиболее частыми причинами обострения ХОБЛ являются вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей. Оценка тяжести обострения проводится по изменению газов артериальной крови, спирометрии, исследованию анализов крови (полицилемия или кровопотеря), наличию гнойной мокроты, электролитных нарушений, декомпенсации сопутствующих заболеваний. При обострении ХОБЛ применяется кислородотерапия до достижения целевого уровня сатурации крови 88-92%. Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия или их комбинации с короткодействующими антихолинэргическими препаратами являются наиболее эффективными средствами лечения обострения ХОБЛ. СГКС сокращают период обострения, улучшают вентиляционную функцию легких, риск ранних рецидивов и неудачи лечения, снижают продолжительность пребывания в стационаре. Рекомендуется преднизолон в дозе 40 мг/сут в течение 5 дней. Антибиотики назначаются при наличии трех главных симптомов: усиления одышки, увеличения объема мокроты и усиления гнойности мокроты, а также при усилении гнойности мокроты и наличии одного из вышеуказанных симптомов или при необходимости вспомогательной вентиляции. Кроме этого необходимы меры по поддержанию водного баланса (диуретики), антикоагулянты в связи с высокой опасностью тромбозмболических осложнений, лечение сопутствующих заболеваний.

Показаниями к госпитализации больных с обострением ХОБЛ являются:

- значительное увеличение интенсивности симптомов;

- тяжелые формы ХОБЛ;
- возникновение новых клинических проявлений;
- невозможность купировать обострение первоначально используемыми лекарственными средствами;
- серьезные сопутствующие заболевания;
- частые обострения;
- пожилой возраст;
- недостаточная помощь дома.

Многочисленные публикации по анализу ведения больных с обострением ХОБЛ в Российской Федерации показывают, что лечение в соответствии с рекомендациями GOLD получают 95% пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ. ИГКС получали 85,8% больных в виде монотерапии или в составе фиксированных комбинаций с ДДБА. Фиксированные комбинации лекарственных препаратов имеют преимущество перед другими средствами [4, 5] и снижают расходы на лечение ХОБЛ [11]. Терапевтическая тактика назначения ИГКС изменена у 10,5% больных в связи с обострением или другими причинами. В целом же в течение года происходило изменение терапии, назначенной при выписке из стационара, у 59% больных [6]. Основные задачи терапии ХОБЛ – контроль за симптомами и уменьшение риска обострений – решаются при использовании комбинации ДДБА и длительно действующих антихолинергических препаратов, а при необходимости (при наличии повторных обострений) и ИГКС [4, 7]. Разработаны алгоритмы ведения пациентов и принятия клинических решений в зависимости от выраженности симптомов ХОБЛ, частоты обострений и типа воспаления [7]. Определены параметры выбора моно-, двойной, тройной терапии ХОБЛ, возможности отмены гормональных препаратов без риска развития обострений [22].

БА – распространенное и потенциально опасное хроническое заболевание, наносящее существенный ущерб пациентам, их семьям и обществу [19], проявляющееся приступами удушья, которые иногда требуют срочной медицинской помощи и могут привести к смертельному исходу. БА можно успешно лечить, достигая хорошего контроля над заболеванием, о чем свидетельствуют возможность предотвращать беспокоящие симптомы в дневное и ночное время, редкое использование или полный отказ от препаратов неотложной помощи, способность вести продуктивную, физически активную жизнь, иметь нормальную (или почти нормальную) функцию легких и предотвратить серьезные обострения БА.

БА характеризуется вариабельностью симптомов (одышкой, свистящими хрипами, ощущением заложенности в груди, кашлем), ассоциированными с преходящим и меняющимся ограничением скорости воздушного потока вследствие бронхоспазма, утолщения стенок бронхов и увеличения продукции слизи. Вызывают или делают более выраженными симптомы астмы вирусные инфекции, домашние или профессиональные аллергены, табачный дым, физические на-

грузки и стресс. Провоцировать БА могут некоторые лекарственные препараты (β -блокаторы, аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты). Обострения БА могут возникать даже при приеме противоастматических препаратов. При неконтролируемой БА или у пациентов из группы высокого риска такие эпизоды бывают более частыми и тяжелыми и могут приводить к смертельному исходу. Современные подходы к лечению БА учитывают эффективность и безопасность лекарственных препаратов, их доступность для пациентов. Регулярное лечение, направленное на достижение контроля над симптомами астмы, особенно включающее ИГКС, заметно снижает частоту и тяжесть симптомов БА и риск обострений.

Диагноз БА устанавливается на основании наличия двух признаков: указания в анамнезе на приступы одышки со свистящими хрипами и кашлем, ощущение заложенности в груди и вариабельным ограничением скорости воздушного потока на выдохе. Обязательна оценка состояния пациента для определения уровня контроля астмы. При хорошо контролируемой БА за последние 4 недели пациент отрицает наличие у него дневных симптомов чаще 2 раз в неделю и ночных пробуждений, вызванных БА, использования препаратов неотложной помощи более 2 раз в неделю и любого ограничения активности, обусловленной БА. Частично контролируемая БА проявляется любыми 1-2 из перечисленных признаков. При неконтролируемой астме имеют место 3-4 симптома. Кроме этого, специалист общей врачебной практики обязан оценить факторы риска неблагоприятных исходов при БА: наличие симптомов неконтролируемой астмы, плохую приверженность к лечению, отсутствие лечения ИГКС или неправильную технику ингаляции, чрезмерное использование короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА), низкий ОФВ₁, особенно <60% от должного, наличие значительных психологических или социально-экономических проблем, курения, воздействия аллергенов при сенсibilизации, сопутствующие заболевания – ожирение, риносинусит, пищевая аллергия, эозинофилия крови или мокроты, беременность и другие значимые независимые факторы риска обострения – эпизоды интубации или интенсивной терапии из-за обострения БА, более одного тяжелого обострения за последние 12 месяцев. Наличие побочных эффектов лекарственных препаратов так же относится к факторам риска неблагоприятного исхода БА. Это: частое применение СГКС, длительное применение ИГКС, высокие дозы и/или сильнодействующие ИГКС, применение ингибиторов цитохрома Р450, неправильная техника ингаляции. При установлении факта неконтролируемой БА врач общей практики должен проверить, как пациент использует свой ингалятор и определить приверженность больного к лечению, убедиться в правильности выставленного диагноза, исключить потенциальные факторы риска (курение, лечение

β -блокаторами и нестероидными противовоспалительными препаратами, действие аллергенов), оценить наличие сопутствующих заболеваний (ринит, ожирение, ГЭРБ, депрессия/тревожность). Рассмотреть возможность увеличения терапии, направить пациента к специалисту или в клинику для стационарного лечения. В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА (2016 г.) сохранены понятия уровня контроля астмы и степеней ее тяжести: легкая БА хорошо контролируется терапией 1 и 2 ступеней; среднетяжелая БА контролируется терапией 3 ступени; тяжелая БА требует терапии 4 и 5 ступеней или остается неконтролируемой, несмотря на лечение [47].

Оценка степени тяжести БА осуществляется ретроспективно по объему терапии, которая требуется для контроля симптомов и обострений. Легкая БА контролируется при использовании КДБА по требованию. При ее обострении рассматривается возможность ИГКС в низкой дозе, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и теофиллина в низкой дозе. Пациенты с легкой формой астмы имеют низкую приверженность постоянной терапии и склонны к самостоятельному переходу на интермиттирующий прием ИГКС, что ведет к снижению риска обострений, но недостаточному контролю симптомов и воспаления. В таких ситуациях рекомендуется прием фиксированных комбинаций ИГКС/КДБА [14]. При среднетяжелой астме используются ИГКС и ДДБА в низких дозах. При обострении доза ИГКС увеличивается до средней или высокой, могут использоваться ИГКС в низкой дозе с добавлением антагонистов лейкотриеновых рецепторов (или теофиллина). При тяжелой БА средствами контроля являются ИГКС/ДДБА в средних и высоких дозах. При ухудшении течения астмы добавляются тиотропий или ИГКС в высокой дозе, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (или теофиллин). При среднетяжелой и тяжелой БА препаратами неотложной помощи являются КДБА или ИГКС/формотерол в низкой дозе, СГКС в низкой дозе. При принятии решения о назначении терапии конкретному пациенту необходимо учитывать его индивидуальные особенности, фенотип БА, приверженность к препаратам, технику ингаляции, стоимость лекарственных средств [19]. Оценка результативности лечения производится через 1-3 месяца от начала терапии и контролируется каждые 3-12 месяцев. Если симптомы и/или обострения сохраняются спустя 2-3 месяца проведения лечения при исключении факторов, влияющих на эффективность терапии (неправильная тактика ингаляции, плохая приверженность лечению, курение, сопутствующие заболевания), производится кратковременное увеличение объема терапии (на 1-2 недели), затем рассматривается возможность уменьшения объема терапии. Особенно важно снизить дозу ИГКС на 25-50% в течение 2-3 месяцев. Полностью ИГКС не рекомендуется отменять у взрослых и подростков [48]. В обновленную глобальную инициативу по БА 2017 г. включен детальный

обзор нефармакологических вариантов лечения: режимов вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции, отказ от курения, легочная реабилитация.

При обострении БА возникает необходимость принятия решения в неотложном режиме. Обострение астмы – острое или подострое ухудшение симптоматики и показателей функции легких по сравнению с обычным состоянием пациента или, в некоторых случаях, первичные проявления БА. Необходимо выявить пациентов с риском летального исхода, связанного с БА. Признаками его являются:

- жизнеугрожающие обострения БА в анамнезе, потребовавшие интубации и проведения искусственной вентиляции легких;
- госпитализация или лечение в отделении неотложной помощи по поводу БА в предшествующие 12 месяцев;
- на момент обследования ИГКС не применяются или имеется плохая приверженность лечению ИГКС;
- на момент обследования применяются СГКС, или прием СГКС прекращен недавно, что указывает на тяжесть недавнего состояния;
- избыточное применение КДБА (более 1 баллончика в месяц);
- отсутствие письменного плана действия при БА;
- наличие психического заболевания или психосоциальной проблемы в анамнезе;
- подтвержденная пищевая аллергия.

Все пациенты должны иметь письменный план действий, соответствующий уровню контроля БА и медицинской грамотности пациента с тем, чтобы они знали, как распознать обострение астмы и что предпринять в этом случае. Письменный план должен включать указания, как принимать назначенные пациенту лекарственные препараты, когда и как увеличивать объем терапии и когда начинать прием СГКС, как получить медицинскую помощь, если нет улучшения, несмотря на увеличенный объем терапии. Пациентам, состояние которых при обострении быстро ухудшается, рекомендуется обращаться в отделение неотложной помощи или незамедлительно к лечащему врачу.

При лечении обострения БА в общей врачебной практике необходимо оценить степень тяжести обострения и проводить терапию, соответствующую ей. Признаками легкого или умеренного обострения БА является состояние пациента: он говорит фразами, предпочитает сидеть, а не лежать, не возбужден. Частота дыхания повышена, вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует. ЧСС 110-120 в минуту. Сатурация при дыхании воздухом 90-95%. ПСВ >50% от должного значения. Необходимо проводить следующую терапию: провести от 4 до 10 ингаляций КДБА через дозированный аэрозольный ингалятор и спейсер, ввести преднизолон в дозе 1 мг/кг, провести кислородотерапию до достижения сатурации 93-95%.

Тяжелое обострение проявляется учащением дыха-

ния более 30 в минуту, что позволяет говорить отдельными словами. Пациент возбужден, сидит, согнувшись вперед. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. ЧСС более 120 в минуту. Сатурация крови кислородом <90%. ПСВ <50% от должного. При данном состоянии, как и при угрожающем жизни обострении (спутанное сознание или отсутствие дыхательных шумов «немое легкое») необходимо срочно госпитализировать больного в отделение неотложной терапии. Во время ожидания проводится лечение КДБА и ипратропия бромидом, кислородом, СГКС.

По возвращении больного из стационара необходимо оценить адекватность доз сегодняшнему состоянию пациента и по возможности уменьшить терапию неотложной помощи по потребности. Препараты контроля заболевания принимаются в высокой дозе в течение 1-2 недель или до 3 месяцев в зависимости от условий, предшествовавших обострению. Оценить факторы риска, которые могут способствовать обострению, включая технику ингаляции и приверженность

терапии. Выяснить, понят ли пациентом план действий, применяется ли он соответствующим образом, требуется ли его коррекция. Соблюдение рекомендаций врача способствуют значительному улучшению исходов БА и является экономически выгодными для пациента.

Таким образом, лечение болезней органов дыхания на амбулаторном этапе является актуальной проблемой современной пульмонологии. Большие успехи достигнуты в системе образования больных БА и ХОБЛ. В стране действуют более 1 тысячи школ для больных БА, издаются журналы и пособия для пациентов. В то же время крайне недостаточно исследований, посвященных региональным особенностям организации и качества медицинской помощи, информационного обеспечения участкового врача-терапевта и врача-пульмонолога, что свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования организации и качества поликлинической пульмонологической помощи и определения путей ее совершенствования [45].

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Трофимов В.И., Шмелев Е.И. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов // Пульмонология. 2016. Т.26, №1. С.65–72. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72>
2. Авдеев С.Н. Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? // Пульмонология. 2016. Т.26, №2. С.231–237. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-231-237>
3. Авдеев С.Н. Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2016. Т.26, №5. С.591–603. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>
4. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Степанян И.Э., Трофимов В.И. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества // Пульмонология. 2017. Т.27, №1. С.108–113. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113>
5. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Визель А.А., Емельянов А.В., Жестков А.В., Зыков К.А., Кузубова Н.А., Прозорова Г.Г., Черняк Б.А., Шапорова Н.Л., Шмелев Е.И. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества // Пульмонология. 2018. Т.28, №3. С.368–380. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380>
6. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В., Костина Н.Э., Баздырев Е.Д., Аргунова А.Н., Ванькова Е.И., Нильк Р.Я., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования NIS CLOUD // Пульмонология. 2018. Т.28, №4. С.411–423. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423>
7. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // Пульмонология. 2017. Т.27, №1. С.13–20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>
8. Артюхов И.П., Демко И.В., Корчагин Е.Е., Грицан А.И., Головина Н.И., Гордеева Н.В., Сорсунов С.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А. Организация медицинской помощи при внебольничных пневмониях, связанных с эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом и ОРВИ: метод. рекомендации для врачей / под ред. А.Г.Чучалина. М., 2016. 108 с.
9. Барабанова Е.Н., Колонтарева Ю.М. Ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие β_2 -агонисты в лечении хронической обструктивной болезни легких: дискуссия продолжается // Пульмонология. 2016.

Т.26, №3. С.357–363. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-357-363>

10. Барабанова Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2017. Т.27, №2. С.274–282. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282>.

11. Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2016. Т.26, №1. С.73–78. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-73-78>

12. Белевский А.С., Зайцев А.А. Защищенные аминопенициллины: 35 лет клинического применения в терапии инфекций нижних дыхательных путей // Практическая пульмонология. 2015. №3. С.43–48.

13. Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г., Белевский А.С., Батын С.З. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения // Пульмонология. 2016. Т.26, №4. С.389–397. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397>

14. Бродская О.Н. Легкая бронхиальная астма. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика // Медицинский совет. 2017. №18. С.95–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-95-101>

15. Бурцева Е.И., Федякина И.Т., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Феодоритова Е.Л., Беляев А.Л., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Гарина Е.О., Осерко Т.А., Аристова В.А., Львов Д.К. Заболеваемость гриппом в январе-марте 2016 г. в Российской Федерации: эпидемический и пандемический потенциал вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 // Пульмонология. 2016. Т.26, №4. С.436–443. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-436-443>

16. Величковский Б.Т. О путях «сбережения народа» и роли болезней органов дыхания в решении этой проблемы // Пульмонология. 2007. №3. С.5–9.

17. Визель А.А., Визель И.Ю. Эпоха двойной бронходилатации: первые прямые сравнения и метаанализы // Пульмонология. 2018. Т.28, №1. С.96–103. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-96-103>

18. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2016 года). М.: Российское респираторное общество, 2016. 61 с.

19. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 года). М.: Российское респираторное общество, 2015. 150 с.

20. Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Воронцова В.А., Уварова А.В. Заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями, гриппом и пневмонией населения г. Москвы и вакцинопрофилактика // XXVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. СПб., 2017. С.52.

21. Демко И.В., Корчагин Е.Е., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края // Пульмонология. 2017. Т.27, №1. С.21–28. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28>

22. Зыков К.А., Рвачева А.В., Кобылянский В.И., Осипова Г.Л., Татарский А.Р., Соколов Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: моно-, двойная, тройная терапия... // Пульмонология. 2018. Т.28, №2. С.234–242. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-234-242>

23. Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Чельцов В.В. Возможна ли взаимозаменяемость лекарственных препаратов для ингаляционного применения? // Пульмонология. 2017. Т.27, №4. С.529–536. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-4-529-536>

24. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая оценка двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2018. Т.28, №1. С.61–68. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-61-68>

25. Игнатова Г.Л., Антонова В.Н., Куценко М.А. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии. Практические рекомендации // РМЖ. 2014. №25. 2014. С.1810.

26. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции // Пульмонология. 2017. Т.27, №3. С.376–383. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383>

27. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2018. Т.28, №2. С.185–192. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192>

28. Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Важные особенности лечения острого бронхита. // Практическая пульмонология. 2016. №2. С.80–84.

29. Клинические рекомендации: внебольничная пневмония (проект). Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2018. 88 с. URL: pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/

30. Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Кружкова И.С., Меркулова Л.Н., Вартанян Р.В., Кистенева Л.Б., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Росаткевич А.Г., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Бойцов П.В., Келли Е.И., Амброси О.Е., Арсенева Т.В., Базарова М.В., Девяткин А.В., Суточникова О.А. Грипп-2016: клинико-эпидемиологические

особенности и современные возможности эффективной терапии (по данным ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы») // Пульмонология. 2016. Т.26, №4. С.444–452. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-444-452>

31. Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.И., Гулевич М.П., Манаков Л.Г., Троценко О.Е., Перепелица А.А., Павлова И.И., Бурдинская Е.Н., Липская Н.А. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Амурской области, проблемы и пути решения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.53. С.8–17.

32. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Орлова Т.С., Вьюнова Е.В. Стационарная медицинская помощь и исходы внебольничной пневмонии в Благовещенске // Материалы VI съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. чл.-корр. РАН В.П.Колосова. Благовещенск, 2015. С.110–114.

33. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Маркова Е.В., Нахамчен Л.Г. Исходы внебольничной пневмонии в условиях массовой иммунизации противогриппозной вакциной // Материалы XI международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2017) / под общ. ред. акад. РАН В.П.Колосова. Благовещенск, 2017. С.142–145.

34. Курганова О.П., Манаков Л.Г., Колосов В.П., Павлова И.И. Результаты эпидемиологического мониторинга внебольничной пневмонии в Амурской области // XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. М. 2014. С.425.

35. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Особенности течения и исходы внебольничных пневмоний по данным Благовещенской городской клинической больницы (2009-2014) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.57. С.42–48.

36. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Маркова Е.В. Грипп А (H1N1sw) – «старая» новая проблема // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.53. С.132–136.

37. Къев Со А. Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2018. Т.28, №1. С.104–109. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-104-109>

38. Нарышкина С.В., Круглякова Л.В., Бугаева Л.И., Нахамчен Л.Г. Влияние иммунизации противогриппозной вакциной на течение и исходы внебольничной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.68. С.40–45. doi: 10.12737/article_5b189c191116a5.25087824

39. Нарышкина С.В., Коротич О.П., Круглякова Л.В. Клиническая пульмонология (методическое пособие). Благовещенск. 2010. 143 с.

40. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Загидуллин Ш.З., Купаев В.И., Недашковская Н.Г., Постникова Л.Б., Уханова О.П., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф. Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации // Пульмонология. 2017. Т.27, №1. С.114–121. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121>

41. Пахомов Д.В., Костинов М.П., Хромова Е.А., Семенова С.С. Вакцинация против вирусного гриппа беременных: неизученные вопросы // Пульмонология. 2016. Т.26, №1. С.98–103. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-98-103>.

42. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у мужчин молодого возраста в организованных коллективах // Пульмонология. 2016. Т.26, №1. С.29–37. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-29-37>

43. Рачина С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Бобылев А.А., Батищева Г.А., Гордеева С.А., Кулаков Ю.В., Лебедева М.С., Портнягина У.С., Захаренков У.С. Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической практике в многопрофильных стационарах Российской Федерации // Пульмонология. 2016. Т.26, №5. С.521–528. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-521-528>

44. Респираторная медицина: Руководство: в 3-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Литтерра, 2017. Т.2. С.29–74.

45. Тарасюк С.Д., Манаков Л.Г., Серова А.А. Оценка качества оказания пульмонологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып.39. С.77–84.

46. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т.25, №2. С.133–142. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>

47. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю., Васильева О.С., Волков И.К., Геппе Н.А., Княжеская Н.П., Мазитова Н.Н., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Ревякина В.А., Шубин И.В. Российское Респираторное Общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы // Пульмонология. 2014. №2. С.11–32. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-2-11-32>

48. Чучалин А.Г. (научный руководитель). Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / 5-е изд. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с. http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf

49. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013. №2. С.91–123.
50. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л., Манаков Л.Г., Гулевич М.П., Перельман Ю.М. Пневмония: региональный опыт организации профилактических программ // Терапевтический архив. 2016. Т.88, №8. С.87–92.
51. Charles P.G., Whitby M., Fuller A.J., Stirling R., Wright A.A., Korman T.M., Holmes P.W., Christiansen K.J., Waterer G.W., Pierce R.J., Mayall B.C., Armstrong J.G., Catton M.G., Nimmo G.R., Johnson B., Hooy M., Grayson M.L. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol.46, №10. P.1513–1521. doi: 10.1086/586749
52. Dimopoulos G., Poulakou G., Pneumatikos I.A., Armaganidis A., Kollef M.H., Matthaïou D.K. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Chest. 2013. Vol.144, №6. P.1759–1767. doi: 10.1378/chest.13-0076
53. Kannan T.R., Hardy R.D., Coalson J.J., Cavuoti D.C., Siegel J.D., Cagle M., Musatovova O., Herrera C., Baseman J.B. Fatal outcomes in family transmission of Mycoplasma pneumonia // Clin. Infect. Dis. 2012. Vol.54, №2. P.225–231. doi: 10.1093/cid/cir769
54. Korppi M.P. How to diagnose Mycoplasma pneumonia etiology in a child with pneumonia? // Eur. J. Pediatr. 2011. Vol.170, №12. P.1619. doi: 10.1007/s00431-011-1535-1

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vizel' A.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Trofimov V.I., Shmelev E.I. Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: opportunities of dual bronchodilation and a role of inhaled steroids. Expert Council Consensus. *Russian Pulmonology* 2016; 26(1):65–72 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72>
2. Avdeev S.N. Symptoms and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: are there patient defined outcomes or predictive factors? *Russian Pulmonology* 2016; 26(2):231–237 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-231-237>.
3. Avdeev S.N. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2016; 26(5):591–603 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603>
4. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vizel' A.A., Zyryanov S.K., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Stepanyan I.E., Trofimov V.I. New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society Expert Opinion. *Russian Pulmonology* 2017; 27(1):108–113 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113>
5. Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Vizel' A.A., Emel'yanov A.V., Zhestkov A.V., Zykov K.A., Kuzubova N.A., Prozorova G.G., Chernyak B.A., Shaporova N.L., Shmelev E.I. Possibilities to prevent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using inhalational therapy. A Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society. *Russian Pulmonology* 2018; 28(3):368–380 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380>
6. Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V., Kostina N.E., Bazdyrev E.D., Argunova A.N., Van'kova V.I., Nil'k R.Y., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of NIS CLOUD non-interventional study. *Russian Pulmonology* 2018; 28(4):411–423 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423>
7. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology* 2017; 27(1):13–20 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>
8. Artyukhov I.P., Demko I.V., Korchagin E.E., Gritsan A.I., Golovina N.I., Gordeeva N.V., Sorsunov S.V., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A. Health care organization in community-acquired pneumonia related to the epidemic rise of influenza and SARS. Moscow; 2016 (in Russian).
9. Barabanova E.N., Kolontareva Y.M. Inhaled steroids / long-acting β_2 -agonists in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: the discussion goes on. *Russian Pulmonology* 2016; 26(3):357–363 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-357-363>
10. Barabanova E.N. GOLD 2017: what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why? *Russian Pulmonology* 2017; 27(2):274–282 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282>
11. Belevskiy A.S. Clinical efficacy and cost-effectiveness of therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2016; 26(1):73–78 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-73-78>

12. Belevskiy A.S., Zaitsev A.A. "Protected" aminopenicillins: 35 years of clinical use in the treatment of lower respiratory tract infections. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2015; 3:43–48 (in Russian).
13. Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Batyn S.Z. Mortality of respiratory disease in 2014 – 2015 and ways of its improvement. *Russian Pulmonology* 2016; 26(4):389–397 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397>
14. Brodskaya O.N. Light bronchial asthma: clinical recommendations and real clinical practice. *Meditsinskij sovet* 2017; 18:95–101 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-95-101>
15. Burtseva E.I., Fedyakina I.T., Kirillova E.S., Trushakova S.V., Feodoritova E.L., Belyaev A.L., Krasnoslobodtsev K.G., Mukasheva E.A., Garina E.O., Oskerko T.A., Aristova V.A., L'vov D.K. Flu morbidity in January–March, 2016, in Russian Federation. Epidemic and pandemic potential of A / H1N1pdm09 influenza virus. *Russian Pulmonology* 2016; 26(4):436–443 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-436-443>.
16. Velichkovsky B.T. Ways to "keep the population" and the role of respiratory diseases for resolution of this problem. *Russian Pulmonology* 2007; 3:5–9 (in Russian).
17. Vizeľ A.A., Vizeľ I.Y. The epoch of dual bronchodilation: the first direct comparisons and meta-analyses. *Russian Pulmonology* 2018; 28(1):96–103 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-96-103>
18. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2017 Report. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
19. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>
20. Gruzdeva O.A., Bilichenko T.N., Vorontsova V.A., Uvarova A.V. The incidence of acute respiratory viral infections, influenza and pneumonia in the population of Moscow and vaccination. In: Proceedings of the XXVII National Congress on Respiratory Diseases. St Petersburg; 2017: 52 (in Russian).
21. Demko I.V., Korchagin E.E., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Y., Solov'eva I.A. An experience of vaccination against pneumococcal infection of adults at Krasnoyarsk krai. *Russian Pulmonology* 2017; 27(1):21–28 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28>
22. Zykov K.A., Rvacheva A.V., Kobylanskiy V.I., Osipova G.L., Tatarskiy A.R., Sokolov E.I. Chronic obstructive pulmonary disease: mono-, double-, triple therapy.... *Russian Pulmonology* 2018; 28(2):234–242 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-234-24>.
23. Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Cheltsov V.V. Could inhalational drugs be interchangeable? *Russian Pulmonology* 2017; 27(4):529–536 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-4-529-536>
24. Zyryanov S.K., D'yakov I.N. Pharmacoeconomic assessment of dual bronchodilation therapy in patients with COPD. *Russian Pulmonology* 2018; 28(1):61–68 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-61-68>
25. Ignatova G.L., Antonova V.N., Kutsenko M.A. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Practical recommendations. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 25:1810 (in Russian).
26. Ignatova G.L., Antonov V.N. Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients vaccinated against pneumococcal infection. *Russian Pulmonology* 2017; 27(3):376–383 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383>
27. Ignatova G.L., Antonov V.N. Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2018; 28(2):185–192 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192>
28. Ignatova G.L., Belevskiy A.S. Important aspects of treatment of acute bronchitis. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2016; 2:80–84(in Russian).
29. Clinical guidelines: community-acquired pneumonia. Moscow; 2018. Available at: pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/ (in Russian).
30. Kolobukhina L.V., Burtseva E.I., Kruzhkova I.S., Merkulova L.N., Vartanyan R.V., Kisteneva L.B., Kirillova E.S., Trushakova S.V., Rosatkevich A.G., Krasnoslobodtsev K.G., Mukasheva E.A., Boytsov P.V., Kelli E.I., Ambrosi O.E., Arseneva T.V., Bazarova M.V., Devyatkin A.V., Sutochnikova O.A. 2016 Influenza epidemics: clinical and epidemiological features and current abilities for effective treatment (according to data from the Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow). *Russian Pulmonology* 2016; 26(4):444–452 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-444-452>.
31. Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezиков N.L., Gulevich M.P., Manakov L.G., Trotsenko O.E., Perepelitsa A.A., Pavlova I.I., Burdinskaya E.N., Lipskaya N.A. Epidemiologic features of community-acquired pneumonias in the Amur region, the problems of their solution. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; 53:8–17 (in Russian).
32. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Orlova T.S., V'yunova E.V. Inpatient care and outcomes of community-acquired pneumonia in Blagoveshchensk. In: Proceedings of the VI Congress of Pulmonologists of Siberia and the Far East. Blagoveshchensk; 2015: 110–114 (in Russian).

33. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Markova E.V., Nakhamchen L.G. Community-acquired pneumonia outcomes in the conditions of mass immunization influenza vaccine. In: Proceedings of the 11th International Scientific Conference "System Analysis in Medicine". Blagoveshchensk; 2017: 142–145 (in Russian).
34. Kurganova O.P., Manakov L.G., Kolosov V.P., Pavlova I.I. The results of epidemiological monitoring of community-acquired pneumonia in the Amur region. In: Proceedings of the XXIV National Congress on Respiratory Diseases. Moscow; 2014: 425 (in Russian).
35. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V. Peculiarities of the course and outcomes of community acquired pneumonia according to the data of Blagoveshchensk City Clinical Hospital (2009–2014). *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 57:42–48 (in Russian)..
36. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Markova E.V. Influenza virus A (H1N1sw) is an «old» new problem. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; 53:132–136 (in Russian).
37. Kyaw Soe A. Acute exacerbations as a poor prognostic factor of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology* 2018; 28(1):104–109 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-104-109>
38. Naryshkina S.V., Kruglyakova L.V., Bugaeva L.I., Nakhamchen L.G. Influence of immunization with anti-influenza vaccine on the course and outcome of community-acquired pneumonia. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; 68:40–45 (in Russian). doi: 10.12737/article_5b189c191116a5.25087824
39. Naryshkina S.V., Korotich O.P., Kruglyakova L.V. Clinical pulmonology (methodological manual Blagoveshchensk; 2010 (in Russian).
40. Ovcharenko S.I., Vizeľ A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zagidullin S.Z., Kupaev V.I., Nedashkovskaya N.G., Postnikova L.B., Ukhanova O.P., Fassakhov R.S., Khamitov R.F. A role of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the Volga Federal district of Russia. *Russian Pulmonology* 2017; 27(1):114–121 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121>
41. Pakhomov D.V., Kostinov M.P., Khromova E.A., Semenova S.S. Influenza vaccination in pregnancy: unresolved issues. *Russian Pulmonology* 2016; 26(1):98–103 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-98-103>
42. Raycheva M.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Clinical and epidemiological features of pneumonia in young men in a closed community. *Russian Pulmonology* 2016; 26(1):29–37 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-29-37>
43. Rachina S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Bobylev A.A., Batishcheva G.A., Gordeeva S.A., Kulakov Y.V., Lebedeva M.S., Portnyagina U.S., Zakharenkov I.A. Severity assessment of community-acquired pneumonia in real clinical practice in a multiprofile hospital in Russia. *Russian Pulmonology* 2016; 26(5):521–528 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-521-528>
44. Chuchalin A.G., editor. Respiratory Medicine. Moscow: Litterra; 2017 (in Russian).
45. Tarasyuk S.D., Manakov L.G., Serova A.A. Estimation of the quality of pulmonologic care in out-patient conditions (review). *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2011; 39:77–84 (in Russian).
46. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21th century. *Russian Pulmonology* 2015; 25(2):133–142 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>
47. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Bushmanov A.Y., Vasil'eva O.S., Volkov I.K., Geppe N.A., Knyazheskaya N.P., Mazitova N.N., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Revyakina V.A., Shubin I.V. Russian Respiratory Society. National guidelines on diagnosis and management of patients with bronchial asthma. *Russian Pulmonology* 2014; (2):11–32 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-2-11-32>
48. National program "Bronchial asthma in children. Treatment Strategy and Prevention " Moscow; 2017 (in Russian). http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf
49. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Tyurin I.E., Racina S.A. Community-acquired pneumonia in adults: practical guidelines for diagnostics, treatment and prevention. *Infectious diseases: news, opinions, training* 2013; 2:91–123 (in Russian).
50. Chuchalin A.G., Onishchenko G.G., Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezиков N.L., Manakov L.G., Gulevich M.P., Perelman Y.M. Pneumonia: Regional experience with prevention programs. *Ter. Arkh.* 2016; 88(8):87–92 (in Russian). doi: 10.17116/terarkh201688887-92
51. Charles P.G., Whitby M., Fuller A.J., Stirling R., Wright A.A., Korman T.M., Holmes P.W., Christiansen K.J., Waterer G.W., Pierce R.J., Mayall B.C., Armstrong J.G., Catton M.G., Nimmo G.R., Johnson B., Hooy M., Grayson M.L. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46(10):1513–1521. doi: 10.1086/586749
52. Dimopoulos G., Poulakou G., Pneumatikos I.A., Armaganidis A., Kollef M.H., Matthaiou D.K. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144(6):1759–1767. doi: 10.1378/chest.13-0076.

53. Kannan T.R., Hardy R.D., Coalson J.J., Cavuoti D.C., Siegel J.D., Cagle M., Musatovova O., Herrera C., Baseman J.B. Fatal outcomes in family transmission of *Mycoplasma pneumonia*. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(2);225–231. doi: 10.1093/cid/cir769

54. Korppi M.P. How to diagnose *Mycoplasma pneumonia* etiology in a child with pneumonia? *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170(12):1619. doi: 10.1007/s00431-011-1535-1

Информация об авторах:

Людмила Владимировна Круглякова, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mila.krug2016@yandex.ru

Людмила Ивановна Бугаева, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Author information:

Lyudmila V. Kruglyakova, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: mila.krug2016@yandex.ru

Lyudmila I. Bugaeva, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Поступила 24.01.2019
Принята к печати 01.07.2019

Received January 24, 2019
Accepted July 01, 2019

УДК 616.2[616-092:614.715]:577.121.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-112-124

РЕГУЛЯЦИЯ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНЫМИ АНТИОКСИДАНТНЫМИ СИСТЕМАМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО АТМОСФЕРНЫМИ ВЗВЕШЕННЫМИ ЧАСТИЦАМИ

Л.С.Барскова, Т.И.Виткина

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская 73г*

РЕЗЮМЕ. В обзоре литературы показана роль тиоредоксиновой и глутатионовой антиоксидантных систем в защите организма от действия окислительного стресса, вызываемого воздействием микроразмерных твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха. Дана характеристика свойств компонентов и параметров твердых взвешенных частиц, обуславливающих их окислительные способности. Основное внимание уделяется внутриклеточным и молекулярным механизмам, влияющим на многие антиокислительные реакции. Рассмотрены вопросы регуляции, модуляции и поддержания клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза основными восстановительными тиолами.

Ключевые слова: твердые взвешенные частицы, окислительный стресс, тиоредоксиновая система, глутатионовая система, экологозависимые болезни органов дыхания.

REGULATION BY THIOL DISULFIDE AND ANTIOXIDANT SYSTEMS OF OXIDATIVE STRESS INDUCED BY ATMOSPHERIC SUSPENDED PARTICLES

L.S.Barskova, T.I.Vitkina

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. The review is devoted to the role of thioredoxin and glutathione antioxidant systems in protection of the body against oxidative stress caused by exposure to micro-sized solid suspended particles of atmospheric air. The features of components and parameters of solid suspended particles determining their oxidative properties have been described. The focus is on intracellular and molecular mechanisms affecting many antioxidant reactions. The issues of regulation, modulation and maintenance of cellular redox homeostasis by key reducing thiols have been considered.

Key words: solid suspended particles, oxidative stress, thioredoxin system, glutathione system, ecological-dependent respiratory diseases.

Одним из наиболее опасных экологических факторов риска для здоровья населения является загрязнение атмосферного воздуха [20]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 7 млн человек умирают от воздействия загрязненного воздуха [50]. Примерно 25 % всех случаев преждевременной смерти во всем мире составляют заболевания органов дыхания. В опубликованных результатах эпидемиоло-

гических исследований представлены убедительные доказательства наличия связи между снижением уровня здоровья и загрязнением воздуха твердыми взвешенными частицами (ТВЧ) [5, 48, 52]. Являясь наиболее распространенными загрязнителями атмосферного воздуха, ТВЧ вызывают отрицательные последствия, в том числе, нарушают работу дыхательной системы у детей и взрослых [38]. С воздействием мик-

Контактная информация

Людмила Сергеевна Барскова, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.
E-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Lyudmila S. Barskova, Junior Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.
E-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Для цитирования:

Барскова Л.С., Виткина Т.И. Регуляция тиол-дисульфидными антиоксидантными системами окислительного стресса, индуцированного атмосферными взвешенными частицами // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.112–124. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-112-124

For citation:

Barskova L.S., Vitkina T.I. Regulation by thiol disulfide and antioxidant systems of oxidative stress induced by atmospheric suspended particles. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:112–124 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-112-124

рочастиц связывают увеличение заболеваемости и смертности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и астмой, а также ухудшение симптомов заболевания, более частые обострения и обращения за медицинской помощью и значительное снижение качества жизни [13, 22, 55]. Доказано, что воздействие ТВЧ на респираторный тракт может привести к избыточному образованию активных форм кислорода (АФК), вызывающему локальное повреждение клеток, и инициированию системного воспалительного ответа, включая производство воспалительных цитокинов [23]. Атмосферные микроастицы индуцируют выработку АФК, как за счет компонентов частиц (в том числе металлов), так и опосредовано через ответную

реакцию системы местной защиты легких (рис. 1). Таким образом, кроме непосредственного раздражающего воздействия на респираторный тракт, взвешенные микроастицы вызывают окислительный стресс [11, 21]. В работах зарубежных и отечественных авторов доказана важная роль окислительного стресса в патогенезе самых различных респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, острые респираторные инфекции, рак легких [7, 8, 19, 56]. Окислительный стресс способствует возникновению и развитию воспалительных процессов в тканях и органах как дыхательной, так и сердечно-сосудистой и других систем, приводит к эпигенетическим изменениям в клетках [9].

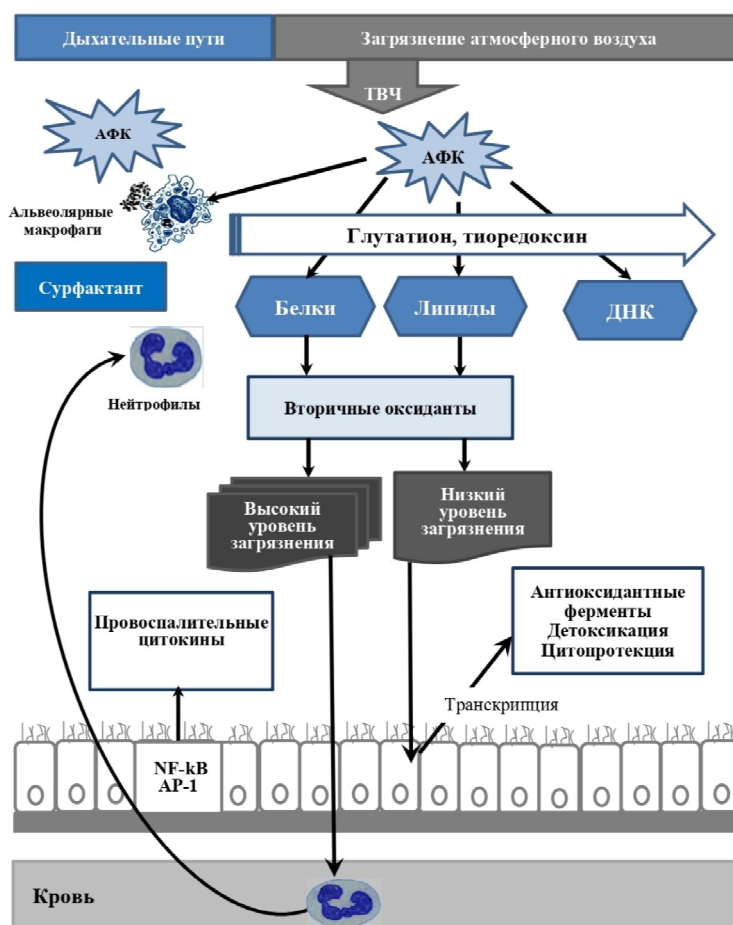


Рис. 1. Воздействие ТВЧ и окислительный стресс.

Примечание: ТВЧ – твердые взвешенные частицы; АФК – активные формы кислорода; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

По данным S.Jean-Jacques et al. [26], J.Øvrevik et al. [57], характер развития и интенсивность проявлений окислительного стресса во многом определяется физическими и химическими характеристиками взвешенных частиц. От размера взвешенных частиц напрямую зависит время их пребывания в атмосфере и, соответственно, экологическая опасность. Крупные частицы, как правило, оседают в течение нескольких часов на поверхность земли вблизи источников образования, в то время как более мелкие частицы остаются в нижних

слоях атмосферы до двадцати суток и могут распространяться на значительные расстояния от места происхождения [41]. Размер поллютантов также определяет специфику их взаимодействия с организмом человека при вдыхании. Крупные взвешенные частицы с аэродинамическим диаметром больше 10 мкм, в основном, задерживаются мерцательным эпителием верхних дыхательных путей. При диаметре менее 10 мкм частицы способны попадать в бронхи и накапливаться в нижних дыхательных путях. Частицы этой раз-

мерной категории называют торакальными. Респираторные частицы с диаметром менее 2,5 мкм (PM_{2,5}) могут проникать в бронхиолы, альвеолы и легочные капилляры, участвующие в газообмене [34]. Далее через системный кровоток они попадают в различные органы и оказывают прямое местное воздействие на клетки различных тканей. Ультрадисперсные частицы (наночастицы, с диаметром менее 0,1 мкм) способны проходить через клеточные мембраны, что приводит к их хроническому накоплению в органах и тканях и долгосрочному негативному влиянию на организм [10, 15, 16, 24, 28, 47].

Большая часть массы атмосферных микрочастиц состоит из компонентов природного происхождения с низкой токсичностью. Напротив, следовые компоненты, такие как переходные металлы и некоторые органические вещества, незначительно влияют на массу, но могут быть основными факторами, влияющими на токсичность ТВЧ. Качественный состав частиц зависит от источников образования, наибольшую опасность представляют взвешенные частицы техногенного происхождения, содержащие токсичные компоненты (органические соединения, включая полициклические ароматические углеводороды, биологические материалы, такие как бактериальные эндотоксины или аллергены) и микрочастицы металлов, в том числе переменной валентности, усиливающие процессы генерации АФК [21, 46]. В недавних исследованиях показано негативное влияние на органы дыхания элементарного и органического углерода [39], образовавшегося при сжигании твердого и жидкого топлива, что выражается в возрастании риска неотложной госпитализации [27]. Активно ведутся исследования долгосрочного и кратковременного воздействия загрязнения атмосферного воздуха ТВЧ. Результаты показывают, что зависимость длительного воздействия PM_{2,5} с уровнем смертности варьирует у различных источников выбросов [45]. Не менее важным вопросом в этих исследованиях является влияние различных уровней загрязнения на здоровье человека. Была выявлена связь увеличения числа посещений педиатрического отделения неотложной помощи по поводу астмы и инфекций верхних дыхательных путей с повышением концентрации PM_{2,5} до 10 мкг/м³ [43].

В некоторых исследованиях сообщалось, что окислительные свойства загрязняющих воздух частиц различаются как между, так и внутри регионов [25, 33, 53]. Учитывая тот факт, что повреждающие способности ТВЧ зависят от источников образования, исследователи стали использовать окислительный потенциал (ОП) в качестве критерия, определяющего биологические ответы на воздействие частиц. Для этих целей применяют анализ антиоксидантов, обычно обнаруживаемых на поверхности легких – аскорбиновой кислоты (AA) и восстановленного глутатиона (GSH), и анализ дитиотреитола (DTT) – показателя окислительного потенциала на объем воздуха. ОП, как мера спо-

собности частиц окислять молекулы-мишени, может быть более информативным, чем только масса ТВЧ, поскольку объединяет различные биологически важные свойства, включая размер, площадь поверхности, поверхностный заряд и химический состав ТВЧ [33]. Показано, что водорастворимые металлы, присутствующие в ТВЧ, при многократном воздействии в городских условиях могут являться основными факторами местной и системной воспалительной реакции [37]. Обнаружена сильная прямая корреляционная зависимость между ОП и углеродсодержащими и металлическими компонентами ТВЧ [44]. Хиноны и полициклические ароматические углеводороды, сорбированные на ТВЧ, также могут вносить вклад в ОП [31, 42]. Ряд исследователей рассматривают ОП с позиции влияния определенных уровней загрязнения атмосферного воздуха частицами конкретной размерности. Показано, что даже низкие концентрации PM_{2,5} вызывают острые респираторные заболевания [49]. Выявлены различия в ОП нерастворимых в воде и водорастворимых компонентов частиц. Проведенный анализ ОП водорастворимых компонентов достигал пика у частиц около 1-2,5 мкм в диаметре благодаря вкладу органических составляющих и ионов переходных металлов. В то время как ОП нерастворимых в воде компонентов был высоким, как в тонкой (0,1 мкм), так и в грубодисперсной (2,5-6,0 мкм) фракциях частиц. Причем частицы осаждались в различных областях дыхательной системы, ионы переходных металлов – преимущественно в верхних областях, а органические вещества, такие как хиноны, проникали глубоко в легкие. Хотя ОП был самым высоким для ультрадисперсных частиц, предполагаемое депонирование ТВЧ в разных отделах легких может иметь различные последствия для здоровья [18].

Прооксидантное действие атмосферных микрочастиц подтверждается результатами исследований системы «перекисное окисление – антиоксидантная защита» на уровне клетки. В экспериментальных исследованиях на альвеолярных макрофагах крыс линии Вистар при воздействии различных по размерности ТВЧ атмосферного воздуха показано, что интенсификация ПО липидов, как одного из показателей окислительного стресса, наиболее выражена при действии частиц с диаметром менее 2,5 мкм [2, 4]. Однако, наиболее важным, на наш взгляд, является изменение структурно-функционального состояния белков и степени предрасположенности клеток к апоптотическим изменениям в результате окислительного повреждающего воздействия атмосферных микрочастиц. Результаты проведенных клинических исследований подтверждают усиление образования АФК и одновременно увеличение содержания продуктов перекисного окисления, что приводит к окислительной модификации белков, в том числе к необратимой реакции – карбонилированию [1, 21]. Окисление ДНК влечет за собой нарушение считывания информации и, следова-

тельно, синтез белков с измененными физико-химическими свойствами. Этот процесс влияет на метаболизм и структурно-функциональный статус клетки. Изменения ферментативной активности, процессов восстановления структуры белков могут приводить к программируемой гибели клетки, а при увеличении деструкции – к некротическому лизису. Подобный характер нарушений, обусловленный воздействием мелкодисперсных частиц атмосферного воздуха, свидетельствует о смещении окислительно-восстановительного баланса [21]. Формирование окислительного стресса влечет за собой утяжеление течения уже имеющихся заболеваний, уменьшение времени их ремиссии, для здоровых людей окислительный стресс может являться триггером развития экологозависимых заболеваний.

Многочисленные исследования патогенеза окислительного стресса в ответ на воздействие различных факторов окружающей среды, в том числе ТВЧ атмосферного воздуха, подтверждают, что вследствие окислительно-восстановительного дисбаланса происходят изменения структуры макромолекул ДНК, липидов, белков, и сбои в работе систем редокс-сигналикации, что может приводить к развитию апоптоза и/или некроза клеток. Так как избыточное накопление АФК может вызвать не только повреждение клеточных структур, но и гибель самой клетки, в организме существует антиоксидантная система (АОС), сохраняющая окислительно-восстановительный баланс на физиологическом уровне.

При повреждающем воздействии ТВЧ атмосферного воздуха значительную роль в регуляции окислительно-восстановительного баланса клетки играет тиол-дисульфидный гомеостаз. Между тиольными и дисульфидными группами поддерживается определенное соотношение, зависящее от окислительно-восстановительных реакций, проходящих в клетке, причем тиолы являются восстановленным состоянием, а дисульфиды – окисленным. Во внеклеточных белках большинство цистеиновых остатков связаны дисульфидными связями, в то время как внутри клетки большинство цистеинов восстановлены. Редокс-опосредованные посттрансляционные модификации тиолов считаются важными молекулярными механизмами, влияющими на многие антиокислительные реакции [17]. Существуют две основные тиол-дисульфид-зависимые АОС – глутатионовая и тиоредоксиновая.

Глутатионовая АОС состоит из глутатиона (GSH), НАДФ-зависимой глутатион-редуктазы (G(SS)R) и глутаредоксинов (Grx). Глутатион является трипептидом (γ -L-глутамил-L-цистеинилглицин) в восстановленной (GSH) или окисленной (GSSG) форме. Восстановление GSSG происходит постоянно под контролем GR [17]. Глутатион присутствует в клетке в основном в восстановленной форме, тогда как количество GSSG не превышает 1% от его общего внутрикле-

точного содержания. Примерно 85-90% GSH находится в цитозоле, но некоторая его часть после синтеза в цитозоле оказывается в митохондриях, ядре, пероксисомах, эндоплазматическом ретикулуме [3].

В клетках глутатион содержится в довольно высокой концентрации (1-10 мМ) и, таким образом, количественно является наиболее представленным антиоксидантом. Гомеостаз GSH в клетке регулируется не только его синтезом *de novo*, но и другими факторами, такими как утилизация, рециркуляция и клеточный экспорт. Этот окислительно-восстановительный цикл известен как цикл GSH и включает в себя другие важные антиоксиданты, связанные с редокс-ферментами [17]. Глутатионредуктаза участвует в регуляции, модуляции и поддержании клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза посредством поддержания уровня восстановленного глутатиона [12]. Благодаря глутатиону, работающему как редокс-буфер, внутриклеточная среда остается в восстановленном состоянии. Изменение глутатионового баланса в сторону окисленного глутатиона влияет на многие клеточные процессы. В клетке глутатион обратимо связывается с различными структурными, сигнальными, регуляторными, рецепторными или канальными белками и транскрипционными факторами, участвующими в поддержании гомеостаза клеток и тканей на физиологическом уровне или в патологических процессах [14]. Например, глутатион активирует ряд сигнальных путей, включая связанные с протеинкиназами B, транскрипционным фактором NF- κ B, ASK-1 и митоген-активируемыми протеинкиназами (MAPK), снижая пролиферацию клеток и увеличивая риск апоптоза [3].

В качестве антиоксиданта глутатион напрямую нейтрализует АФК, образовавшиеся при воздействии ТВЧ атмосферного воздуха, и ингибирует пероксидацию липидов. Он участвует в детоксикации пероксида водорода различными глутатион-пероксидазами, способствуя защите клеточных и митохондриальных мембран от окислительного стресса. За счет активации глутатионовой АОС прерывается цепная реакция окисления липидов, что позволяет сдерживать стресс-индуцированное лавинообразное накопление продуктов пероксидации липидов, вследствие того, что глутатион обеспечивает восстановление гидроперекисей фосфолипидов мембран глутатион-S-трансферазами и глутатионпероксидазами. При воздействии ТВЧ атмосферного воздуха глутатион и глутатионпероксидаза играют основную роль в поддержании уровня мембранного потенциала митохондрий, а значит нормального энергетического состояния клеток [21]. Глутатион восстанавливает ряд экзогенных антиоксидантов, переводя их в активную форму [17]. Показано, что глутатион и глутатион-пероксидаза могут влиять на функции большого количества белков путем их обратимого S-глутатионилирования с последующим восстановлением глутаредоксинами. Глутатионилирование является регулируемой

посттрансляционной модификацией, где GSH конъюгируется с цистеином в редокс-чувствительных белках, что приводит к их структурным и функциональным изменениям [54]. В работе K. Dominko, D. Đikić [14] описано, что глутатионилирование наблюдается как в физиологических условиях, так и при окислительном стрессе, причем степень глутатионилирования во многом зависит от соотношения GSH/GSSG в клетке. Согласно современным данным, чем выше содержание GSSG (норма GSH/GSSG в цитоплазме и митохондриях клеток составляет $>10/1$, а в сыворотке 6-10/1), тем сильнее связывание глутатиона [14]. Таким образом, глутатион, как редокс-буфер, регулирует активность белков двумя способами. Первый – путем косвенного изменения заряда белка и окислительно-восстановительного состояния (без связывания непосредственно с белком) и, следовательно, модулирования действия белка. Второй – путем прямого связывания с белками и образования дисульфидных связей (P-SSG), т.е. глутатионилированием [14].

Вторая тиол-дисульфидная АОС – тиоредоксиновая, играет значительную роль в репарации клеточных структур, поврежденных индуцированным ТВЧ окислительным стрессом (рис. 2). Тиоредоксиновая система состоит из тиоредоксина (Trx), никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат(НАДФ)-зависимой тиоредоксинредуктазы (TrxR) и тиоредоксинпероксидазы/пероксиредоксина (Prx) [30]. Кроме того, в ее состав также включают тиоредоксин-взаимодействующий белок (TXNIP), ингибирующий активность тиоредок-

сина (Trx) посредством образования дисульфидной связи между их активными центрами. В результате экспрессии TXNIP клетки становятся чувствительными к окислительному стрессу, что приводит к развитию апоптоза. Семейство Trx включает цитозольный Trx (Trx1), митохондриальный Trx (Trx2) и специфичную для сперматиды изоформу Trx (Sp-Trx3) [32]. Хотя у Trx1 отсутствуют последовательности, связанные с локализацией в клеточном ядре, было отмечено его присутствие в ядрах определенных клеток [51]. Тиоредоксиновые ферменты также могут быть связаны с клеточными мембранами или секретироваться во внеклеточное окружение [6, 29]. Окисленный Trx трансформируется в активную и восстановленную форму путем приема электронов от NADPH в присутствии фермента TrxR. Активный Trx редуцирует целевые белки с дисульфидными связями путем переноса электронов из его реакционноспособных тиольных фрагментов [32]. Глутатионилирование Trx1 может предотвращать его димеризацию, вызываемую окислительным стрессом [32]. Согласно современным представлениям Prx модулирует окислительно-восстановительный статус тиоредоксина и функционирует как важный медиатор окислительно-восстановительной сигнализации. Множественные окислительные состояния Trx1 играют определенную роль в тонкой настройке окислительно-восстановительной регуляции сигнальных белков (SP), таких как ASK-1 (киназы), PTEN (фосфатазы) и Ref-1 (транскрипционный фактор) [35].

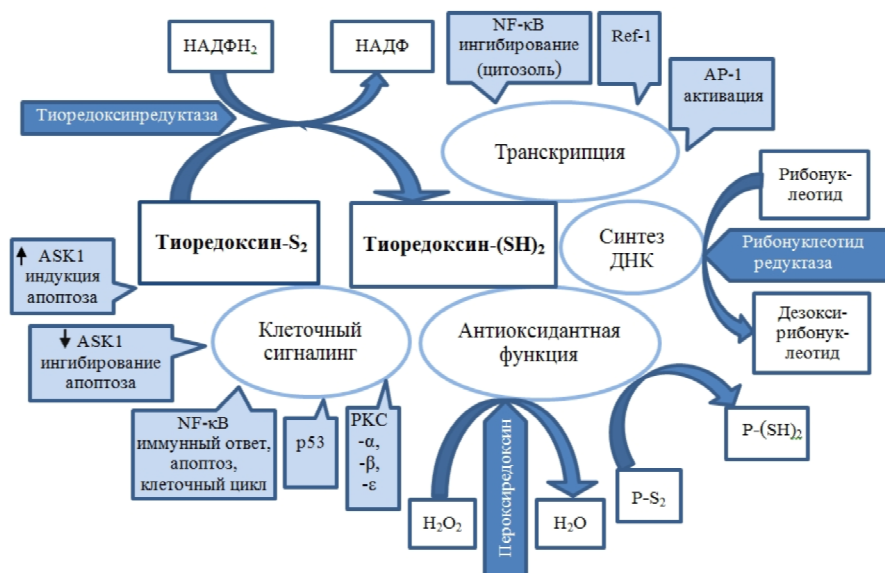


Рис. 2. Функциональная роль тиоредоксина в клетке.

Примечание: Тиоредоксин-S2 – окисленная форма тиоредоксина; Тиоредоксин-(SH)2 – восстановленная форма тиоредоксина; НАДФ – окисленная форма никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата; НАДФН2 – восстановленная форма никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата; P-S2 – окисленная форма белка; P-(SH)2 – восстановленная форма белка; ASK-1 (apoptosis-regulating kinase-1) – апоптоз-сигнальная киназа 1; p53 – (белок p53) транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл; PKC (protein kinase) – протеинкиназа C; NF-kB (nuclear factor kappaB) – ядерный транскрипционный фактор kB; Ref-1 (redox-factor 1) – транскрипционный фактор; AP-1 – (белок активатор-1) транскрипционный фактор.

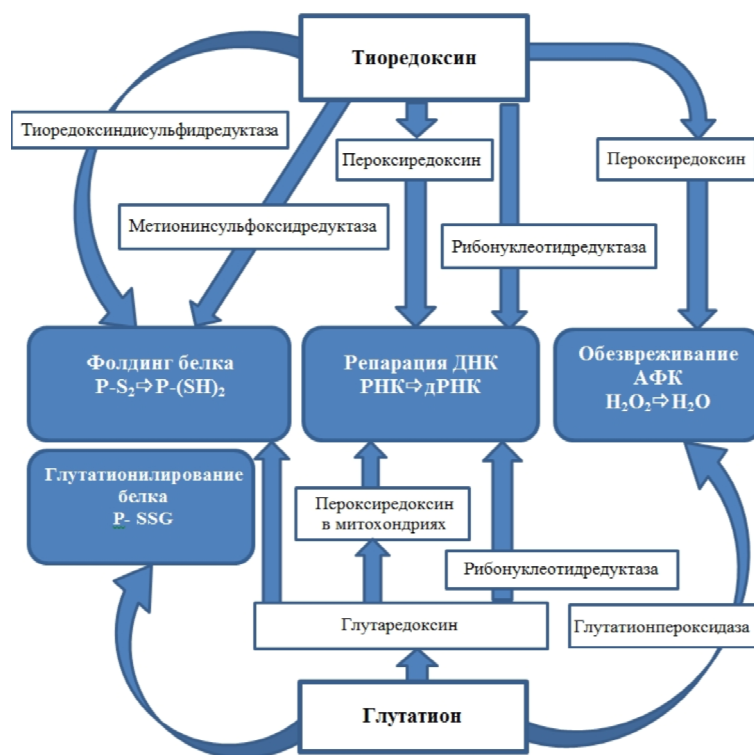


Рис. 3. Взаимодействие глутатионовой и тиоредоксиновой систем.

Примечание: P-S2 – окисленная форма белка; P-(SH)2 – восстановленная форма белка; P-SSG – глутатионированная форма белка; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота, дРНК – ядерная ДНК-подобная рибонуклеиновая кислота; АФК – активные формы кислорода.

Основной антиоксидантной функцией тиоредоксиновой системы является дисульфид-редуктазная, обеспечивающая восстановление дисульфидных связей и формирование правильной третичной структуры белков. В результате окислительного стресса, вызванного воздействием атмосферных микрочастиц, увеличивается деструкция белковых структур компарментов клетки. Уровень окислительного повреждения белков в значительной степени зависит от активности тиоредоксиновой АОС, как за счет блокирования образования липопероксидов, конъюгирующих с аминокислотными остатками и приводящих к окислительной модификации белков, так и путем восстановления дисульфидных связей в таких белках [21]. Доказано, что ферменты Тгх распознают окисленную форму целевых белков с более высокой селективностью, чем их соответствующие восстановленные формы [36]. Тиоредоксиновая система участвует в репарации белков и не напрямую – через восстановление метионин-сульфоксид редуктаз, отвечающих за восстановление окисленного метионина. А также тиоредоксиновая АОС восстанавливает рибонуклеотидредуктазы – ферменты, имеющие ключевое значение для синтеза ДНК [30] и обеспечивает защиту структуры ДНК за счет поддержания редокс-потенциала клеток, передачи сигнала остальным участникам антиоксидантной защиты, участвуя в репарации возникших повреждений молекулы ДНК [21].

Антиоксидантная активность тиоредоксиновой системы проявляется и в том, что тиоредоксин предоставляет электроны пероксиредоксинам, которые, в свою очередь, способны с очень высокой скоростью реакции нейтрализовать АФК. Самостоятельно Тгх медленно реагирует с H_2O_2 , поэтому Ргх катализирует окисление Тгх гидропероксидами и может влиять на редокс-регулирование путем модуляции окислительно-восстановительного статуса Тгх. Но может быть реализована другая модель, в которой окислительно-восстановительный путь между H_2O_2 и сигнальным белком (SP) будет опосредован не только Ргх, но также Тгх. Согласно этому сигнальному пути Ргх-Тгх, окислительный эквивалент от H_2O_2 переносится в Ргх, а затем в Тгх и, наконец, в сигнальный белок. Альтернативно, Ргх может окислять Тгх и тем самым избегать взаимодействия этой тиолдисульфидной оксидоредуктазы с SP. Эта модель взаимодействия Ргх-Тгх также применяется в условиях, когда клетки подвергаются воздействию высоких уровней H_2O_2 , провоцируя гиперокисление Ргх [35].

Тиоредоксин, связываясь с сигнальными белками, может контролировать их активность и функционирование. Установлено, что несколько путей передачи сигнала активируются окисленным Тгх, а не его восстановленной формой. Например, только низкие уровни Trx1 и Trx2 связывают апоптоз-сигнальную киназу (Apoptosis-regulating Kinase 1 – ASK-1), тем

самым ингибируя ее активность. Окислительный стресс приводит к физической диссоциации комплекса Trx1–ASK-1 и, следовательно, к активации ASK-1, стимулируя апоптотический сигнальный каскад, приводящий к контролируемой гибели клетки [35]. Другим примером редокс-регулируемого является активация цитозольным тиоредоксином транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего иммунный ответ, апоптоз и клеточный цикл. Для связывания NF-κB и ДНК-мишени требуется восстановление одного цистеинильного остатка Trx1 [35].

Рассмотренные выше литературные данные показали, что активность тиоредоксиновой и глутатионовой АОС направлена на поддержание физиологического уровня окислительно-восстановительного баланса и репарацию клеточных макромолекул, и, по мнению J.Lu, A.Holmgren [30], эти системы работают согласованно и способны к взаимному «подстраховыванию» (рис. 3).

Таким образом, тиол-дисульфид-зависимые анти-

окислительные системы вносят существенный вклад в защиту организма от действия окислительного стресса, вызываемого воздействием микроразмерных частиц атмосферного воздуха. Актуальность изучения влияния микрочастиц атмосферного воздуха на здоровье человека признана мировым сообществом, что подтверждается многочисленными научными исследованиями. Рассмотрение регуляторной функции тиоредоксиновой и глутатионовой систем антиоксидантной защиты является перспективным направлением исследований механизмов развития окислительного стресса, индуцированного воздействием ингаляционных микроразмерных частиц. Знание механизмов развития окислительного стресса и антиоксидантной защиты в перспективе может стать основой для разработки методов ранней диагностики и стратегий лечения экологозависимых заболеваний, создания новых типов лекарств, а так же выявления терапевтических целей для профилактического лечения восприимчивых групп [32, 40, 57].

ЛИТЕРАТУРА

1. Виткина Т.И., Янькова В.И., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К., Голохваст К.С. Формирование окислительных нарушений, вызванных воздействием микрочастиц атмосферных взвесей у населения г. Владивостока // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского Отделения Российской Академии медицинских наук. 2016. Т.1, №3(2). С.82–85. doi: 10.12737/article_590823a47defa8.34126398
2. Виткина Т.И., Янькова В.И., Городный В.А. Динамика содержания гидропероксидов липидов в альвеолярных макрофагах при воздействии модельных взвесей атмосферных твердых частиц микроразмерного ряда // Биорадиация и антиоксиданты. 2016. Т.3, №3. С.22–23.
3. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. 2014. Т.54. С.299–384.
4. Янькова В.И., Виткина Т.И., Зюмченко Н.Е., Барскова Л.С., Голохваст К.С. Влияние модельных взвесей микроразмерных твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха на морфофункциональную характеристику и параметры пероксидации липидов альвеолярных макрофагов крыс линии Вистар // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. №4(71). С.80–86. doi:10.5281/zenodo.835330
5. Atkinson R.W., Kang S., Anderson H.R., Mills I.C., Walton H.A. Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis // Thorax. 2014. Vol.69, №7. P.660–665. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204492
6. Bhatia M., McGrath K.L., Di Trapani G., Charoentong P., Shah F., King M.M., Clarke F.M., Tonissen K.F. The thioredoxin system in breast cancer cell invasion and migration // Redox Biol. 2016. Vol.8. P.68–78. doi:10.1016/j.redox.2015.12.004
7. Bwititi P.T., Chinkwo K. Oxidative stress markers in infectious respiratory diseases: current clinical practice // Int. J. Res. Med. Sci. 2016. Vol.4, №6. P.1802–1813. doi: http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161727
8. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B.R. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. Vol.2018. P. ID 5730395. doi: 10.1155/2018/5730395
9. Carmona J.J., Sofer T., Hutchinson J., Cantone L., Coull B., Maity A., Vokonas P., Lin X., Schwartz J., Baccarelli A.A. Short-term airborne particulate matter exposure alters the epigenetic landscape of human genes associated with the mitogen-activated protein kinase network: a cross-sectional study // Environ. Health. 2014. Vol.13. P.94. doi: 10.1186/1476-069X-13-94.
10. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., Andersen Z.J., Badaloni C., Beelen R., Caracciolo B., de Faire U., Erbel R., Eriksen K.T., Fratiglioni L., Galassi C., Hampel R., Heier M., Hennig F., Hilding A., Hoffmann B., Houthuijs D., Jöckel K.H., Korek M., Lanki T., Leander K., Magnusson P.K., Migliore E., Ostenson C.G., Overvad K., Pedersen N.L., J.J.P., Penell J., Pershagen G., Pyko A., Raaschou-Nielsen O., Ranzi A., Ricceri F., Sacerdote C., Salomaa V., Swart W., Turunen A.W., Vineis P., Weinmayr G., Wolf K., de Hoogh K., Hoek G., Brunekreef B., Peters A. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: Prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project // BMJ. 2014. Vol.348. P.f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
11. Cheng H., Saffari A., Sioutas C., Forman H.J., Morgan T.E., Finch C.E. Nanoscale particulate matter from urban

traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain // *Environ. Health Perspect.* 2016. Vol.124, №10. P.1537–1546. doi:10.1289/ehp134

12. Couto N., Wood J., Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homoeostasis network // *Free Radic. Biol. Med.* 2016. Vol.95. P.27–42. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028

13. Delfino R.J., Wu J., Tjoa T., Gullesterian S.K., Nickerson B., Gillen D.L. Asthma morbidity and ambient air pollution: effect modification by residential traffic-related air pollution // *Epidemiology.* 2014. Vol.25, №1. P.48–57. doi: 10.1097/EDE.0000000000000016

14. Dominko K., Đikić D. Glutathionylation: a regulatory role of glutathione in physiological processes // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2018. Vol.69, №1. P.1–24. doi:10.2478/aiht-2018-69-2966

15. Doyle K. Pollution particles damage blood vessels, may lead to heart disease. Reuters: New York, 2016. URL: <https://www.reuters.com/article/us-health-cardiovascular-pm2-5-pollution/pollution-particles-damage-blood-vessels-may-lead-to-heart-disease-idUSKCN12Q2LM>

16. Du Y., Xu X., Chu M., Guo Y., Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: The epidemiological, biomedical and clinical evidence // *J. Thorac. Dis.* 2016. Vol.8, №1. P.E8–E19. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.37

17. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sánchez-Pérez P., Cadenas S., Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress // *Redox Biol.* 2015. Vol.6. P.183–197. doi:10.1016/j.redox.2015.07.00.

18. Fang T., Zeng L., Gao D., Verma V., Stefaniak A.B., Weber R.J. Ambient size distributions and lung deposition of aerosol dithiothreitol-measured oxidative potential: contrast between soluble and insoluble particles // *Environ. Sci. Technol.* 2017. Vol.51, №12. P.6802–6811. doi: 10.1021/acs.est.7b01536

19. Fatani S.H. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma // *J. Asthma.* 2014. Vol.51, №6. P.578–584. doi: 10.3109/02770903.2014.892965

20. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet.* 2016. Vol.388, №10053. P.1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8

21. Golokhvast K.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kolosov V.P., Yankova V.I., Kondratieva E.V., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman Ju., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Vol.2015. P.412173. doi:10.1155/2015/412173

22. Hansel N.N., Paulin L.M., Gassett A.J., Peng R.D., Alexis N., Fan V.S., Bleecker E., Bowler R., Comellas A.P., Dransfield M., Han M.K., Kim V., Krishnan J.A., Pirozzi C., Cooper C.B., Martinez F., Woodruff P. G., Breyse P.J., Barr R.G., Kaufman J.D. Design of the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD (SPIROMICS) AIR Study // *BMJ Open Resp. Res.* 2017. Vol.4, №1. P.e000186. doi:10.1136/bmjresp-2017-000186

23. Hamad S.H., Schauer J.J., Antkiewicz D.S., Shafer M.M., Kadhim A.Kh. ROS production and gene expression in alveolar macrophages exposed to PM2.5 from Baghdad, Iraq: Seasonal trends and impact of chemical composition // *Sci. Tot. Environ.* 2016. Vol.543 (Pt A). P.739–745. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.065

24. Helmholtz Zentrum München-German Research Center for Environmental Health. Particulate air pollution leads to increased heart attack risk. Science Daily: Rockville, USA, 2014. URL: <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140122091617.htm>

25. Janssen N.A.H., Yang A., Strak M., Steenhof M., Hellack B., Gerlofs-Nijland M.E., Kuhlbusch T., Kelly F., Harrison R., Brunekreef B., Hoek G., Cassee F. Oxidative potential of particulate matter collected at sites with different source characteristics // *Sci. Total Environ.* 2014. Vol.472. P.572–581. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.099

26. Jean-Jacques S., Simon D., Ferdinand S., Michael R. Oxidative potential of particles in different occupational environments: a pilot study // *Ann. Occup. Hyg.* 2015. Vol.59, №7. P.882–894. doi: 10.1093/annhyg/mev024

27. Krall J.R., Mulholland J.A., Russell A.G., Balachandran S., Winquist A., Tolbert P. E., Waller L.A., Sarnat S.E. Associations between source-specific fine particulate matter and emergency department visits for respiratory disease in four U.S. Cities // *Environ. Health Perspect.* 2017. Vol.125, №1. P. 97–103. doi: 10.1289/EHP271

28. Larcombe A.N., Phan J.A., Kicic A., Perks K.L., Mead-Hunter R., Mullins B.J. Route of exposure alters inflammation and lung function responses to diesel exhaust // *Inhal. Toxicol.* 2014. Vol.26, №7. P.409–418. doi: 10.3109/08958378.2014.909910

29. Léveillard T., Ait-Ali N. Cell signaling with extracellular thioredoxin and thioredoxinlike proteins: insight into their mechanisms of action // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. P. ID 8475125. doi: 10.1155/2017/8475125

30. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system // *Free Radic. Biol. Med.* 2014. Vol.66. P.75–87. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036

31. Lu S.Y., Li Y.X., Zhang J.Q., Zhang T., Liu G.H., Huang M.Z., Li X., Ruan J.J., Kannan K., Qiu R.L. Associations between polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and oxidative stress in people living near e-waste recycling fa-

- cilities in China // *Environ. Int.* 2016. Vol.94. P.161–169. doi: 10.1016/j.envint.2016.05.021
32. Matsuzawa A. Thioredoxin and redox signaling: Roles of the thioredoxin system in control of cell fate // *Arch. Biochem. Biophys.* 2017. Vol.617. P.101–105. doi: 10.1016/j.abb.2016.09.011
33. Moreno T., Kelly F.J., Dunster C., Oliete A., Martins V., Reche C., Minguillón M.C., Amato F., Capdevila M., Miguel E., Querol X. Oxidative potential of subway PM2.5 // *Atmos. Environ.* 2017. Vol.148. P.230–238. doi: 10.1016/j.atmosenv.2016.10.045
34. National PEP Weighing Laboratory, US-EPA, Region 4. PM2.5 Objectives and History. URL: <https://archive.epa.gov/pesticides/region4/sesd/pm25/web/html/p2.html>
35. Netto L.E.S., Antunes F. The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and in signal transduction // *Mol. Cells.* 2016. Vol.39, №1. P.65–71. doi: 10.14348/molcells.2016.2349
36. Palde P.B., Carroll K.S. A universal entropy-driven mechanism for thioredoxin-target recognition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol.112, №26. P.7960–7965. doi: 10.1073/pnas.1504376112
37. Pardo M., Porat Z., Rudich A., Schauer J.J., Rudich Y. Repeated exposures to roadside particulate matter extracts suppresses pulmonary defense mechanisms, resulting in lipid and protein oxidative damage // *Environ. Pollut.* 2015. Vol.210. P.227–237. doi: 10.1016/j.envpol.2015.12.009
38. Paulin L., Hansel N. Particulate air pollution and impaired lung function // *F1000Res.* 2016. Vol.5. P.F1000 Faculty Rev-201. doi: 10.12688/f1000research.7108.1
39. Robinson D.L. Composition and oxidative potential of PM2.5 pollution and health // *J. Thorac. Dis.* 2017. Vol.9, №3. P. 444–447. doi:10.21037/jtd.2017.03.92
40. Schmidt H.H., Stocker R., Vollbracht C., Paulsen G., Riley D., Daiber A., Cuadrado A. Antioxidants in translational medicine // *Antioxid. Redox Signal.* 2015. Vol.23, №14. P.1130–1143. doi: 10.1089/ars.2015.6393
41. Schulze F., Gao X., Virzonis D., Damiani S., Schneider M.R., Kodzius R. Air quality effects on human health and approaches for its assessment through microfluidic chips // *Genes (Basel).* 2017. Vol.8, №10. P.E244. doi: 10.3390/genes8100244
42. Shang Y., Zhang L., Jiang Y., Li Y., Lu P. Airborne quinones induce cytotoxicity and DNA damage in human lung epithelial A549 cells: the role of reactive oxygen species // *Chemosphere.* 2014. Vol.100. P.42–49. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.12.079
43. Strickland M.J., Hao H., Hu X., Chang H.H., Darrow L.A., Liu Y. Pediatric emergency visits and short-term changes in PM2.5 concentrations in the U.S. state of Georgia // *Environ. Health Perspect.* 2016. Vol. 124, №5. P. 690–696. doi: 10.1289/ehp.1509856
44. Styszko K., Samek L., Szramowiat K., Korzeniewska A., Kubisty K., Rakoczy-Lelek R., Kistler M., Giebl A. K. Oxidative potential of PM10 and PM2.5 collected at high air pollution site related to chemical composition: Krakow case study // *Air Qual. Atmos. Health.* 2017. Vol.9, Iss.10. P.1–15. doi: 10.1007/s11869-017-0499-3
45. Thurston G.D., Burnett R.T., Turner M.C., Shi Y., Krewski D., Lall R., Ito K., Jerrett M., Gapstur S.M., Diver W.R., Pope C.A. Ischemic heart disease mortality and long-term exposure to source-related components of U.S. fine particle air pollution // *Environ. Health Perspect.* 2016. Vol.124, №6. P. 785–794. doi: 10.1289/ehp.1509777
46. Totlandsdal A.I., Ovreivik J., Cochran R.E., Herseth J.I., Bolling A.K., Lag M., Schwarze P., Lilleaas E., Holme J.A., Kubatova A. The occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives and the proinflammatory potential of fractionated extracts of diesel exhaust and wood smoke particles // *J. Environ. Sci. Health. A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng.* 2014. Vol.49, №4. P.383–396. doi: 10.1080/10934529.2014.854586
47. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Nazarenko A.V., Chaika V.V., Smagin S.V., Tsatsakis A.M., Engin A.B., Karakitsios S.P., Sarigiannis D.A., Golokhvast K.S. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers // *Food Chem. Toxicol.* 2016. Vol.87. P.138–147. doi: 10.1016/j.fct.2015.11.023
48. Weichenthal S., Hoppin J.A., Reeves F. Obesity and the cardiovascular health effects of fine particulate air pollution // *Obesity.* 2014. Vol.22, №7. P.1580–1589. doi: 10.1002/oby.20748
49. Weichenthal S.A., Lavigne E., Evans G.J., Godri Pollitt K.J., Burnett R.T. Fine particulate matter and emergency room visits for respiratory illness. Effect modification by oxidative potential // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol.194, №5. P.577–586. doi: 10.1164/rccm.201512-2434OC
50. World Health Organization. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action. 2018. URL: <http://www.who.int/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>
51. Wu C., Jain M.R., Li Q., Oka S., Li W., Kong A.N., Nagarajan N., Sadoshima J., Simmons W.J., Li H. Identification of novel nuclear targets of human thioredoxin 1 // *Mol. Cell. Proteomics.* 2014. Vol.13, №12. P.3507–3518. doi: 10.1074/mcp.M114.040931
52. Wyzga R.E., Rohr A.C. Long-term particulate matter exposure: attributing health effects to individual PM components // *J. Air Waste Manag. Assoc.* 2015. Vol.65, №5. P.523–43. doi: 10.1080/10962247.2015.1020396

53. Yang A., Wang M., Eeftens M., Beelen R., Dons E., Leseman D.L., Brunekreef B., Cassee F.R., Janssen N.A., Hoek G. Spatial variations and land use regression modeling of the oxidative potential of fine particles // *Environ. Health Perspect.* 2015. Vol.123, №11. P.1187–1192. doi: 10.1289/ehp.1408916
54. Ye Z.W., Zhang J., Townsend D.M., Tew K.D. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol.1850, №8. P.1607–1621. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.11.010
55. Zheng X.Y., Ding H., Jiang L.N., Chen S.W., Zheng J.P., Qiu M., Zhou Y.X., Chen Q., Guan W.J. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2015. Vol.10, №9. P.e0138146. doi: 10.1371/journal.pone.0138146
56. Zinellu E., Zinellu A., Giuseppe F.A., Carru C., Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // *Resp. Res.* 2016. Vol.17, №1. P.150. doi: 10.1186/s12931-016-0471-z
57. Øvrevik J., Refsnes M., Låg M., Holme J.A., Schwarze P.E. Activation of proinflammatory responses in cells of the airway mucosa by particulate matter: oxidant- and non-oxidant-mediated triggering mechanisms // *Biomolecules.* 2015. Vol.5, №3. P. 1399–1440. doi: 10.3390/biom5031399

REFERENCES

1. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Denisenko Y.K., Golokhvast K.S. The formation of oxidative disorders in the population of Vladivostok under the influence of atmospheric microparticles. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk* 2016; 1(3-2):82–85 (in Russian). doi: 10.12737/article_590823a47defa8.34126398
2. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gorodnyy V.A. Dynamics of the level of lipid hydroperoxides in alveolar macrophages under exposure to model suspensions of a micro-sized atmospheric solid particles. *Bioradikaly i antioksidanty* 2016; 3(3):22–23 (in Russian).
3. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Uspekhi biologicheskoy khimii* 2014; 54:299–384 (in Russian).
4. Yankova V.I., Vitkina T.I., Zyumchenko N.E., Barskova L.S., Golokhvast K.S. The impact of model suspensions of micro-sized suspended particulate matter of atmospheric air on morphological and functional characteristics and parameters of lipid peroxidation of alveolar macrophages of Vistar's line rats. *Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* 2017; (4):80–86 (in Russian). doi:10.5281/zenodo.835330
5. Atkinson R.W., Kang S., Anderson H.R., Mills I.C., Walton H.A. Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2014; 69(7):660–665. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204492
6. Bhatia M., McGrath K. L., Di Trapani G., Charoentong P., Shah F., King M. M., Clarke F.M., Tonissen K. F. The thioredoxin system in breast cancer cell invasion and migration. *Redox Biol.* 2016; 8:68–78. doi:10.1016/j.redox.2015.12.004
7. Bwititi P.T., Chinkwo K. Oxidative stress markers in infectious respiratory diseases: current clinical practice. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2016; 4(6):1802–1813. doi: http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161727
8. Carmona J.J., Sofer T., Hutchinson J., Cantone L., Coull B., Maity A., Vokonas P., Lin X., Schwartz J., Baccarelli A.A. Short-term airborne particulate matter exposure alters the epigenetic landscape of human genes associated with the mitogen-activated protein kinase network: a cross-sectional study. *Environ. Health* 2014; 13:94. doi: 10.1186/1476-069X-13-94
9. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., Andersen Z.J., Badaloni C., Beelen R., Caracciolo B., de Faire U., Erbel R., Eriksen K.T., Fratiglioni L., Galassi C., Hampel R., Heier M., Hennig F., Hilding A., Hoffmann B., Houthuijs D., Jöckel K.H., Korek M., Lanki T., Leander K., Magnusson P.K., Migliore E., Ostenson C.G., Overvad K., Pedersen N.L., J.J.P., Penell J., Pershagen G., Pyko A., Raaschou-Nielsen O., Ranzi A., Ricceri F., Sacerdote C., Salomaa V., Swart W., Turunen A.W., Vineis P., Weinmayr G., Wolf K., de Hoogh K., Hoek G., Brunekreef B., Peters A. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: Prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 2014; 348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412
10. Cheng H., Saffari A., Sioutas C., Forman H.J., Morgan T.E., Finch C.E. Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(10):1537–1546. doi:10.1289/ehp134
11. Couto N., Wood J., Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 95:27–42. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028
12. Delfino R.J., Wu J., Tjoa T., Gullesterian S.K., Nickerson B., Gillen D.L. Asthma morbidity and ambient air pollution: effect modification by residential traffic-related air pollution. *Epidemiology* 2014; 25(1):48–57. doi: 10.1097/EDE.0000000000000016
13. Dominko K., Đikić D. Glutathionylation: a regulatory role of glutathione in physiological processes. *Arh. Hig.*

Rada Toksikol. 2018; 69(1):1–24. doi: 10.2478/aiht-2018-69-2966

14. Doyle K. Pollution particles damage blood vessels, may lead to heart disease. Reuters: New York, 2016. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-cardiovascular-pm2-5-pollution/pollution-particles-damage-blood-vessels-may-lead-to-heart-disease-idUSKCN12Q2LM>

15. Du Y., Xu X., Chu M., Guo Y., Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: The epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8(1):E8–E19. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.37

16. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sánchez-Pérez P., Cadenas S., Lamas S Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6:183–197. doi:10.1016/j.redox.2015.07.008

17. Fang T., Zeng L., Gao D., Verma V., Stefaniak A.B., Weber R.J. Ambient size distributions and lung deposition of aerosol dithiothreitol-measured oxidative potential: contrast between soluble and insoluble particles. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51(12):6802–6811. doi: 10.1021/acs.est.7b01536

18. Fatani S.H. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma. *J. Asthma* 2014; 51(6):578–584. doi: 10.3109/02770903.2014.892965

19. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053):1659–1724. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8

20. Golokhvast K.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kolosov V.P., Yankova V.I., Kondratieva E.V., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman Ju., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. doi:10.1155/2015/412173

21. Hansel N.N., Paulin L.M., Gassett A.J., Peng R.D., Alexis N., Fan V.S., Bleecker E., Bowler R., Comellas A.P., Dransfield M., Han M.K., Kim V., Krishnan J.A., Pirozzi C., Cooper C.B., Martinez F., Woodruff P. G., Breyse P.J., Barr R.G., Kaufman J.D. Design of the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD (SPIROMICS) AIR Study. *BMJ Open Resp. Res.* 2017; 4(1):e000186. doi:10.1136/bmjresp-2017-000186

22. Hamad S.H., Schauer J.J., Antkiewicz D.S., Shafer M.M., Kadhim A.Kh. ROS production and gene expression in alveolar macrophages exposed to PM_{2.5} from Baghdad, Iraq: Seasonal trends and impact of chemical composition. *Sci. Tot. Environ.* 2016; 543(Pt A):739–745. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.065

23. Helmholtz Zentrum München-German Research Center for Environmental Health. Particulate air pollution leads to increased heart attack risk. Science Daily: Rockville, USA; 2014. Available at: <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140122091617.htm>.

24. Janssen N.A.H., Yang A., Strak M., Steenhof M., Hellack B., Gerlofs-Nijland M.E., Kuhlbusch T., Kelly F., Harrison R., Brunekreef B., Hoek G., Cassee F. Oxidative potential of particulate matter collected at sites with different source characteristics. *Sci. Total Environ.* 2014; 472:572–581. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.099

25. Jean-Jacques S., Simon D., Ferdinand S., Michael R. Oxidative potential of particles in different occupational environments: a pilot study. *Ann. Occup. Hyg.* 2015; 59(7):882–894. doi: 10.1093/annhyg/mev024

26. Krall J.R., Mulholland J.A., Russell A.G., Balachandran S., Winquist A., Tolbert P. E., Waller L.A., Sarnat S.E. Associations between source-specific fine particulate matter and emergency department visits for respiratory disease in four U.S. Cities. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125(1):97–103. doi: 10.1289/EHP271

27. Larcombe A.N., Phan J.A., Kicic A., Perks K.L., Mead-Hunter R., Mullins B.J. Route of exposure alters inflammation and lung function responses to diesel exhaust. *Inhal. Toxicol.* 2014; 26(7):409–418. doi: 10.3109/08958378.2014.909910

28. Léveillard T., Ait-Ali N. Cell signaling with extracellular thioredoxin and thioredoxinlike proteins: insight into their mechanisms of action. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: ID 8475125. doi: 10.1155/2017/8475125

29. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 66:75–87. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036

30. Lu S.Y., Li Y.X., Zhang J.Q., Zhang T., Liu G.H., Huang M.Z., Li X., Ruan J.J., Kannan K., Qiu R.L. Associations between polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and oxidative stress in people living near e-waste recycling facilities in China. *Environ. Int.* 2016; 94:161–169. doi: 10.1016/j.envint.2016.05.021

31. Matsuzawa A. Thioredoxin and redox signaling: Roles of the thioredoxin system in control of cell fate. *Arch. Biochem. Biophys.* 2017; 617:101–105. doi: 10.1016/j.abb.2016.09.011

32. Moreno T., Kelly F.J., Dunster C., Oliete A., Martins V., Reche C., Minguillón M.C., Amato F., Capdevila M., Miguel E., Querol X. Oxidative potential of subway PM_{2.5}. *Atmos. Environ.* 2017; 148:230–238. doi: 10.1016/j.atmosenv.2016.10.045

33. National PEP Weighing Laboratory, US-EPA, Region 4. PM_{2.5}. Objectives and History. Available at: <https://archive.epa.gov/pesticides/region4/sesd/pm25/web/html/p2.html>

34. Netto L.E.S., Antunes F. The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and in signal transduction. *Mol. Cells* 2016; 39(1):65–71. doi: 10.14348/molcells.2016.2349

35. Palde P.B., Carroll K.S. A universal entropy-driven mechanism for thioredoxin-target recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2015; 112(26):7960–7965. doi: 10.1073/pnas.1504376112
36. Pardo M., Porat Z., Rudich A., Schauer J.J., Rudich Y. Repeated exposures to roadside particulate matter extracts suppresses pulmonary defense mechanisms, resulting in lipid and protein oxidative damage. *Environ. Pollut.* 2015; 210:227–237. doi: 10.1016/j.envpol.2015.12.009
37. Paulin L., Hansel N. Particulate air pollution and impaired lung function. *F1000Res.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-201. doi: 10.12688/f1000research.7108.1
38. Robinson D.L. Composition and oxidative potential of PM2.5 pollution and health. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(3):444–447. doi:10.21037/jtd.2017.03.92
39. Schmidt H.H., Stocker R., Vollbracht C., Paulsen G., Riley D., Daiber A., Cuadrado A. Antioxidants in translational medicine. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 23(14):1130–1143. doi: 10.1089/ars.2015.6393
40. Boukhenouna S., Wilson M.A, Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: ID 5730395. doi: 10.1155/2018/5730395
41. Schulze F., Gao X., Virzonis D., Damiani S., Schneider M.R., Kodzius R. Air quality effects on human health and approaches for its assessment through microfluidic chips. *Genes (Basel)* 2017; 8(10):E244. doi: 10.3390/genes8100244
42. Shang Y., Zhang L., Jiang Y., Li Y., Lu P. Airborne quinones induce cytotoxicity and DNA damage in human lung epithelial A549 cells: the role of reactive oxygen species. *Chemosphere* 2014; 100:42–49. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.12.079
43. Strickland M.J., Hao H., Hu X., Chang H.H., Darrow L.A., Liu Y. Pediatric emergency visits and short-term changes in PM2.5 concentrations in the U.S. state of Georgia. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(5):690–696. doi: 10.1289/ehp.1509856
44. Styszko K., Samek L., Szramowiat K., Korzeniewska A., Kubisty K., Rakoczy-Lelek R., Kistler M., Giebl A. K. Oxidative potential of PM10 and PM2.5 collected at high air pollution site related to chemical composition: Krakow case study. *Air Qual. Atmos. Health* 2017; 9(10):1–15. doi: 10.1007/s11869-017-0499-3
45. Thurston G.D., Burnett R.T., Turner M.C., Shi Y., Krewski D., Lall R., Ito K., Jerrett M., Gapstur S.M., Diver W.R., Pope C.A. Ischemic heart disease mortality and long-term exposure to source-related components of U.S. fine particle air pollution. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(6):785–794. doi: 10.1289/ehp.1509777
46. Totlandsdal A.I., Ovreivik J., Cochran R.E., Herseth J.I., Bolling A.K., Lag M., Schwarze P., Lilleaas E., Holme J.A., Kubatova A. The occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives and the proinflammatory potential of fractionated extracts of diesel exhaust and wood smoke particles. *J. Environ. Sci. Health. A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng.* 2014; 49(4):383–396. doi: 10.1080/10934529.2014.854586
47. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Nazarenko A.V., Chaika V.V., Smagin S.V., Tsatsakis A.M., Engin A.B., Karakitsios S.P., Sarigiannis D.A., Golokhvast K.S. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers. *Food Chem. Toxicol.* 2016; 87:138–147. doi:10.1016/j.fct.2015.11.023
48. Weichenthal S., Hoppin J.A., Reeves F. Obesity and the cardiovascular health effects of fine particulate air pollution. *Obesity* 2014; 22(7):1580–1589. doi: 10.1002/oby.20748
49. Weichenthal S.A., Lavigne E., Evans G.J., Godri Pollitt K.J., Burnett R.T. Fine particulate matter and emergency room visits for respiratory illness. Effect modification by oxidative potential. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(5):577–86. doi: 10.1164/rccm.201512-2434OC
50. World Health Organization. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action. 2018. Available at: <http://www.who.int/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>
51. Wu C., Jain M.R., Li Q., Oka S., Li W., Kong A.N., Nagarajan N., Sadoshima J., Simmons W.J., Li H. Identification of Novel Nuclear Targets of Human Thioredoxin 1. *Mol. Cell. Proteomics* 2014; 13(12):3507–3518. doi: 10.1074/mcp.M114.04093152
52. Wyzga R.E., Rohr A.C. Long-term particulate matter exposure: attributing health effects to individual PM components. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 2015; 65(5):523–43. doi: 10.1080/10962247.2015.1020396
53. Yang A., Wang M., Eeftens M., Beelen R., Dons E., Leseman D.L., Brunekreef B., Cassee F.R., Janssen N.A., Hoek G. Spatial variations and land use regression modeling of the oxidative potential of fine particles. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123(11):1187–1192. doi: 10.1289/ehp.1408916
54. Ye Z.W., Zhang J., Townsend D.M., Tew K.D. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochim. Biophys. Acta* 2015; 1850(8):1607–1621. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.11.010
55. Zheng X.Y., Ding H., Jiang L.N., Chen S.W., Zheng J.P., Qiu M., Zhou Y.X., Chen Q., Guan W.J. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(9):e0138146. doi: 10.1371/journal.pone.0138146
56. Zinellu E., Zinellu A., Giuseppe F.A., Carru C., Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic ob-

structive pulmonary disease: a systematic review. *Resp. Res.* 2016; 17(1):150. doi: 10.1186/s12931-016-0471-z

57. Øvrevik J., Refsnes M., Låg M., Holme J.A., Schwarze P.E. Activation of proinflammatory responses in cells of the airway mucosa by particulate matter: oxidant- and non-oxidant-mediated triggering mechanisms. *Biomolecules* 2015; 5(3):1399–1440. doi: 10.3390/biom5031399

Информация об авторах:

Людмила Сергеевна Барскова, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tash30@mail.ru

Author information:

Lyudmila S. Barskova, Junior Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: pretty_people_2016@mail.ru

Tatyana I. Vitkina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: tash30@mail.ru

Поступила 03.04.2019

Принята к печати 08.07.2019

Received April 03, 2019

Accepted July 08, 2019

УДК577.171.6:577.175.64:618.36:618.24

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-125-133

РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ 2

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Статья представляет собой обзор литературы, состоящий из двух частей, в котором собраны современные данные о рецепторах эстрогенов. В первой части сообщения были описаны виды рецепторов, механизмы их действия и регуляция. Настоящая часть обзора литературы посвящается роли рецепторов эстрогенов во время беременности. Особое внимание уделено их значению в процессе трансформации эндометрия в период гестации. Рассмотрена роль рецепторов в обеспечении кровотока матки. Показано, каким образом рецепторы эстрогенов способствуют началу родовой деятельности. Зафиксированы доказательства локализации рецепторов в различных областях репродуктивного тракта, представлены гипотезы предполагаемой роли разных видов рецепторов эстрогенов в плаценте. Анализ данных литературы, касающихся состояния рецепторов при различных осложнениях беременности, позволил сделать вывод о недостаточной изученности этого вопроса.

Ключевые слова: эстроген, рецептор эстрогена, беременность, плацента, матка.

ESTROGEN RECEPTORS (REVIEW). PART 2

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. The article is a two-part review of the literature in which modern data on the receptors of estrogens are analyzed. The first part of the review describes the types of estrogen receptors, their mechanisms of action and regulation. This part of the literature review focuses on the role of estrogen receptors during pregnancy. Particular attention is paid to the significance of estrogen receptors in the process of endometrial transformation during gestation. The role of receptors in ensuring the blood flow of the uterus is viewed. It is shown how estrogen receptors contribute to the labor. The evidence of receptor localization in different areas of the reproductive tract is recorded, hypotheses of the supposed role of different types of estrogen receptors in the placenta are presented. Analysis of literature data on the receptors in various complications of pregnancy allowed to conclude that this issue needs further study.

Key words: estrogen, estrogen receptor, pregnancy, placenta, uterus.

Эстрогены играют важную роль во время беременности, в том числе в трансформации эндометрия для имплантации зародыша. Связываясь со своими специфическими ядерными рецепторами, они контролируют процессы пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия путем строгой регуляции экспрессии определенных генов, связанных с обеспечением восприимчивости матки. Лишенная рецепторов эстрогенов (РЭ) матка не может имплантировать эмбрионы. Причем для нормального развития беременности необходимы

как ядерные, так и мембраносвязанные рецепторы [14].

Эндометрий и рецепторы эстрогенов

Анализ локализации РЭ в эндометрии человека показал, что концентрация рецепторов растет в направлении от функционального к базальному слою. Это соответствует установлению максимальной рецептивности матки, необходимой для имплантации. Существуют исследования по распределению РЭ по подтипам, в результате которых было обнаружено, что

Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Для цитирования:

Довжикова И.В., Андреевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 2 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.125–133. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-125-133

For citation:

Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.V. Estrogen receptors (review). Part 2. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:125–133 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-125-133

наивысший уровень экспрессии РЭβ обнаруживался в эпителиальных клетках эндометрия в первую фазу менструального цикла. В стенках сосудов эндометрия и периваскулярных клетках стромы экспрессируется РЭα и β [16]. В клетках железистого эпителия выявлено присутствие РЭα и β.

Для понимания рецептор-опосредованных эффектов эстрогена в репродукции были разработаны модели с «нокаутом» РЭ у мышей. Исследования с использованием нокаутных по РЭα и РЭβ животных показали, что РЭα необходимы для восприимчивости эндометрия. Удаление РЭα в эпителиальных клетках матки приводило к невозможности имплантации эмбрионов, и, следовательно, к бесплодию [27]. Сформировано мнение, что экспрессия РЭβ ассоциирована с секреторной функцией, в то время как экспрессия РЭα связана с процессами пролиферации клеток. Оба подтипа рецепторов принимают участие в процессах децидуализации, необходимых для имплантации [25, 31]. РЭβ участвуют в процессе «созревания» шейки матки в течение беременности [31].

Совокупность многих исследований предполагает, что именно специфическая регуляция экспрессии гена РЭ определяет окно имплантации [21]. Анализ окна имплантации показал, что влияние эстрогена на эндометрий строго регулируется [21, 22]. W.G.Ma et al. [18] продемонстрировали, что низкие уровни эстрогенов имеют тенденцию поддерживать восприимчивость матки, а более высокие концентрации закрывают это временное окно. Точный механизм данного явления пока не установлен.

Хорошо известно, что эстрогены играют ключевую роль в преобразовании эндометрия матки на ранних сроках гестации. Функционируя через свои рецепторы, они управляют волнами пролиферации, дифференцировки и ремоделирования клеток маточной ткани, чтобы подготовить ее к имплантации эмбриона и становлению беременности [22]. Так, например, у экспериментальных животных в течение первых двух дней беременности преовуляторный эстроген стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия [15, 27]. После образования желтого тела эстроген дополнительно усиливает пролиферацию стромальных клеток, стимулированную прогестероном. Вторая доимплантационная волна гормона прекращает пролиферацию эпителиальных клеток и позволяет вершиться дифференцировке. Во время ремоделирования эпителия матки эпителиальные клетки теряют полярность из-за подавления межклеточных молекул адгезии [17, 30]. В них ингибируется гликопротеин муцин 1 (MUC1) и развиваются выпячивания вдоль апикальной поверхности. Проницаемость эндометриальных капилляров повышается в месте прикрепления бластоцисты и при последующей децидуализации стромальных клеток [27].

РЭα и РЭβ вовлечены в процесс превращения клеток эндометрия в уникальную секреторную ткань, из-

вестную как децидуальная оболочка, которая контролирует эмбриональный рост и выживание [25, 31]. На сегодняшний день наиболее изучено участие подтипа РЭα. S.Pawar et al. [25] показали, что РЭα контролируют децидуализацию матки с помощью паракринного механизма посредством эпителиально-стромального перекрестного взаимодействия во время ранней имплантации. Проведенная в эксперименте на животных делеция гена рецептора, как в эпителиальном, так и в стромальном отделах матки приводила к полной блокаде дифференцировки клеток эндометрия в децидуальную оболочку. Нижестоящим медиатором эффектов эпителиального РЭ в регуляции стромального децидуального ответа, по мнению авторов, является фактор LIF (Leukemia Inhibitory Factor). В свою очередь LIF контролирует экспрессию ключевого фактора для имплантации – ИНН (Indian Hedgehog Homolog) в эпителии через ERK1/2-зависимый путь, а также активируя транскрипционный фактор STAT3. Последний регулирует экспрессию генов, участвующих в ремоделировании эпителиального соединительного комплекса [25].

Для успешной имплантации РЭα индуцирует группу стромальных паракринных факторов, например, таких как, семейство FGF и IGF-1. Факторы роста, активируя сигнальные каскады PI3K/AKT и ERK1/2, стимулируют пролиферацию эпителия эндометрия через фосфорилирование и инактивацию различных ферментов (например, таких как гликогенсинтаза-киназа 3β) [27]. РЭβ, вероятно, контролирует экспрессию рецептора эпидермального фактора роста в матке [23].

В самом начале беременности биологический эффект эстрогенов, опосредуемый собственными рецепторами, может быть связан с сигнальным путём Wnt, который представляет собой семейство генов, кодирующих большую группу гликопротеинов, играющих значительную роль в эмбриональном развитии [27].

В этот же период существенное значение в регуляции эстроген-зависимой РЭα-опосредованной транскрипции генов имеет белок Bir (также известный как grt78). Он является шапероном – членом семейства белков теплового шока HSP70. Функциональная активация РЭα через Bir имеет большое значение для регулируемого роста и дифференцировки посредством передачи сигналов эстрогена в матке [27].

Существуют данные о прямом взаимодействии небольшого ядрышкового рибонуклеопротеина – Sik-SP с РЭα для обеспечения РЭα-зависимой регуляции генов в матке в самом начале беременности. Таким образом, координируются необходимые тканевые ответы для ее соответствующего роста под руководством эстрогенов [27].

Совсем недавно было обнаружено, что в эндометрии РЭ действуют через белки семейства RAS (а конкретно через белок RASD1), принадлежащие к классу малых ГДФ/ГТФ-связывающих гуанинтрифосфатаз. RASD1 способствует успешной имплантации, дей-

ствуя как сигнальный фактор соответствующих изменений в матке (таких как специфичный рост и дифференцировка клеток). И наоборот, снижение уровня RASD1 в эндометрии, наблюдаемое в ответ на уменьшение действия эстрогенов, приводит к нарушению регуляции необходимых клеточных процессов в матке, и, как следствие к срыву процесса имплантации. Передача сигнала с РЭ происходит следующим образом, сначала PI3K, связанная с РЭ, активируется посредством фосфорилирования протеинкиназы C. Последняя индуцирует фосфорилирование и рекрутирование RAS в комплексе РЭ/Src/PI3K с последующей стимуляцией RAS, что приводит к активации сигнального пути, включающего RAF [10, 11].

Сосуды и рецепторы эстрогенов

Исследования *in vivo* показали, что белки РЭ α и РЭ β экспрессируются в артериальном эндотелии репродуктивной системы, в том числе и в эндотелии эндометрия. Тем не менее существует мнение, что пролиферация эндотелиальных клеток, ангиогенная активность и сосудистая проницаемость в матке строго опосредованы главным образом РЭ β [16, 24, 31].

Во время беременности кровотоки матки увеличиваются в 50 раз, чтобы обеспечить достаточное количество питательных веществ и кислорода для роста и функционирования плаценты и плода. Недостаточное кровоснабжение при патологической беременности связано с внутриутробной задержкой роста плода и более высокой пренатальной и неонатальной заболеваемостью и даже смертностью. Фундаментальную роль в увеличении маточного кровотока при беременности играют эстрогены. Они регулируют продукцию мощного вазодилатора – NO посредством увеличения экспрессии и активности фермента NO-синтазы. Кроме этого, участвуют в краткосрочной и долгосрочной адаптации эндотелия во время гестации, для этого существуют механизмы, которые стимулируют связанные с эстрогеном различные процессы ангиогенеза. Как сосудорасширяющие, так и ангиогенные эффекты стимулируются РЭ-опосредованными процессами, что было доказано в экспериментах на животных [24].

Классические геномные эффекты РЭ в сосудистой системе матки включают: 1) поддержание вазодилатации посредством усиления активности ключевого фермента (такого, как eNO-синтаза); 2) стимулирование ангиогенеза путем усиления пролиферации, миграции клеток и образования капиллярных трубок, а также выработки фактора адгезии в эндотелиоцитах 3) ремоделирование кровеносных сосудов пропорционально маточно-плацентарному росту. Быстрым негеномным действием как РЭ α , так и РЭ β , расположенных на мембране, опосредуется индуцирование мультисайтного фосфорилирования eNO-синтазы, способствующее продукции оксида азота. Авторы исследования полагают, что негеномные механизмы передачи сигналов РЭ α и РЭ β используются для быстрого активирования

клеточных функциональных возможностей, необходимых для острой динамической вазодилатации, тогда как геномная передача сигналов может опосредовать долгосрочное клеточное программирование для хронической адаптации, необходимой для поддержания эстроген-индуцированного увеличения маточного кровотока во время беременности [24]. В совокупности эти функции являются неотъемлемыми компонентами парадигмы ангиогенеза.

Увеличение уровня эстрогенов приводит к измененной экспрессии многочисленных генов и белков, связанных с балансом вазодилатации и вазоконстрикции, регулирующих тонус сосудов.

Миометрий и рецепторы эстрогенов

Эстрогены способствуют началу родовой деятельности, стимулируя различные биохимические и физические изменения в клетках миометрия, увеличивающие сократимость и возбудимость тканей матки. Многочисленные исследования показали, что данные гормоны повышают экспрессию генов в клетках миометрия, кодирующих белки щелевого контакта, рецепторы гормонов, такие как окситоцин и простагландин F $_{2\alpha}$ и ферменты, включая простагландин-эндопероксидсинтазу-2. Например, при изучении сокращения матки, связанного со стимуляцией экспрессии гена, кодирующего рецептор окситоцина, было установлено, что действие эстрогенов в миометрии человека во время беременности может быть опосредовано передачей внутриядерного сигнала через РЭ α посредством активации пути, состоящего из ERK 1/2 и митоген-активируемой протеинкиназы [34].

Экспрессия мРНК РЭ α и GPER1 подтверждена в миометрии женщин во время беременности практически всеми исследователями, которые занимались изучением данного вопроса. Оценка экспрессии мРНК РЭ β дала достаточно разные результаты. По одним данным она практически не была выражена [32, 34], по другим, обнаруживалась в малых количествах [3], еще одна группа исследователей выявляла существенный переход от экспрессии РЭ α к экспрессии РЭ β в миометрии в период гестации, который, по их мнению, необходим для поддержания беременности [35]. Возможно, разноречивость данных можно объяснить тем, что в разные гестационные сроки экспрессия РЭ β выражается по-разному.

Интересные результаты были получены коллективом ученых, которые выявили, что эстрогены через РЭ β могут ингибировать активность белка-активатора AP-1 в миометрии и, таким образом, блокировать индукцию различных генов, связанных с инициацией родовой деятельности. Поэтому был сделан вывод, что потеря миометриальной экспрессии РЭ β будет приводить к началу родовой деятельности [35]. Факт наступления родов после исчезновения экспрессии РЭ β был подтвержден и другими исследователями [13].

В миометрии во время беременности хорошо опре-

деляются мРЭ. Тем не менее, их роль окончательно не установлена. На основании опытов с животными обнаружено, что GPER опосредует деполяризацию и сокращение гладкомышечных клеток матки [4]. Однако исследование миометриальных артерий человека дало неоднозначные результаты. J.J.Cogogan et al. [7] показали независимость индуцированной эстрадиолом вазорелаксации от активации GPER. Другие исследователи установили вероятность участия данного рецептора плазматической мембраны в физиологии миометрия человека во время беременности. Ряд авторов идентифицирует его как потенциальную мишень для изменения активности матки в период гестации через фосфорилирование MAPкиназы и небольшого белка теплового шока 27, модифицирующего актин [19].

Примечательно, что в миометрии «быстрые» эффекты, вызванные GPER, противоположны эффектам, вызванным РЭа. Данный вывод был сделан при изучении ингибирования кальциевой проводимости через каналы L-типа клеточной мембраны. Как оказалось, через РЭа происходит ингибирование L- и T-кальциевых каналов в миометрии [3, 32]. В целом можно отметить, что данные литературы о регуляции кальциевых каналов L-типа с помощью РЭ носят противоречивый характер. Тем не менее, существует мнение, объясняющее разницу тканеспецифичностью действия эстрогенов через рецепторы [3, 9]. Так, например, эстрогены модулируют тонус маточных и плацентарных артерий во время беременности по-разному [7].

Рецепторы эстрогенов в плаценте

Эксперименты на животных показали, что, несмотря на то, что белок РЭа экспрессируется в бластоцисте, его отсутствие не влияет на развитие или имплантацию эмбрионов. H.Matsumoto [21] был сделан вывод, что экспрессия РЭа в бластоцистах в течение этого периода не нужна, а избыточное выражение РЭа приводит даже к негативным последствиям. Он же обнаружил, что при имплантации бластоцисты (в течение периода периимплантации) происходит подавление РЭа. Деградация экспрессии РЭа в активированных бластоцистах регулируется с помощью убиквитин-протеасомного пути [21].

Долгое время локализация РЭ в плаценте человека оставалась неясной, что впоследствии было объяснено недостатками используемых методик. В начале 2000-х годов экспрессия белка РЭ в данном органе была продемонстрирована. По данным J.Fujimoto et al. [8] содержание РЭ α и β увеличивалось с начала гестации до второго триместра, а затем происходило его уменьшение вплоть до окончания беременности. Наличие РЭ в плаценте ранних сроков позволило M.Maliqueo et al. [20] прийти к выводу о регуляции эстрогенами инвазивной способности трофобласта в гипоксической среде в начале беременности.

Белок РЭа сначала был обнаружен в цитотрофобласте ворсин хориона, сосудистых перидитах и амниотических фибробластах. Позднее локализация РЭа была выявлена и в других клетках плаценты [26]. По мнению A.Bukovsky et al. [6] большое количество эстрогенов, синтезируемых в период беременности, которые реализуют свое действие через РЭа, играет свою роль в стимуляции терминальной дифференцировки мононуклеарных клеток трофобласта в синцитиотрофобласт, а также в стимулировании функции плаценты.

Обнаружение рецепторов в перидитах и фибробластах свидетельствует как об усилении пролиферации фибробластов, так и об ингибировании миграции клеток сосудов эстрогенами. Связывание эстрогенов с фибробластами также стимулирует их взаимодействие с эпителиальными клетками с последующим ускорением созревания последних [6].

РЭ β обнаружен в синцитиотрофобласте хорионического ворсинок, в эндотелиальных клетках, амниотических эпителиальных клетках и фибробластах, вневорсинчатом трофобласте и децидуальных клетках [5, 26]. Поскольку трофобласт является основным источником плацентарных гормонов, экспрессия РЭ β клетками трофобласта может быть вовлечена в стимуляцию гормональной продукции плаценты эстрогенами.

Данные, полученные при исследовании плаценты, показывают, что при дифференциации трофобластов РЭа ассоциируется с менее, а РЭ β – с более дифференцированным состоянием клеточного слоя [5]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эстрогены, действующие через РЭа, принимают активное участие в процессе дифференцировки цитотрофобласта в синцитиальные структуры.

Последовательность наблюдений позволила этим же авторам прийти к выводу о возможности взаимодополняющих и последовательных эффектов РЭа и РЭ β , поскольку РЭа, по-видимому, необходим для базового развития чувствительных к эстрогену тканей, а РЭ β – для их функционального созревания, что указывает на уникальную роль гормон-связывающего домена РЭ β в регуляции функции плаценты. Данный вывод подтверждался еще и тем, что терминальное старение и дегенерация чувствительных к эстрогену клеток сопровождалась прогрессирующей потерей экспрессии РЭ β [5].

Экспрессия мРНК РЭа и РЭ β в плацентарных артериях человека наблюдалась в меньшей степени, чем в артериях миометрия. Это подчеркивает различную модуляцию тонуса матки и плацентарных артерий эстрогенами. Данное обстоятельство, по мнению авторов исследования, свидетельствует о тканеспецифичном регулировании маточно-плацентарного кровотока. Дискретная регуляция тонуса сосудов в кровотоке матки и плаценты человека является ключевым фактором, определяющим адекватность маточно-плацентарного кровообращения, способствующего успешному

поддержанию и сохранению беременности [7].

В плаценте хорошо определяются мембраносвязанные рецепторы. По некоторым данным, имеется даже избыток рецепторов GPER. Однако их роль в данном провизорном органе до настоящего времени полностью не определена [7, 29, 36].

Относительно мало работ, касающихся регуляции активности рецепторов в плаценте. В исследовании S.C.Kim et al. [12] выявлено, что активность РЭ преимущественно в синцитиотрофобласте контролируется с помощью их коактиваторов – семейства SRC, включая SRC1, SRC2 и SRC3.

Рецепторы эстрогенов при осложнениях беременности

По некоторым данным в плацентах, полученных при преждевременных родах, обусловленных гестационной артериальной гипертензией, экспрессия РЭа была выше по сравнению с плацентами от женщин, родивших в срок при физиологическом течении беременности [26]. По мнению авторов, поскольку эстроген-рецепторные эффекты управляют процессом ангиогенеза, то изменение содержания РЭ по сравнению с нормальной беременностью может указывать на нарушение активности синтеза гормонов или их транспорта в плаценту, что, в свою очередь, могло явиться причиной развития гипертензии. В плацентах, полученных от беременных с преэклампсией, также отмечено значительное повышение экспрессии РЭа/РЭβ [28] по сравнению с плацентами от женщин с нормальной беременностью.

Российские исследователи выявили повышение экспрессии РЭ в железах эндометрия и децидуальной ткани при замершей беременности ранних сроков [1]. По их мнению, высокий процент повышения экспрессии РЭ обусловлен нарушенным гормональным статусом женщины и обратным развитием гравидарного

эндометрия в связи с прекращением прогрессирования беременности.

Получены результаты, свидетельствующие о связи снижения экспрессии белков РЭβ в клетках трофобласта плаценты и синдромом задержки внутриутробного развития плода [28]. Авторы данного исследования предполагают, что выявленные факты являются следствием изменения РЭ-зависимой дифференцировки трофобласта при патологической беременности.

Считается, что эстрогены стимулируют рост, как во внутриутробном, так и в постнатальном периодах посредством активации эстромединов (группы эстроген-индуцированных факторов роста), действие которых опосредовано РЭ. Кроме этого, эстромедины активируют паракринные факторы роста, а именно IGF-1, дополнительно способствующие росту. Шведские исследователи установили, что более низкие уровни РЭа и РЭβ (наряду с рецепторами прогестерона) в плаценте являются факторами, способствующими развитию осложнений беременности в виде задержки внутриутробного роста и развития плода [2]. Изменения уровней рецепторов стероидных гормонов при задержке роста и преэклампсии позволяют предположить их роль в патогенезе этих клинических проблем.

Значительное уменьшение экспрессии РЭа обнаружено и в плацентах с нарушением развития [6].

Имеются лишь единичные публикации, посвященные содержанию РЭ и развитию инфекционного процесса. Так, например, обнаружены свидетельства того, что реактивация вируса простого герпеса, стимулируемая 17-β эстрадиолом, зависит от РЭ [33].

Таким образом, несмотря на то, что изучение РЭ значительно продвинулось с момента их обнаружения Э.В.Дженсеном в 1958 году, состояние РЭ при различных осложнениях беременности исследовано недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Траль Т.Г., Толибова Г. Х., Сердюков С. В., Полякова В.О. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т.62, №3. С.83–87.
2. Akram S.K., Sahlin L., Ostlund E., Hagenäs L., Fried G., Söder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population // Horm. Res. Paediatr. 2011. Vol.75, №2. P.131–137. doi: 10.1159/000320466
3. Banciu A., Banciu D.D., Mustaciosu C.C., Radu M., Cretoiu D., Xiao J., Cretoiu S.M., Suciu N., Radu B.M. Beta-estradiol regulates voltage-gated calcium channels and estrogen receptors in telocytes from human myometrium // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol.19, №5. P.E1413. doi: 10.3390/ijms19051413
4. Barton M., Filardo E.J., Lolait S.J., Thomas P., Maggiolini M., Prossnitz E.R. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: Historical and personal perspectives // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2018. Vol.176. P.4–15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.021
5. Bukovsky A., Caudle M.R., Cekanova M., Fernando R.I., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant-comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells // Reprod. Biol. Endocrinol. 2003. Vol.1. P.36. doi: 10.1186/1477-7827-1-36
6. Bukovsky A., Cekanova M., Caudle M.R., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol // Reprod. Biol. Endocrinol. 2003. Vol.1, P.13. doi: 10.1186/1477-7827-1-13

7. Corcoran J.J., Nicholson C., Sweeney M., Charnock J.C., Robson S.C., Westwood M., Taggart M.J. Human uterine and placental arteries exhibit tissue-specific acute responses to 17 β -estradiol and estrogen-receptor-specific agonists // *Mol. Hum. Reprod.* 2014. Vol.20, №5. P.433–441. doi: 10.1093/molehr/gat095
8. Fujimoto J., Nakagawa Y., Toyoki H., Sakaguchi H., Sato E., Tamaya T. Estrogen-related receptor in reproductive organs // *Reprod. Med. Biol.* 2005. Vol.4, №2. P.129–131. doi: 10.1111/j.1447-0578.2005.00100.x
9. Grazul-Bilska A.T., Bairagi S., Kraisoorn A., Dorsam S.T., Reyaz A., Navanukraw C., Borowicz P.P., Reynolds L.P. Placental development during early pregnancy in sheep: nuclear estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the utero-placental compartments // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2019. Vol.66. P.27–34. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.09.002
10. Hewitt S.C., Korach K.S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium // *Endocr. Rev.* 2018. Vol.39, №5. P.664–675. doi: 10.1210/er.2018-00087
11. Hong K., Choi Y. Role of estrogen and RAS signaling in repeated implantation failure // *BMB Rep.* 2018. Vol.51, №5. P.225–229.
12. Kim S.C., Park M.N., Lee Y.J., Joo J.K., An B.S. Interaction of steroid receptor coactivators and estrogen receptors in the human placenta // *J. Mol. Endocrinol.* 2016. Vol. 56, №3. P.239–247. doi: 10.1530/JME-15-0248
13. Koehler K.F., Helguero L. A., Haldosén L.A., Warner M., Gustafsson J.A. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta // *Endocr. Rev.* 2005. Vol.26, №3. P.465–478. doi: 10.1210/er.2004-0027
14. Korach K.S., Hewitt S.C., Hamilton K.J., Li Y., Ramsey J. T., Garcia M., Mathura E., Arao Y. Physiological and pathological roles of estrogen receptor: celebrating the 60th anniversary of the discovery of ER // *Estrogen receptor and breast cancer* / X.Zhang (ed.). Springer International Publishing, 2019. P.15–47. doi: 10.1007/978-3-319-99350-8_2
15. Kumar R., Yadav A., Pakrasi P.L. Expression of ER- α and ER- β during peri-implantation period in uterus is essential for implantation and decidualization in golden hamster // *Life Sci.* 2017. Vol.170. P.115–122. doi: 10.1016/j.lfs.2016.12.002
16. Lecce G., Meduri G., Ancelin M., Bergeron C., Perrot-Appianat M. Presence of estrogen receptor in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol.86, №3. P.1379–1386. doi: 10.1210/jcem.86.3.7322
17. Li Y., Sun X., Dey S.K. Entosis allows timely elimination of the luminal epithelial barrier for embryo implantation // *Cell Rep.* 2015. Vol.11, №3. P.358–365. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.035
18. Ma W.G., Song H., Das S.K., Paria B.C., Dey S.K. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol.100, №5. P.2963–2968. doi: 10.1073/pnas.0530162100
19. Maiti K., Paul J.W., Read M., Chan E.C., Riley S.C., Nahar P., Smith R. G-1-activated membrane estrogen receptors mediate increased contractility of the human myometrium // *Endocrinology.* 2011. Vol.152, №6. P.2448–2455. doi: 10.1210/en.2010-0979
20. Maliqueo M., Echiburú B., Crisosto N. Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: implications for obstetrics and neonatal outcomes // *Front. Physiol.* 2016. Vol.7. P.152. doi: 10.3389/fphys.2016.00152
21. Matsumoto H. Molecular and cellular events during blastocyst implantation in the receptive uterus: clues from mouse models // *J. Reprod. Dev.* 2017. Vol.63, №5. P.445–454. doi: 10.1262/jrd.2017-047
22. Namiki T., Ito J., Kashiwazaki N. Molecular mechanisms of embryonic implantation in mammals: Lessons from the gene manipulation of mice // *Reprod. Med. Biol.* 2018. Vol.17, №4. P.331–342. doi: 10.1002/rmb2.12103
23. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation // *Histol. Histopathol.* 2010. Vol.25, №9. P.1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215
24. Pastore M.B., Jobe S.O., Ramadoss J., Magness R.R. Estrogen receptor- α and estrogen receptor- β in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow // *Semin. Reprod. Med.* 2012. Vol.30, №1. P.46–61. doi: 10.1055/s-0031-1299597
25. Pawar S., Laws M.J., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Uterine epithelial estrogen receptor-alpha controls decidualization via a paracrine mechanism // *Mol. Endocrinol.* 2015. Vol.29, №9. P.1362–1374. doi: 10.1210/me.2015-1142
26. Plewka A., Plewka D., Nowaczyk G. Expression of estrogen receptors in placentas originating from premature deliveries induced by arterial hypertension // *Recent advances in research on the human placenta* / Ed. J.Zheng. InTech, 2012. P.165–178. doi: 10.5772/32336. URL: <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-research-on-the-human-placenta/expression-of-estrogen-receptors-in-placentas-originating-from-premature-deliveries-induced-by-arter>
27. Robertshaw I., Bian F., Das S.K. Mechanisms of uterine estrogen signaling during early pregnancy in mice: an update // *J. Mol. Endocrinol.* 2016. Vol.56. №3. P.127–138. doi: 10.1530/JME-15-0300
28. Schiessl B., Mylonas I., Hantschmann P., Kuhn C., Schulze S., Kunze S., Friese K., Jeschke U. Expression of endothelial NO synthase, inducible NO synthase, and estrogen receptors alpha and beta in placental tissue of normal, preeclamptic, and intrauterine growth-restricted pregnancies // *J. Histochem. Cytochem.* 2005. Vol.53, №12. P.1441–1449. doi: 10.1369/jhc.4A6480.2005
29. Sharma G., Mauvais-Jarvis F., Prossnitz ER. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic reg-

ulation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol.176. P.31–37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.02.012

30. Sun X., Park C.B., Deng W., Potter S.S., Dey S.K. Uterine inactivation of muscle segment homeobox (Msx) genes alters epithelial cell junction proteins during embryo implantation // *FASEB J.* 2016. Vol.30, №4. P.1425–1435. doi: 10.1096/fj.15-282798

31. Taylor A.H., Fox K.R. Effectiveness of a primary care exercise referral intervention for changing physical self-perceptions over 9 months // *Health Psychol.* 2005. Vol.24, №1. P. 11–21. doi: 10.1037/0278-6133.24.1.11

32. Tica O.S., Comanescu A., Bogdan M., Alexandru D.O., Tica A.A., Ciurea T. The estrogen-induced effects on myometrium are the result of activation of two different receptor types: GPER and ER α // *Curr. Health Sci. J.* 2015. Vol.41, №3. P.209–212. doi: 10.12865/CHSJ.41.03.03

33. Vicetti Miguel R.D., Sheridan B.S., Harvey S.A., Schreiner R.S., Hendricks R.L., Cherpes T.L. 17-beta estradiol promotion of herpes simplex virus type 1 reactivation is estrogen receptor dependent // *J. Virol.* 2010. Vol.84, №1. P.565–572. doi: 10.1128/JVI.01374-09

34. Welsh T., Johnson M., Yi L., Tan H., Rahman R., Merlino A., Zakar T., Mesiano S. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ER α activates ERK1/2 signaling in term myometrium // *J. Endocrinol.* 2012. Vol.212, №2. P.227–238. doi: 10.1530/JOE-11-0358

35. Wu J.J., Geimonen E., Andersen J. Increased expression of estrogen receptor beta in human uterine smooth muscle at term // *Eur. J. Endocrinol.* 2000. Vol.142, №1. P. 92–99.

36. Zimmerman M.A., Budish R.A., Kashyap S., Lindsey S.H. GPER-novel membrane oestrogen receptor // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2016. Vol.130, №12. P.1005–1016. doi: 10.1042/CS20160114

REFERENCES

1. Tral T.G., Tolibova G.Ch., Serdiukov S.V., Polyakova V.O. Morpho-functional evaluation of the causes of stillborn pregnancy in the first trimester. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2013; 62(3):83–87 (in Russian).

2. Akram S.K., Sahlin L., Ostlund E., Hagenäs L., Fried G., Söder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population. *Horm. Res. Paediatr.* 2011; 75(2):131–137. doi: 10.1159/000320466

3. Banciu A., Banciu D.D., Mustaciosu C.C., Radu M., Cretoiu D., Xiao J., Cretoiu S.M., Suciu N., Radu B.M. Beta-estradiol regulates voltage-gated calcium channels and estrogen receptors in telocytes from human myometrium. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(5):E1413. doi: 10.3390/ijms19051413

4. Barton M., Filardo E.J., Lolait S.J., Thomas P., Maggiolini M., Prossnitz E.R. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: Historical and personal perspectives. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 176:4–15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.021

5. Bukovsky A., Caudle M.R., Cekanova M., Fernando R.I., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant--comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1:36. doi: 10.1186/1477-7827-1-36

6. Bukovsky A., Cekanova M., Caudle M.R., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1:13. doi: 10.1186/1477-7827-1-13

7. Corcoran J.J., Nicholson C., Sweeney M., Charnock J.C., Robson S.C., Westwood M., Taggart M.J. Human uterine and placental arteries exhibit tissue-specific acute responses to 17 β -estradiol and estrogen-receptor-specific agonists. *Mol. Hum. Reprod.* 2014; 20(5):433–441. doi: 10.1093/molehr/gat095

8. Fujimoto J., Nakagawa Y., Toyoki H., Sakaguchi H., Sato E., Tamaya T. Estrogen-related receptor in reproductive organs. *Reprod. Med. Biol.* 2005; 4(2):129–131. doi: 10.1111/j.1447-0578.2005.00100.x

9. Grazul-Bilska A.T., Bairagi S., Kraisoon A., Dorsam S.T., Reyaz A., Navanukraw C., Borowicz P.P., Reynolds L.P. Placental development during early pregnancy in sheep: nuclear estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the utero-placental compartments. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2019; 66:27–34. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.09.002

10. Hewitt S.C., Korach K.S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium. *Endocr. Rev.* 2018. 39(5):664–675. doi: 10.1210/er.2018-00087

11. Hong K., Choi Y. Role of estrogen and RAS signaling in repeated implantation failure. *BMB Rep.* 2018; 51(5):225–229.

12. Kim S.C., Park M.N., Lee Y.J., Joo J.K., An B.S. Interaction of steroid receptor coactivators and estrogen receptors in the human placenta. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 56(3):239–247. doi: 10.1530/JME-15-0248

13. Koehler K.F., Helguero L. A., Haldosén L.A., Warner M., Gustafsson J.A. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr. Rev.* 2005; 26(3):465–478. doi: 10.1210/er.2004-0027

14. Korach K.S., Hewitt S.C., Hamilton K.J., Li Y., Ramsey J. T., Garcia M., Mathura E., Arao Y. Physiological and pathological roles of estrogen receptor: celebrating the 60th anniversary of the discovery of ER. In: Zhang X., editor. Es-

- trogen receptor and breast cancer. Springer International Publishing; 2019:15–47. doi: 10.1007/978-3-319-99350-8_2
15. Kumar R., Yadav A., Pakrasi P.L. Expression of ER- α and ER- β during peri-implantation period in uterus is essential for implantation and decidualization in golden hamster. *Life Sci.* 2017; 170:115–122. doi: 10.1016/j.lfs.2016.12.002
16. Lecce G., Meduri G., Ancelin M., Bergeron C., Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(3):1379–1386. doi: 10.1210/jcem.86.3.7322
17. Li Y., Sun X., Dey S.K. Entosis allows timely elimination of the luminal epithelial barrier for embryo implantation. *Cell Rep.* 2015; 11(3):358–365. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.035
18. Ma W.G., Song H., Das S.K., Paria B.C., Dey S.K. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(5):2963–2968. doi: 10.1073/pnas.0530162100
19. Maiti K., Paul J.W., Read M., Chan E.C., Riley S.C., Nahar P., Smith R. G-1-activated membrane estrogen receptors mediate increased contractility of the human myometrium. *Endocrinology* 2011; 152(6):2448–2455. doi: 10.1210/en.2010-0979
20. Maliqueo M., Echiburú B., Crisosto N. Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: implications for obstetrics and neonatal outcomes. *Front. Physiol.* 2016; 7:152. doi: 10.3389/fphys.2016.00152
21. Matsumoto H. Molecular and cellular events during blastocyst implantation in the receptive uterus: clues from mouse models. *J. Reprod. Dev.* 2017; 63(5):445–454. doi: 10.1262/jrd.2017-047
22. Namiki T., Ito J., Kashiwazaki N. Molecular mechanisms of embryonic implantation in mammals: Lessons from the gene manipulation of mice. *Reprod. Med. Biol.* 2018; 17(4):331–342. doi: 10.1002/rmb2.12103
23. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol. Histopathol.* 2010; 25(9):1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215
24. Pastore M.B., Jobe S.O., Ramadoss J., Magness R.R. Estrogen receptor- α and estrogen receptor- β in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow. *Semin. Reprod. Med.* 2012; 30(1):46–61. doi: 10.1055/s-0031-1299597
25. Pawar S., Laws M.J., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Uterine epithelial estrogen receptor- α controls decidualization via a paracrine mechanism. *Mol. Endocrinol.* 2015; 29(9):1362–1374. doi: 10.1210/me.2015-1142
26. Plewka A., Plewka D., Nowaczyk G. Expression of estrogen receptors in placentas originating from premature deliveries induced by arterial hypertension. In: Zheng J., editor. Recent advances in research on the human placenta. InTech; 2012: 165–178. doi: 10.5772/32336. Available at: <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-research-on-the-human-placenta/expression-of-estrogen-receptors-in-placentas-originating-from-premature-deliveries-induced-by-arter>
27. Robertshaw I., Bian F., Das S.K. Mechanisms of uterine estrogen signaling during early pregnancy in mice: an update. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 56(3):R127–138. doi: 10.1530/JME-15-0300
28. Schiessl B., Mylonas I., Hantschmann P., Kuhn C., Schulze S., Kunze S., Friese K., Jeschke U. Expression of endothelial NO synthase, inducible NO synthase, and estrogen receptors α and β in placental tissue of normal, preeclamptic, and intrauterine growth-restricted pregnancies. *J. Histochem. Cytochem.* 2005; 53(12):1441–1449. doi: 10.1369/jhc.4A6480.2005
29. Sharma G., Mauvais-Jarvis F., Prossnitz ER. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 176:31–37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.02.012
30. Sun X., Park C.B., Deng W., Potter S.S., Dey S.K. Uterine inactivation of muscle segment homeobox (Msx) genes alters epithelial cell junction proteins during embryo implantation. *FASEB J.* 2016; 30(4):1425–1435. doi: 10.1096/fj.15-282798
31. Taylor A.H., Fox K.R. Effectiveness of a primary care exercise referral intervention for changing physical self-perceptions over 9 months. *Health Psychol.* 2005; 24(1):11–21. doi: 10.1037/0278-6133.24.1.11
32. Tica O.S., Comanescu A., Bogdan M., Alexandru D.O., Tica A.A., Ciurea T. The estrogen-induced effects on myometrium are the result of activation of two different receptor types: GPER and ER α . *Curr. Health Sci. J.* 2015; 41(3):209–212. doi: 10.12865/CHSJ.41.03.03
33. Vicetti Miguel R.D., Sheridan B.S., Harvey S.A., Schreiner R.S., Hendricks R.L., Cherpes T.L. 17- β estradiol promotion of herpes simplex virus type 1 reactivation is estrogen receptor dependent. *J. Virol.* 2010; 84(1):565–572. doi: 10.1128/JVI.01374-09
34. Welsh T., Johnson M., Yi L., Tan H., Rahman R., Merlino A., Zakar T., Mesiano S. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ER α activates ERK1/2 signaling in term myometrium. *J. Endocrinol.* 2012; 212(2):227–238. doi: 10.1530/JOE-11-0358
35. Wu J.J., Geimonen E., Andersen J. Increased expression of estrogen receptor β in human uterine smooth muscle at term. *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 142(1):92–99.

36. Zimmerman M.A., Budish R.A., Kashyap S., Lindsey S.H. GPER-novel membrane oestrogen receptor. *Clin. Sci. (Lond)*. 2016; 130(12):1005–1016. doi: 10.1042/CS20160114

Информация об авторах:

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Author information:

Inna V. Dovzhikova, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Поступила 06.02.2019
Принята к печати 12.08.2019

Received February 06, 2019
Accepted August 12, 2019

УДК 574:614.715/.72/.73(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-134-140

ОБ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОБСТАНОВКЕ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯХ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДЕСЯТЬ ЛЕТ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

В.М.Катола

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования
Дальневосточного отделения Российской академии наук, 675000, г. Благовещенск, пер. Релочный, 1*

РЕЗЮМЕ. Изучение материалов регионарных органов федеральной и исполнительной власти за последние десять лет показывает, что признание экологической ситуации в Амурской области удовлетворительной является сглаживанием степени опасности последствий прошлой и текущей хозяйственной деятельности и слабого административно-хозяйственного контроля за состоянием атмосферы, воды и почвы. В действительности же экологическая обстановка напряженная (конфликтная) и является значительным риском для населения. Неизменные стационарные источники и все виды автотранспорта выбрасывают в атмосферу и поверхностные воды одни и те же взвешенные частицы неизвестного состава, жидкие и газообразные вещества, в том числе бенз(а)пирен, формальдегид и тяжелые металлы. Вследствие многолетнего воздействия неблагоприятной окружающей среды на население уменьшился коэффициент рождаемости, возросла смертность от заболеваний органов кровообращения и новообразований, увеличилась заболеваемость детского и взрослого населения от патологии дыхательной и пищеварительной систем, большинство жителей не обеспечены качественной питьевой водой, в воде водопроводной сети содержатся высокие концентрации Co, Cr, Mn, Pb и других металлов, изменился минеральный портрет жителей Благовещенска. Свалки отходов производства и потребления, бактериальное загрязнение почв и лесные пожары отрицательно сказались на видовой численности диких животных.

Ключевые слова: экология, загрязнение атмосферы, загрязнение воды, экологическое состояние почв, лесные пожары, рождаемость, смертность, заболеваемость.

ENVIRONMENTAL SITUATION AND ITS IMPLICATIONS IN THE AMUR REGION FOR THE LAST DECADE (OVERVIEW)

V.M.Katola

*Institute of Geology and Nature Management of Far Eastern Branch RAS, 1 Relochny Lane, Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation*

SUMMARY. The study of materials of regional federal and executive authorities over the past ten years shows that the recognition of the environmental situation in the Amur Region is satisfactory, smoothing out the degree of danger of the consequences of past and current economic activity and weak administrative and economic control over the state of the atmosphere, water and soil. In reality, the environmental situation is stressful (conflict) and presents a significant risk for the population. Constant stationary sources and all types of vehicles emit into the atmosphere and surface water the same suspended particles of unknown composition, liquid and gaseous substances, including benzopyrene, formaldehyde and heavy metals. Due to the long-term impact of the unfavorable environment on the population, the birth rate has decreased; the mortality from circulatory diseases and cancers has increased; the incidence of children and adults from the pathology of the respiratory and digestive systems has increased; most people are not provided with high-quality drinking water; the water supply network contains high concentrations of Co, Cr, Mn, Pb and other metals; the mineral "portrait" of the residents of Blagoveshchensk has changed. Landfills of production and consumption wastes, bacterial soil contamination and forest fires have adversely affected the wildlife species abundance.

Key words: ecology, air pollution, water pollution, soils ecological condition, forest fires, fertility, mortality, morbidity.

Контактная информация

Виктор Моисеевич Катола, канд. мед. наук, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения Российской академии наук, 675000, Россия, г. Благовещенск, пер. Релочный, 1; E-mail: katola-amur@list.ru

Correspondence should be addressed to

Viktor M. Katola, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Institute of Geology and Nature Management of Far Eastern Branch RAS, 1 Relochny Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation; e-mail: katola-amur@list.ru

Для цитирования:

Катола В.М. Об экологической обстановке в Амурской области и ее последствиях за последние десять лет (краткий обзор) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.134–140. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-134-140

For citation:

Katola V.M. Environmental situation and its implications in the Amur Region for the last decade (overview). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:134–140 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-134-140

Известно, что здоровье, работоспособность, качество и продолжительность жизни человека зависят от состояния окружающей среды. К сожалению, по экологической статистике Российская Федерация является одной из самых загрязненных стран мира с наихудшим состоянием атмосферы, воды и почвы, неконтролируемой вырубкой лесных массивов, большими объемами неочищенных сточных вод, складированных отходов и др. Особенно высокая фоновая экологическая нагрузка сложилась в промышленных центрах и агломерациях [3, 9]. Именно в такой жизненной среде наиболее уязвимы дети, беременные женщины и старики, развиваются бесплодие, наследственные и хронические заболевания, стремительно деградирует генофонд растений и животных. Принимаемые Правительством меры и стратегически значимые проекты по охране и защите окружающей среды не приводят к должному эффекту. Очередное введение предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ (ЗВ) и потоков энергии в различных средах предполагает, что они безвредны для здоровья человека в течение всей его жизни и здоровья последующих поколений. На практике выдержать эти стандарты сложно, так как они не могут гарантировать безопасность в случае одновременного комплексного или синергидного воздействия вещества либо его депонирования в организме при систематическом и долгом воздействии в малых дозах. Будучи рекомендованной для среднестатистического человека, величиной ПДК не предусмотрено, что он реагирует на загрязнение среды обитания сугубо индивидуально, с помощью биологических адаптивных механизмов, сформированных у него путем развития связанных между собой морфофункциональных, биохимических и иммунологических признаков. Поэтому вряд ли нормативы ПДК будут одинаково действенными во всех географических зонах России, в которых проживает, например, коренное население определенного экологического типа.

По данным официальных материалов региональных органов федеральной и исполнительной власти экологическая ситуация в Амурской области, в отличие от других регионов России, в целом считается удовлетворительной [5, 8, 10, 11]. Это означает, что прямое либо косвенное антропогенное воздействие не изменяет свойств ландшафтов. Такая расплывчатая оценка соответствует определенным требованиям, но не согласуется с реальностью. Во-первых, ежегодно выставляемые показатели выбросов и сбросов ЗВ в атмосферу и воду скорее приближенные, чем истинные, поскольку получены преимущественно не инструментальным, а расчетным способом, причем, в 2008, 2009 и 2010 годах даже по сокращенной программе [6]. Во-вторых, не указываются нормативы допустимых выбросов и допустимых сбросов стационарными источниками ЗВ, включенных в соответствующий перечень. В-третьих, спорадически и довольно скромно анализируются уровни таких химических загрязните-

лей атмосферы, воды и почвы как тяжелые металлы (ТМ), вне внимания оказалась структура и химический состав взвешенных частиц, концентрации в почвах пестицидов. В-четвертых, не оглашается состояние «отдельных участков с повышенной остротой экологической ситуации». Наконец, почему при слабом промышленно-экономическом развитии области, убыли населения и крайне низком природном загрязнении прессинг на окружающую среду не уменьшается? Как-никак, на всех ее административных территориях самоочищение (оздоровление) естественной среды от ЗВ является непрерывным процессом, который замедляется лишь зимой и лимитируется в геологической среде.

По нашим данным [14, 15] стационарные источники и автотранспорт области в 1995-1999 годах выбросили в атмосферу 399,717 тыс. т. твердых, жидких и газообразных ЗВ, (2000 г. – 119,9 тыс. т., 2003 г. – уже 135,0). На то время универсальными загрязнителями являлись ТЭЦ и котельные, не использовавшие пылегазоулавливающие устройства, промышленность, все виды транспорта, жилищно-коммунальное хозяйство, свалки отходов и лесные пожары. Значительный ущерб причиняла открытая добыча бурого угля, россыпного золота и других полезных ископаемых, нарушающая целостность ландшафтов, уничтожающая пойменно-русловые комплексы, загрязняющая и истощающая поверхностные и подземные воды, влияющая на биоразнообразие и др. Одна лишь добыча золота разрушила водные объекты реки Зея на 7,4%, реки Селемджа – на 23,1%, реки Бурея – на 2,7%, а на огромных площадях оставила техногенные карьеры, отстойники и отвалы вскрышных и промытых пород, превратившихся в источники эмиссии ТМ в депонирующие среды биосферы [12–18]. Крупнейшим загрязнителем среды оказался город Благовещенск, вошедший в 2001 году в состав городов России с наибольшей концентрацией в атмосферном воздухе взвешенных частиц, бенз(а)пирена, формальдегида и ацетальдегида. В одном ряду с ним находились города Тынды, Зея, Шимановск, Райчихинск, Свободный и Белогорск, Тындинский, Сковородинский, Магдагачинский, Бурейский, Тамбовский и Ивановский районы. Помимо разнородных ЗВ они вместе поставляли в окружающую среду и ТМ. Ведь при сжигании каменного угля, нефти, мазута и древесины в атмосферу выделяется: 10% Al, Fe, Co, Mg, Mo, Pb, Se, Ti, Zr; 50% Ni, Cr; 90% Cd, Sn, Ra, Hg и U; причем 80% из них выпадает с атмосферными осадками и вторично загрязняет ландшафты. Не обладая механизмами самоочищения, ТМ могут перемещаться из одной природной среды в другую, взаимодействовать с различными категориями живых организмов и повсюду оставлять нежелательные последствия [19]. Так, в почвах Благовещенского района, в органах крупного рогатого скота из Тамбовского и Завитинского районов, продовольственном сырье и продуктах питания содержатся ТМ I-II классов

опасности, в том числе наиболее токсичная ртуть [14, 15]. Почвы парков, скверов и газонов Благовещенска концентрировали Co (2-4 ПДК), Cr (6-10 ПДК), Cu (5-10 ПДК), Ni (5-10 ПДК), Zn (2-4 ПДК), Hg (0,014–0,16 мг/кг) и др. [15].

В последующие годы в атмосферу было выброшено (тыс. т.): 2007 г. – 116,981; 2008 г. – 108,556; 2009 г. – 115,649; 2010 г. – 118,6 ЗВ. Но подлинность этих показателей вызывает некое сомнение: в 2010 году 505 предприятий (80,8%) осуществляли выбросы ЗВ согласно нормам предельно допустимого выброса, а 111 предприятий (17,7%) выбрасывали ЗВ без предварительной разработки норматива [4, 5]. В 2011 году стационарными источниками в приземный воздух вынесено 134,049 тыс. т. ЗВ, в том числе 41,757 – твердых частиц и 92,292 – газообразных и жидких веществ. По видам экономической деятельности первое место по выбросам занимало производство и распределение электроэнергии, газа и воды (89,581 тыс. т.), второе место – транспорт и связь (13,41 тыс. т.), третье – добыча полезных ископаемых (8,544 тыс. т.). Остальные виды экономической деятельности загрязняли атмосферу меньше. По-прежнему ведущими загрязнителями являлись Благовещенская ТЭЦ, ОАО «Дальневосточная распределительная сетевая компания», Райчихинская ГРЭС и др. Среднегодовые концентрации бенз(а)пирена в Благовещенске составляли 2,7 ПДК (2010 г. – 4,1 ПДК), формальдегида – 3,0 ПДК (2010 г. – 3,3 ПДК). Именно из-за этих токсикантов город в 2006 и 2010 годах вновь находился в Приоритетном списке. Кроме бенз(а)пирена и формальдегида в числе его вредных выбросов находились (тыс. т.) твердые частицы (41,757), SO₂ (20,724), NO₂ (10,518) и CO (52,668), не превышающие 1 ПДК. При этом утилизировано всего 20,396 тыс. т. ЗВ. В атмосферу г. Зея предприятия электроэнергетики и автотранспорт суммарно выпустили 5,5 тыс. т. ЗВ, включая (тыс. т.) твердые (0,3), SO₂ (0,3), NO₂ (1,0) и CO (3,3). Среднегодовая концентрация формальдегида не превышала 3,0 ПДК (2010 г. – 3,3), уровень остальных примесей было ниже 1 ПДК. Совместный выброс ЗВ котельными и автотранспортом в атмосферу г. Тында составил 12 тыс. т., из них твердых – 3,3, SO₂ – 1,1, NO₂ – 2,0, CO – 5,1. Среднегодовое содержание бенз(а)пирена составило 1,5 ПДК (2010 г. – 1,3), максимальное – 2,9 ПДК (2010 г. – 2,1 ПДК), среднегодовое значение формальдегида возросло до 1,3 ПДК (2010 г. – 0,5 ПДК). Таким образом, индекс суммарного загрязнения атмосферы по ИЗА в городе Благовещенске равнялся 12,0 (в 2010 г. – 15,0), г. Зея – 6,0 (в 2010 г. – 7,0), г. Тында – 5,0 (в 2010 г. – 4,0). Загрязнение атмосферы считается низким, если ИЗА менее 5, повышенным – 5-6, высоким – от 7 до 13 и очень высоким, если равно 14 либо больше того. Но ежегодные суммарные размеры пылевых и газообразных выбросов в атмосферный воздух всеми источниками неравномерны (тыс. т.): 2012 г. – 126,9; 2013 г. – 125,4; 2014 г. – 132,3; 2015 г. – 127,5; 2016 г. – 135;

2017 г. – 133,2; 2018 г. – 112,6, в том числе взвешенных частиц – 39,0; CO – 47,9; SO₂ – 23,6; NO₂ – 16,4; CO₂ – 42,34; CH₄ – 73,69; N₂O – 3,33 и др. [5, 7, 10]. Если в 2016 году высокой интенсивностью выбросов в атмосферу по-прежнему отличались города Благовещенск, Зея и Тында, то в 2017 году Благовещенск упоминается уже как источник максимально разового выброса бенз(а)пирена [9]. Но что странно: если этот токсикант сохраняет себя индикатором качества воздуха, то ПДКсс формальдегида с 2014 года повышена более чем в 3 раза [9], хотя в 2013-2016 годах его среднегодовая концентрация в атмосфере области значительно увеличилась. Даже в 2018 году комплекс ЗВ атмосферы качественно не изменялся. Однако его воздействие на организм человека может приводить к снижению иммунобиологической сопротивляемости у всех популяций населения и варьировать от небольшого раздражения и интоксикации до местного либо общего поражения органов и систем.

Особо опасны загрязнения водных объектов, которые самоочищаются медленней, чем воздух, а в 80% случаев через них передается большинство кишечных инфекций. Амурская область богата поверхностными и подземными ресурсами, хотя преобладают воды «очень загрязненные», «загрязненные» и «грязные». Они содержат не только природные Fe и Mn, но и привнесенные со сточными водами органические вещества, соединения азота, фенолы, нефтепродукты и ТМ, особенно ртуть, концентрация которой в реках Уркан, Селемджа, Гилуй, верхнем и нижнем Амуре составляет 0,0025 мг/л (ПДК 0,0005 мг/л) [8, 14]. В поверхностные водные объекты сбрасывались значительные объемы сточных вод разной степени очистки (млн м³): в 2009 г. – 89,88 (без очистки – 3,54; недостаточно очищенные – 79,91; нормативно чистые – 0,23), в 2010 г. – 88,51 (без очистки – 3,27; недостаточно очищенные – 78,99, нормативно чистые – 0,18), в 2011 г. – 84,70 (без очистки – 3,05; недостаточно очищенные – 76,18; нормативно чистые – 0,13). Большинство стоков (86,06 млн м³) отводилось в бассейн реки Амур, из них недостаточно очищенных – 77,78 млн м³, нормативно чистых – 0,18 млн м³. Главными загрязнителями водных объектов, не использующих весь комплекс мер по очищению стоков, и контролю за их химическим составом, являются ОАО «Амурский уголь» (Ерковецкий угольный разрез), сбросившее 2,06 тыс. т., ОАО «Амурские коммунальные системы» (г. Благовещенск) – 4,17 тыс. т., ООО «Водоканал» (г. Белогорск) – 0,9 тыс. т. Несмотря на то, что в 2017 году общий сброс сточных вод уменьшился до 76,66 млн м³, а в бассейн реки Амур до 72,28 млн м³, увеличился сброс формальдегида (236,9%), нефтепродуктов (74,1%), БПКп (40,5%), АПАВ (16,3%), жиров (15,5%) и нитратов (12,4%) [8]. Правда, химический состав воды реки Амур в пределах Амурской области формируется под влиянием природных, промышленных, хозяйственно-бытовых сточных вод города Благовещенска, хозяйственно-бытовых сто-

ков КНР, стоков рек Зея и Буря. Поэтому в воде чаще доминируют соли и соединения Al, Fe, Cu, Mn, Pb и Zn, превышающие предельно допустимые нормы. Например, в городе Свободный, Белогорском, Октябрьском и Благовещенском районах фоновый уровень Fe колебался от 2,1 до 5 ПДК [8]. В водопроводной городской сети Благовещенска содержатся Fe, Cu, Co, Mn, Ni, Cr, Pb и Hg, а в крови жителей – Co, Cs, Mn и Ni при небольшом уровне Co, Fe, Hg, Mg, Zn др. [14, 15]. На протяжении последних двух лет качество питьевой воды по санитарно-химическим и бактериологическим показателям ухудшилось в 1,5 раза, в связи с чем города Райчихинск, Свободный и Шимановск, районы Бурейский, Шимановский, Октябрьский, Свободненский и Тамбовский были приурочены к территориям риска. Ситуация не улучшилась и в 2017 году – лишь 24,4% жителей было обеспечено доброкачественной водой [10]. Из-за низкого качества питьевой воды в водопроводной сети в 2018 году к территориям риска отнесены города Белогорск и Свободный, районы Ивановский, Тамбовский, Белогорский, Свободненский, Шимановский, Октябрьский и Константиновский. Еще в 2011 году специалисты Федеральной службы Роспотребнадзора указывали на низкое качества питьевой воды в Константиновском, Сковородинском и Тамбовском районах, в городах Тынды и Райчихинск., что вскоре привело к вспышке острых кишечных инфекций водного характера. Так, в 2012 году в Константиновском и Ивановском районах выявлена дизентерия, единичные ее случаи отмечались в 2018 году. Из-за бактериального загрязнения воды ряд озер и участков рек Зея и Амур уже в 2019 году не могли использоваться для отдыха населения. На сегодняшний день качество питьевой воды в Амурской области превратилось в проблему, обусловленную не столько отсутствием новых систем и технологий водоподготовки, сколько низким санитарно-техническим состоянием водопроводных сетей и неэффективным производственным контролем за составом и пригодностью воды к использованию. В то же время Управление Росприроднадзора по Амурской области заявляет, что состояние поверхностных водных ресурсов на территории области в целом удовлетворительное [10].

Как пример одного из самых распространенных видов правонарушений в сфере экологии в Амурской области в 2017 году накопилось 2439,022 тыс. т. отходов производства и потребления различной классности (2016 г. – 11,600; 2015 г. – 2,309; 2014 г. – 2,71; 2013 г. – 3,144; 2012 г. – 1,172; 2011 г. – 0,528; 2010 г. – 0,423) [9]. То есть, налицо прогрессирующее захламление территории и отсутствия какого-либо управления за накоплением отходов, которые сами по себе токсичны, содержат возбудителей инфекционных болезней, загрязняют свалочным газом атмосферу, фильтратами – почву и грунтовые воды. Но бороться с отходами не спешат, о чем говорит небольшой объем их утилизации – 510,021 тыс. т. За последние пять лет (2013–2018

годы) хозяйственной деятельности природные условия Амурской области настолько изменились, в том числе за счет лесных пожаров, что среди охраняемых видов животных около 1% считаются исчезнувшими, 9,5% находятся под угрозой исчезновения, 25,1% сокращают численность, 58% являются редкими, статус около 5,9% не определен и лишь около 0,5% восстанавливают свою численность.

На фоне «удовлетворительной» экологической обстановки в Амурской области изменились показатели естественного движения населения – рождаемость и смертность. Коэффициент рождаемости в 2018 году составил 11,2 промилле, что гораздо ниже, чем в предыдущие годы (2017 г. – 11,8; 2016 г. – 12,9; 2015 г. – 13,3; 2014 г. – 13,7; 2013 г. – 14,1; 2012 г. – 14,3; 2011 г. – 13,6; 2010 г. – 15,3) [8]. По сообщению О.А.Агарковой и Л.Н.Войт [1] с 2002 по 2012 годы этот коэффициент увеличился на 15,2%. Показатель смертности составил 13,4 промилле (2017 г. – 13,4; 2016 г. – 13,8; 2015 г. – 13,8; 2014 г. – 13,9; 2013 г. – 13,9), 34,4% жителей умерло от заболеваний системы кровообращения (2017 г. – 35,7%; 2016 г. – 36,2%; 2015 г. – 37,7%; 2014 г. – 42,1%) и 15,3% – от новообразований (рак желудка, органов дыхания, молочных желез), что больше, чем в предыдущие годы (2017 г. – 14,7%; 2016 г. – 14,9%; 2015 г. – 14,6%; 2014 г. – 13,2%). Заболеваемость, которая является результатом воздействия генетических, экологических и социально-бытовых факторов, в 2002 году составляла 1173,9 случаев на 100 тыс. населения, в 2012 году – 1602,3 случая [1]. За период с 2005 по 2017 годы средний темп ее роста составил 1,5% [2]. В структуре детского населения первое место занимали болезни органов дыхания (2017 г. – 66,7%; 2016 г. – 64,3%; 2015 г. – 64,3%; 2014 г. – 53,1%; 2013 г. – 53,2%), второе – болезни органов пищеварения (2017 г. – 4,9%; 2016 г. – 5,9%; 2015 г. – 5,2%; 2014 г. – 8,2%; 2013 г. – 6,5%). У взрослых также доминируют болезни органов дыхания (2017 г. – 21,6%; 2016 г. – 20,1%; 2015 г. – 22,2%; 2014 г. – 21,6%; 2013 г. – 16,6%), на втором месте – болезни органов пищеварения (2017 г. – 17,5%; 2016 г. – 16,3%; 2015 г. – 14,0%; 2014 г. – 12,6%; 2013 г. – 10,3%).

От совокупности природных и социальных факторов складывается образ жизни человека как предпосылка для разных сторон жизнедеятельности, профилактики болезней, укрепления здоровья и достижения активного долголетия. Однако на сохранность здоровья, следовательно, на показатели заболеваемости и смертности воздействует комплекс взаимосвязанных и обуславливающих друг друга эколого-гигиенических факторов риска – опасных соединений в атмосферном воздухе, воде, почве и продуктах питания. Это подтверждает преобладание заболеваний системы дыхания и пищеварения, рост смертности от сердечно-сосудистых и злокачественных образований. Именно воздействию неблагоприятной среды обитания подвергались все жители

Амурской области (тыс. человек): в 2010 г. – 834,9; 2014 г. – 811,3; 2015 г. – 809,9; 2016 г. – 805,7; 2017 г. – 801,8; 2018 г. – 798,4. При этом нужно иметь ввиду, что даже относительно небольшие уровни ЗВ, но постоянно и длительно воздействующих, вызывают серьезные нарушения в состоянии здоровья, особенно у детей, пожилых людей и больных хроническими заболеваниями. Вкратце напомним о некоторых веществах, загрязняющих обжитые областные экосистемы. Во всем мире наиболее опасными считаются **взвешенные частицы**, состоящие а) из твердых частиц (пыль, сажа), содержащих ТМ и поступающие в атмосферу; б) атмосферных аэрозолей и частиц, которые образуются в процессе превращения двуокиси серы, окислов азота, аммиака и др. Все они насыщены бактериями, микроскопическими грибами и вирусами. Попадая в дыхательные пути, взвешенные частицы достигают альвеол и индуцируют обструктивный бронхит, бронхиальную астму, рак легких, патологию сердца, кровеносных сосудов и смертность. В окружающей среде широко распространен высокотоксичный канцероген **бенз(а)пирен**, который не имеет пороговых концентраций и содержится в продуктах горения нефти, древесины, угля, в различном дыме, в том числе табачном. Всегда осаждается на частицах, содержащихся в воздухе, разносится на большие расстояния и выпадает с атмосферными осадками. Попад в организм с пищей, водой, через кожу или путем вдыхания, он депонируется в нем и оказывает, помимо канцерогенного действия, эмбриотоксический, гематотоксический и мутагенный эффекты. ПДК его паров 0,00015 мг/м³ (1 класс опасности). Распознается бенз(а)пирен методом хроматографии. **Формальдегид** и его водный раствор – формалин, широко используются в промышленности, производстве строительных материалов, в медицине как антисептик, присутствует в воздухе закрытых помещений с работающей газовой плитой, в табачном дыме, выхлопных газах и др. Является канцерогенным и раздражителем глаз, кожи и верхних дыхательных путей, вызывая острые бронхиты, отек легких. Очень опасны для здоровья **тяжелые металлы** Al, As, Cu, Cr, Cd, Hg, Fe, Pb, Zn и др. Их избыточное количество в организме нарушает обмен веществ, функцию внутренних органов, изменяет структуру бел-

ков, вызывает мутации и пр. **Диоксид серы**, контактируя с влажной поверхностью оболочек верхних дыхательных путей, образует нестабильную сернистую кислоту, окисляющуюся до серной, что и приводит к развитию хронических ринитов, бронхитам, воспалениям слухового прохода. При высоких содержаниях раздражает слизистые глаз, при длительном действии в малых концентрациях наблюдаются изменения со стороны органов пищеварения, функциональные нарушения щитовидной железы, быстрое проникновение в кровь и органы. **Диоксид азота** (NO₂) характеризуется высокой токсичностью, в основном на органы дыхательной системы. Вследствие контакта со слизистой оболочкой образуются азотистая и азотная кислоты, вызывающие бронхоспазм и отек легких. Может изменять состав крови. Из-за присутствия этих веществ в выбросах в атмосферный воздух или сбросах в поверхностные воды территориями риска для детей и взрослых признаны города Зея, Тынды, Белогорск, Шимановск, Свободный, Благовещенск, Райчихинск, Серышевский и Ромненский районы.

Таким образом, проведенный анализ данных экологического мониторинга, представленных в документах органов региональной федеральной и исполнительной власти показывает, что признание экологической ситуации в Амурской области удовлетворительной является, фактически, сглаживанием степени опасности последствий прошлой и текущей хозяйственной деятельности и слабого административно-хозяйственного контроля за состоянием атмосферы, воды и почвы. В действительности же экологическая обстановка напряженная (конфликтная) со значительным риском для всего населения. На это указывают низкая рождаемость, рост заболеваемости, смертность от заболеваний системы кровообращения и новообразований, неполное обеспечение населения питьевой водой, минеральный портрет жителей Благовещенска, а также скопление разных отходов производства и потребления, потеря отдельных видов животных и др. И это несмотря на то, что на охрану окружающей среды, рост производства, освоения новых технологий и техники вкладываются немалые денежные средства (млн рублей): в 2010 году инвестировано 116,5; в 2015 г. – 666,1; в 2016 г. – 638,9; в 2017 – 570; 2018 г. – 967,5 [2, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаркова О.А., Войт Л.Н. Анализ медико-демографических процессов в Амурской области и их взаимосвязь с показателями заболеваемости населения. Благовещенск, 2015. 146 с.
2. Амурская область в цифрах. Краткий статистический сборник. Благовещенск, 2018. URL: http://amurstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/amurstat/ru/publications/official_publications/electronic_versions/
3. Голиков Р.А., Суржигов Д.В., Кислицына В.В., Штайгер В.А. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. №5. С.20–31.
4. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Амурской области в 2010 году». Благовещенск, 2011. 105 с. URL: http://www.28.rospotrebнадзор.ru/docs/?print=on&p=2590&show_year=2010
5. Государственный доклад "Об охране окружающей среды и экологической ситуации в Амурской области за 2011 год". Благовещенск, 2012. URL: <https://mpr.amurobl.ru/pages/okhrana-okruzhayushchey-sredy/gosudarstvennyye-doklady-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti>

chey-sredy-v-amurskoy-oblasti-za-2011-god/

6. Доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Амурской области в 2013 году». Благовещенск: Роспотребнадзор, 2014. 190 с.

7. Материалы для государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году» по Амурской области. Благовещенск, 2017. URL: http://www.28.rospotrebnadzor.ru/docs/?p=8758&show_year=2017

8. Государственный доклад «Об охране окружающей среды и экологической ситуации в Амурской области за 2017 год». Благовещенск, 2018. URL: <https://mpr.amurobl.ru/pages/okhrana-okruzhayushchey-sredy/gosudarstvennye-doklady-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti-za-2017-god/>

9. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды в Российской Федерации в 2017 году». М.: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2018. 890 с. URL: http://www.mnr.gov.ru/docs/gosudarstvennye_doklady/o_sostoyanii_i_ob_okhrane_okruzhayushchey_sredy_rossiyskoy_federatsii/

10. Материалы для государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» по Амурской области. Благовещенск, 2019. 141 с.

11. Доклад об охране окружающей среды и экологической ситуации в области за 2010 год. Благовещенск, 2011. URL: <https://mpr.amurobl.ru/pages/okhrana-okruzhayushchey-sredy/gosudarstvennye-doklady-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti-za-2010-god/>

12. Золотые реки. Выпуск 1. Амурский бассейн / под ред. Е.А.Симонова. Владивосток: Всемирный фонд дикой природы (WWF), изд-во «Апельсин», 2012 г. 120 с. URL: <http://transparentworld.ru/f/eco/zoloto/goldrivers.pdf>

13. Катола В.М., Радомская В.И., Радомский С.М., Ракова О.В. Экологическая обстановка в Амурской области: причины и следствия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2007. Вып.26. С.70–74.

14. Катола В.М., Радомская В.И., Радомский С.М. Загрязнение ртутью и сопутствующими элементами Верхнего Приамурья // Экология и промышленность России. 2008. №5. С.51–53.

15. Катола В.М. Токсичные металлы в окружающей среде Благовещенска // Экология и промышленность России. 2010. №3. С.27–29.

16. Симонов Е.А., Егидарев Е.Г., Калашникова Ю.А., Юмин Гуо, Ганболд Д. Масштаб экологических последствий добычи россыпного золота в бассейне реки Амур // Материалы VII международной научно-практической конференции «Реки Сибири и Дальнего Востока» / под ред. О.И.Никитиной. WWF России, 2012. С.34–37.

17. Степанов В.А., Юсупов Д.В., Радомская В.И. Экологические последствия складирования ртутьсодержащих отходов золотодобычи в пос. Соловьевск (Амурская область) // Геоэкология, инженерная геология, гидрогеология, геокриология. 2003. №6. С.540–545.

18. Христофорова Н.К. Экологические проблемы региона: Дальний Восток–Приморье. Владивосток, Биробиджан, 2005. 302 с.

19. Lantzy R.J., Mackenzie W.N. Atmosphere Trace Metals: Global-Cycles and Assessment of Man's Impact // Geochim. Cosmochim. Acta. 1979. Vol.43, №4. P.511–525. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(79\)90162-5](https://doi.org/10.1016/0016-7037(79)90162-5)

REFERENCES

1. Agarkova O.A., Voyt L.N. Analysis of medical and demographic processes in the Amur region and their association with the incidence of the population. Blagoveshchensk; 2015 (in Russian).

2. Amur Region in figures. Short statistical collection. Blagoveshchensk; 2018 (in Russian). Available at: http://amur-stat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/amurstat/ru/publications/official_publications/electronic_versions/

3. Golikov R.A., Surzhikov V.D., Kislitsyna V.V., Shtaiger V.A. Influence of environmental pollution to the health of the population (review of literature). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki* 2017; 5:20–31 (in Russian).

4. State report "On the sanitary-epidemiological situation in the Amur Region in 2010". Blagoveshchensk; 2011 (in Russian). Available at: http://www.28.rospotrebnadzor.ru/docs/?print=on&p=2590&show_year=2010

5. State report "On the protection of the environment and the ecological situation in the Amur region in 2011. Blagoveshchensk, 2012 (in Russian). Available at: <https://mpr.amurobl.ru/pages/okhrana-okruzhayushchey-sredy/gosudarstvennye-doklady-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti-za-2011-god/>

6. Report "On the sanitary-epidemiological situation in the Amur Region in 2013". Blagoveshchensk: Rosпотребнадзор; 2014 (in Russian).

7. Report "On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016" in the Amur region. Blagoveshchensk; 2017 (in Russian). Available at: http://www.28.rospotrebnadzor.ru/docs/?p=8758&show_year=2017

8. State report "On the protection of the environment and the ecological situation in the Amur region in 2017". Bla-

goveshchensk, 2018 (in Russian). Available at: <https://mpr.amurobl.ru/pages/okhrana-okruzhayushchey-sredy/gosudarstvennye-doklady-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti-za-2017-god/>

9. State report "On the State and Environmental Protection in the Russian Federation in 2017". Moscow; 2018 (in Russian). Available at: http://www.mnr.gov.ru/docs/gosudarstvennye_doklady/o_sostoyanii_i_ob_okhrane_okruzhayushchey_sredy_rossiyskoy_federatsii/

10. Report "On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018" in the Amur region. Blagoveshchensk; 2019 (in Russian).

11. State report "On the protection of the environment and the ecological situation in the Amur region in 2010. Blagoveshchensk, 2011 (in Russian). Available at: <https://mpr.amurobl.ru/pages/okhrana-okruzhayushchey-sredy/gosudarstvennye-doklady-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy-v-amurskoy-oblasti-za-2010-god/>

12. Golden Rivers. Issue 1. The Amur River basin. Ed. E.A.Simonov. Vladivostok: World Wildlife Fund; 2012 (in Russian). Available at: <http://transparentworld.ru/feco/zoloto/goldrivers.pdf>

13. Katola V.M., Radomskaya V.I., Radomskii S.M., Rakova O.V. Environmental condition in the Amur Region: causes and consequences. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2007; 26:70–74 (in Russian).

14. Katola V.M., Radomskaya V.I., Radomskii S.M. Contamination with mercury and related elements of the Upper Amur Region. *Ecology and Industry of Russia* 2008; 5:51–53 (in Russian).

15. Katola V.M. Toxic metals in the city environment of the Regional Center of the Amur Area. *Ecology and Industry of Russia* 2010; 3:27–29 (in Russian).

16. Simonov E.A., Egidarev E.G., Kalashnikova Yu.A., Yumin Guo, Ganbold D. The scale of the ecological consequences of placer gold mining in the Amur River basin. In: Materials of the 7th International science-practical conference "The Rivers of Siberia and the Far East". WWF Russia; 2012: 34–37 (in Russian).

17. Stepanov V.A., Yusupov D.V., Radomskaya V.I. Environmental Consequences of Storage of Mercury-Containing Wastes of Gold Mines in Solov'evsk Settlement (Amur Oblast). *Geoekologiya* 2003; 6:540–545 (in Russian).

18. Khristoforova N.K. Environmental problems in the region: the Far East, Primorye. Vladivostok, Birobidzhan; 2005 (in Russian).

19. Lantzy R.J., Mackenzie W.N. Atmosphere Trace Metals: Global-Cycles and Assessment of Man's Impact. *Geochim. Cosmochim. Acta* 1979; 43(4):511–525. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(79\)90162-5](https://doi.org/10.1016/0016-7037(79)90162-5)

Информация об авторах:

Виктор Моисеевич Катола, канд. мед. наук, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения Российской академии наук, 675000, Россия, г. Благовещенск, пер. Речонный, 1; E-mail: katola-amur@list.ru

Author information:

Viktor M. Katola, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Institute of Geology and Nature Management of Far Eastern Branch RAS, 1 Relochniy Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation; e-mail: katola-amur@list.ru

Поступила 14.08.2019
Принята к печати 10.09.2019

Received August 14, 2019
Accepted September 10, 2019



**КОЗЛОВ
ВЛАДИМИР
КИРИЛЛОВИЧ**

**(к 80-летию со дня
рождения)**

10 октября исполнилось 80 лет Владимиру Кирилловичу Козлову – доктору медицинских наук, профессору, член-корреспонденту РАН, главному научному сотруднику Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства, с именем которого связана целая эпоха в развитии педиатрии на Дальнем Востоке.

В.К.Козлов родился 10 октября 1939 года в г. Уссурийске Приморского края. В 1964 году окончил педиатрический факультет Хабаровского государственного медицинского института. Трудовую деятельность начал врачом-педиатром (1964-1966), затем – зав. детским отделением Черновской районной больницы Читинской области (1966-1968), зав. детским отделением больницы им. Истомина г. Хабаровска (1968-1969).

С 1969 года – ассистент кафедры госпитальной педиатрии ХГМИ, где под руководством проф. Г.С.Постола в 1975 году защитил кандидатскую диссертацию «Клинико-функциональные параллели при хронической пневмонии у детей». За годы упорной работы и проведения различных исследований вырос авторитет В.К.Козлова как талантливого ученого, клинициста и высококвалифицированного педиатра. В 1981 году он становится заведующим кафедрой госпитальной педиатрии ХГМИ. В.К.Козлов сохранил преданность идеям и традициям учителя, защитив в 1986 году докторскую диссертацию «Клинико-иммунологические особенности острых пневмоний у детей в условиях Хабаровского края». В звании профессора утвержден в 1987 году.

В 1989 году избирается на должность директора Института охраны материнства и детства СО РАМН, после реорганизации Института с 1999 г. по 2015 г. – директор Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства.

В 1994 году удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ».

Научные работы В.К.Козлова посвящены комплексной оценке состояния здоровья детей и подростков с экологических и донозологических позиций. Результатом исследования процессов адаптации к условиям региона явилось выявление региональных особенностей иммуно-эндокринных взаимоотношений у детей и подростков, зависящих от возраста, пола, этнической принадлежности и экологических условий проживания ребенка, что позволило вывести нормативные величины физического и полового развития, параметров иммунной и эндокринной систем, которые внедрены в работу медицинских учреждений на всей территории Дальнего Востока и способствуют правильной диагностике и своевременной профилактике различных патологических состояний. Им сформулирована концепция донозологических отклонений в состоянии здоровья женщин и детей коренного и пришлого населения в экологических условиях Приамурья.

Творческая деятельность В.К.Козлова отличается большой энергией и постоянным поиском нового. Одним из основных направлений научных интересов является изучение закономерностей влияния экологических факторов Дальневосточного региона на развитие, клиническое течение острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы у детей, изменения их патоморфоза в современных условиях, и научное обоснование мер по профилактике и лечению болезней органов дыхания у детей коренного и пришлого населения.

Проведенные исследования отражены в 695 печатных работах, из них 28 – в зарубежной печати, которые посвящены различным разделам медицины. Его научные разработки обобщены в 18 монографиях.

В.К.Козлов имеет 9 патентов: «Профилактика и лечение йоддефицитных состояний у беременных женщин», «Способ определения стадии дефицита железа», «Способ определения чувствительности мембран эритроцитов к воздействию тяжелых металлов», «Способ диагностики нарушений в репродуктивном здоровье подростков с хронической почечной патологией», «Способ диагностики нарушения энергетического метаболизма лимфоцитов при внебольничной пневмонии у детей», «Способ прогнозирования осложненного течения внебольничной пневмонии у детей», «Способ лечения бронхиальной астмы у детей с персистенцией цитомегаловируса», «Способ лечения внебольничной пневмонии у детей», «Средство для коррекции нарушений в легочной ткани при цитостатическом воздействии».

Под его руководством защищено 35 кандидатских и 13 докторских диссертаций, осуществляется подготовка высококвалифицированных научных и медицинских кадров через аспирантуру и клиническую ординатуру. За последние 5 лет по специальности «Педиатрия» прошли обучение 8 аспирантов и 20 врачей-ординаторов.

В.К.Козлов – врач высшей категории по специальности педиатрия, имеет многолетний опыт лечебно-практической работы, в течение длительного времени является главным педиатром при представителе Министерства Здравоохранения РФ по Дальневосточному федеральному округу, активно способствует внедрению научных исследований в практику здравоохранения.

За вклад в развитие медицинской науки и охрану здоровья населения Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока был неоднократно удостоен Почетными грамотами Президиума Сибирского отделения РАМН и Губернатора Хабаровского края, Благодарственным письмом Полномочного представителя Президента Российской Федерации в Дальневосточном федеральном округе.

Администрация и коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания и его Хабаровского филиала – НИИ охраны материнства и детства, многочисленные ученики и коллеги поздравляют Владимира Кирилловича с 80-летием и желают ему крепкого здоровья, долгих лет жизни, благополучия и дальнейших творческих успехов в научной деятельности.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.

Подписано к печати 24.09.2019. Дата выхода из печати 30.09.2019. Дата выхода в свет: 30.09.2019. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 16,3. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г.Благовещенск, ул.Калинина, 22.Телефон (факс) 77-28-00.Главный редактор академик РАН В.П.Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н.Одиреев. Свободная цена.