

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 75

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, член-корр. РАН, д-р мед. наук,
проф. /зам. редактора/
А.Г.Приходько, д-р мед. наук
В.П.Самсонов, д-р мед. наук, проф.

Благовещенск 2020

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) 77-28-07
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 75

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, Corresponding
member of RAS /Assistant Chief Editor/

A.G.Prihodko, MD, PhD, DSc

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

Blagoveshchensk 2020

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) 77-28-07
E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru
<http://cfpd.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Е.В.Полянская.*
Проблемы организации и управления
пульмонологической помощью насе-
лению Дальневосточного федерального
округа..... 8
- А.Б.Пирогов, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан,
Е.Ю.Афанасьева, О.О.Котова,
Е.Г.Шелудько, Е.В.Ушакова,
А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман.* Кле-
точное воспаление и профиль цитоки-
нов бронхов у больных бронхиальной
астмой с холодовой гиперреактив-
ностью дыхательных путей..... 21
- А.Г.Кожанов, В.А.Копяев, Б.И.Гельцер.*
Оценка силы дыхательных мышц в ран-
ние сроки после торакальных вмеша-
тельств..... 32
- А.И.Мирошниченко, М.А.Сидорова,
А.К.Кунарбаева, К.М.Иванов,
И.В.Мирошниченко.* Особенности
электрической активности
инспираторных мышц в разных
возрастных группах..... 40
- Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина,
О.М.Гончарова.* Качество жизни боль-
ных хронической обструктивной бо-
лезнью легких с различным риском
развития обострений..... 47
- А.А.Бакина, В.И.Павленко.* Скорость клу-
бочковой фильтрации у лиц с хрониче-
ской обструктивной болезнью легких... 53
- С.С.Целуйко, А.Н.Одиреев, М.М.Горбунов,
К.Ф.Килимиченко, Д.А.Григорьев,
А.С.Шикульский, П.А.Михайлова,
Т.С.Нестеренко, М.Е.Кропотова.* Мо-
делирование гипогравитации в усло-
виях холодового воздействия и их
влияние на эпителий слизистой обо-
лочке трахеи крыс..... 60

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- V.P.Kolosov, L.G.Manakov, E.V.Polyanskaya.*
Problems of the organization and
management of the pulmonological care to
the population of the Far Eastern Federal
District
- A.B.Pirogov, D.E.Naumov, D.A.Gassan,
E.Yu.Afanaseva, O.O.Kotova,
E.G.Sheludko, E.V.Ushakova,
A.G.Prihodko, J.M.Perelman.* Cellular
inflammation and the profile of bronchial
cytokines in patients with bronchial asthma
with cold airway hyperresponsiveness
- A.G.Kozhanov, V.A.Kopyaev, B.I.Geltzer.*
Assessment of the strength of the
respiratory muscles in the early stages after
thoracic interventions
- A.I.Miroshnichenko, M.A.Sidorova,
A.K.Kunarbaeva, K.M.Ivanov,
I.V.Miroshnichenko.* Features of electrical
activity of inspiratory muscles in different
age groups
- Ye.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina,
O.M.Goncharova.* Quality of life of patients
with chronic obstructive pulmonary disease
with different risk of exacerbations
- A.A.Bakina, V.I.Pavlenko.* Glomerular filtration
rate in persons with chronic obstructive
pulmonary disease
- S.S.Tseluyko, A.N.Odireev, M.M.Gorbunov,
K.F.Kilimichenko, D.A.Grigoryev, A.S.Shi-
kulsky, P.A.Mikhailova, T.S.Nesterenko,
M.E.Kropotova.* Simulation of hypogravi-
tation under the conditions of cold exposure
and their influence on the
epithelium of the mucous membrane of the
trachea of rats

- И.Н.Гориков, И.А.Андриевская.* Влияние обострения цитомегаловирусной инфекции у женщин в третьем триместре беременности на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровоток..... 68
- И.А.Ишутина, И.А.Андриевская.* Роль эйкозапентаеновой кислоты и супероксиддисмутазы в развитии гемической гипоксии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра..... 75
- И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина.* Показатели 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола в ворсинчатом хорионе при беременности ранних сроков, осложненной цитомегаловирусной инфекцией..... 80
- Н.Н.Дорофиевко.* Структурная организация соединительной ткани сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности. 86
- И.А.Андриевская, И.Н.Гориков, Л.М.Сомова, Н.А.Ишутина, А.Н.Одиреев, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко.* Функциональное состояние печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших доношенных новорожденных..... 92
- Н.В.Симонова, В.А.Доровских, Р.А.Анохина, М.А.Штарберг, Б.В.Колесов, Я.Е.Губерштро, А.М.Дамчат.* Сравнительная эффективность фитоадаптогенов при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом.. 97
- I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya.* Effect of exacerbation of cytomegalovirus infection in women in the third trimester of pregnancy on utero-placental, fetal-placental and fetal blood flow
- N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya.* The role of eicosapentaenoic acid and superoxide dismutase in the development of hemic hypoxia in cytomegalovirus infection in pregnant women of the first trimester
- I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina.* Content of 5 β -pregnan-3 α , 20 α -diol in the villous chorion in early pregnancy complicated by cytomegalovirus infection
- N.N.Dorofienko.* Structural organization of the umbilical cord vascular connective tissue in cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy
- I.A.Andrievskaya, I.N.Gorikov, L.M.Somova, N.A.Ishutina, A.N.Odireev, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko.* Functional state of the liver in congenital cytomegalovirus infection in dead full-term newborns
- N.V.Simonova, V.A.Dorovskikh, R.A.Anokhina, M.A.Shtarberg, B.V.Kolesov, Ya.E.Gubershtro, A.M.Damchat.* Comparative effectiveness of phytoadaptogens in toxic liver damage by carbon tetrachloride

ОБЗОРЫ

- Е.Ю.Афанасьева, Д.Е.Наумов.* Механический стресс как фактор ремоделирования дыхательных путей при хронических респираторных заболеваниях, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции (обзор литературы)..... 104

REVIEWS

- E.Yu.Afanas'eva, D.E.Naumov.* Mechanical stress as a factor of airway remodeling in chronic respiratory diseases with bronchial obstruction syndrome (review)

<i>Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько.</i> Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTS) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы (обзор литературы).....	<i>E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, E.B.Nagovitsyna, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko.</i> Polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes of the glutathione-S-transferase family (GTSS) (review)	115
<i>А.С.Абулдинов.</i> Особенности кислород-транспортной функции крови у беременных с внебольничной пневмонией (обзор литературы).....	<i>A.S.Abuldinov.</i> Features of blood oxygen transport function of pregnant women with community-acquired pneumonia (review)	126

УДК 614.2:616.24(571.61/.64)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-8-20

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ И УПРАВЛЕНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ НАСЕЛЕНИЮ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Е.В.Полянская

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести анализ основных проблем организации и управления медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Дальневосточного федерального округа, позволяющий оценить сеть и структуру специализированных учреждений здравоохранения и уровень их ресурсного обеспечения, условия деятельности специалистов здравоохранения и степень их влияния на показатели качества медицинской помощи; представить предложения по оптимизации и совершенствованию пульмонологической помощи населению и повышению ее эффективности. **Материалы и методы.** Для организации исследования использованы методы структурного и сравнительного анализа, контент-анализа научной литературы по проблемам организации и управления пульмонологической помощи, экспертной оценки, статистические, социологические и информационно-аналитические методы, базы данных Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральной службы государственной статистики. **Результаты.** Установлено, что одной из существенных региональных проблем в настоящее время являются значительные территориальные диспропорции обеспеченности специализированной пульмонологической помощи населению ресурсами здравоохранения: медицинскими кадрами и коечным фондом. В частности, различия обеспеченности врачами-пульмонологами на территории региона составляют 3,7 раза, а специализированным коечным фондом – в 7,8 раза. При этом в 3 субъектах Дальневосточного федерального округа специалисты пульмонологического профиля отсутствуют, а имеющийся коечный фонд сосредоточен в основном в учреждениях здравоохранения городских населенных пунктов, преимущественно в областных центрах. Среди дефектов качества медицинской помощи больным пульмонологического профиля в амбулаторно-поликлинических условиях основной удельный вес представлен не диагностическими ошибками или дефектами лечения, а неполным обследованием пациентов, доля которых составляет 62,1%, возрастающая до 76,1% в учреждениях здравоохранения сельской местности, среди основных причин которых – «отсутствие необходимых условий» (от 20,2 до 36,8% в зависимости от нозологических форм патологии и условий оказания медицинской помощи) и «неполное и неадекватное обследование» (от 16,7 до 56,7%). **Заключение.** Анализ ресурсного обеспечения пульмонологической помощи населению свидетельствует о существенных региональных различиях, степень которых необходимо учитывать при планировании и организации специализированной медицинской помощи с целью более эффективного управления ею. При этом имеющиеся тенденции не могут обеспечить равную доступность и качество медицинской помощи и создают определенные риски в обеспеченности системы здравоохранения субъектов Российской Федерации профильными ресурсами. Существенную роль в обеспечении качества и эффективности работы специалистов играют условия, в которых они осуществляют свою трудовую деятельность, наличие возможностей для реализации имеющегося потенциала и его развития. При этом анализ экспертной и социологической оценки ресурсного обеспечения, условий оказания медицинской помощи и организационно-методических механизмов ее управления свидетельствует о значительных резервах, которые могут быть использованы в системе организации медицинской помощи больным пульмонологического профиля на уровне первичного звена здравоохранения и повышения ее эффективности. В этой связи, оптимизация лечебной сети и структуры оказания медицинской помощи в современных условиях должны составлять одно из приоритетных направлений региональной политики.

Контактная информация

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, 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, 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., Полянская Е.В. Проблемы организации и управления пульмонологической помощи населению Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С.8–20 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-8-20

For citation:

Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V. Problems of the organization and management of the pulmonological care to the population of the Far Eastern Federal District. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):8–20 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-8-20

Ключевые слова: организация и управление, медицинская помощь, пульмонология, ресурсы здравоохранения, медицинские кадры, коечный фонд, сеть учреждений здравоохранения, Дальневосточный федеральный округ.

PROBLEMS OF THE ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF THE PULMONOLOGICAL CARE TO THE POPULATION OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

V.P.KolosoV, L.G.Manakov, E.V.Polyanskaya

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

SUMMARY. Aim. The analysis of the main problems of organization and management of medical care for patients with respiratory disorders in the Far Eastern Federal District is carried out. It is suggested to optimize and improve pulmonary care to the population and increase its effectiveness. **Materials and methods.** For the organization of the study there were used the methods of structural and comparative analysis, content analysis of scientific literature on the problems of organization and management of pulmonary care, expert evaluation, statistical, sociological and information-analytical methods, databases of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Federal State Statistics Service. **Results.** It has been established that one of the significant regional problems at present time is significant territorial disparities in the provision of specialized pulmonary care for the population with health care resources: medical personnel and bed-care funds. In particular, the differences in the availability of pulmonologists in the region amount to 3.7 times, and by specialized hospital beds by 8.8 times. At the same time, in 3 subjects of the Far Eastern Federal District there are no specialists in the pulmonary profile, and the available bed capacity is mainly concentrated in the health care institutions of urban settlements, mainly in regional centers. Among the defects in the quality of medical care for patients with a pulmonary profile in outpatient conditions, the analysis shows that the main share is not represented by diagnostic errors or treatment defects, but by incomplete examination of patients, whose share is 62.1%, increasing to 76.1% in rural health institutions. The main causes of them are “the lack of necessary conditions” (from 20.2 to 36.8% depending on the nosological forms of pathology and the conditions of medical care) and “incomplete and inadequate examination” (from 16.7 to 56.7%). **Conclusion.** The analysis of the resource provision of pulmonary care to the population indicates significant regional differences, the extent of which must be taken into account when planning and organizing specialized medical care in order to manage it better. At the same time, current trends cannot ensure equal accessibility and quality of medical care and create certain risks in the provision of the health care system of the constituent entities of the Russian Federation with specialized resources. Consequently, the conditions in which they carry out their work activities, the availability of opportunities for the realization of existing potential and its development play a significant role in ensuring the quality and efficiency of the work of specialists. At the same time, the analysis of expert and sociological assessment of resource provision, the conditions of medical care and the organizational and methodological mechanisms of its management indicates significant reserves that can be used in the organization of medical care for patients with a pulmonary profile at the primary health care level and increase its effectiveness. In this regard, optimization of the medical network and the structure of medical care in modern conditions should be one of the priorities of the regional policy.

Key words: organization and management, health care, pulmonology, health care resources, medical personnel, bed capacity, health care network, Far Eastern Federal District.

Характерной особенностью развития медицинской помощи является ее специализация. От уровня специализации, форм и методов организации различных видов специализированной медицинской помощи зависит качество профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний [1, 2]. Стратегическая цель развития пульмонологии – удовлетворение потребностей населения в специализированной профилактической, медико-социальной и лекарственной помощи. При этом основными принципами организации медицинской помощи больным пульмонологического профиля являются: преемственность медицинской помощи на различных этапах ее организации; своевременность и рациональное использование на всех этапах наиболее эффективных методов диагностики, лечения и профилактики; диспансерное наблюдение, проведение медико-социальных и санитарно-оздоровительных

мероприятий [3, 4]. Организация специализированной помощи позволяет существенно улучшить качество медицинской помощи больным болезнями органов дыхания (БОД) и обеспечить положительную динамику не только показателей заболеваемости, но и инвалидности и смертности от этих причин, получить значительный экономический и социальный эффект. В специализированных учреждениях наблюдается меньше тактических ошибок при организации лечебных мероприятий, по сравнению с общепрофильными учреждениями здравоохранения (рис. 1).

Вместе с тем, отрасль здравоохранения, являясь сложной и многоуровневой системой, испытывает различные негативные тенденции, что находит отражение в низких оценках населением качества и доступности медицинской помощи, особенно выраженные в системе здравоохранения Дальневосточного региона. В

этой связи решению на Дальневосточных территориях общероссийских проблем системы здравоохранения требуются нетривиальные подходы, где темпы ухудшения экономической и социальной ситуации значительно превышают среднероссийские. Следовательно, при управлении данной отраслью необходимо принимать во внимание специфические особенности региональной системы здравоохранения [5]. В этих условиях оптимизация лечебной сети и структуры оказания медицинской помощи должны составлять одно из приоритетных направлений региональной политики, а основными направлениями деятельности органов управления здравоохранения – развитие первичной медико-санитарной помощи в соответствии с реальными потребностями населения. При этом именно организационно-методические технологии и модернизация системы управления отраслью, используемые системно и внедряемые в повседневную практику на основе комплексных программ профессиональной деятельности, призваны обеспечить повышение эффективности и качества медицинской помощи в пульмонологической практике.

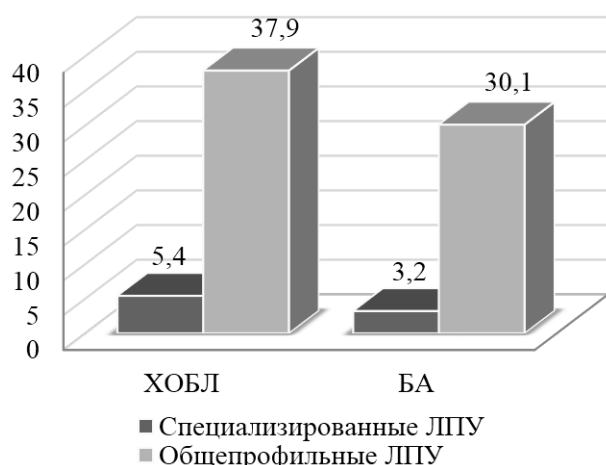


Рис. 1. Частота тактических лечебных ошибок при оказании медицинской помощи больным ХОБЛ и БА в специализированных и общепрофильных организациях (экспертная оценка, %).

Цель исследования – провести анализ основных проблем организации и управления медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Дальневосточного федерального округа, позволяющий оценить сеть и структуру специализированных учреждений здравоохранения и уровень их ресурсного обеспечения, условия деятельности специалистов здравоохранения и степень их влияния на показатели качества медицинской помощи; представить предложения по оптимизации и совершенствованию пульмонологической помощи населению и повышению ее эффективности.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач и организации исследования проведен комплекс информационно-ана-

литических и статистических исследований. Используются методы: описательной статистики, социологические, экспертных оценок, информационно-аналитические; структурного и сравнительного анализа; методы корреляционного анализа и контент-анализа публикаций по проблеме. На основе кластерного анализа построены типологии субъектов Дальневосточного федерального округа (ДФО) по уровням обеспеченности ресурсами здравоохранения в пульмонологии, а также реализован метод ранжирования для формирования их рейтинга. 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 [6].

Анализ качества медицинской помощи больным пульмонологического профиля и условий ее оказания проводился в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения Амурской области на основе социологической и экспертной оценки выполнения действующих стандартов медицинской помощи ретроспективным способом. Объем выборочной статистической совокупности составил 675 наблюдений, который рассчитан по формуле: $N = (t^2 \times \delta^2 \times n) / (\Delta^2 \times n + t^2 \times \delta^2)$, где n – генеральная совокупность (14500), δ^2 – дисперсия (характеризует величину отклонения от средних величин в генеральной совокупности); Δ – предельная ошибка выборки (0,05); t – критерий достоверности Стьюдента [7]. Для решения задач экспертной оценки медицинской помощи больным пульмонологического профиля использованы специально разработанные карты, позволяющие эксперту дать квалифицированную оценку качества медицинской помощи больным пульмонологического профиля. Статистическая оценка ресурсного обеспечения пульмонологии проведена с использованием базы данных Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, Федеральной службы государственной статистики РФ (Росстат) [8, 9].

Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы. На основе программного пакета Microsoft Excel (2016) создана база данных и произведены необходимые расчеты. Анализ полученной информации осуществлялся с использованием относительных и средних величин, коэффициентов соотношения.

Результаты исследования и их обсуждение

Основу организации медицинской помощи населению определяет структурно-функциональный потенциал системы здравоохранения, в составе которого основными элементами являются сеть лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), обеспеченность ме-

медицинских организаций квалифицированным персоналом и материально-техническими ресурсами. Вместе с тем, в связи с широким внедрением высокотехнологичной медицинской помощи в регионах страны возникает необходимость нового (функционального) подхода к формированию схем развития и размещения сети учреждений здравоохранения. При этом структура сети должна соответствовать особенностям патологии населения, а их мощность увязываться с численностью обслуживаемых контингентов и определяться целесообразным минимально допустимым размером. Следовательно, одним из важнейших условий для полного обеспечения населения специализированной медицинской помощью, по мнению экспертов [10, 11], является наличие достаточного количества коек и типов учреждений и рациональная их структура, обеспеченных соответствующими ресурсами, от которых зависит уровень удовлетворения населения в специализированных видах медицинской помощи и ее качество. Однако в современных условиях одной из самых сложных является проблема взаимодействия специализированных медицинских служб с общей лечебной сетью. Всё большая дифференциация терапии, развитие специализированных служб создают, определенные противоречия между органичным принципом работы медицинских формирований и интегральной системой работы участкового врача [11]. При этом следует признать, что преемственность в организации пульмонологической помощи также недостаточно эффективна; наблюдается низкий уровень взаимодействия участковой службы с другими специалистами в оказании медицинской помощи больным [3].

В этой связи, оптимальной системой пульмонологической помощи является организация, основанной на взаимодействии общей лечебной сети и специализированных пульмонологических формирований. При этом в организации медицинской помощи больным БОД важным является сотрудничество поликлинических и больничных врачей, тесная связь специализированных клиник и общей сети, интеграция различных служб (пульмонологии, профессиональной патологии, аллергологии и иммунологии, онкологии, фтизиатрии, рентгенологии и функциональной диагностики) взаимодействие терапевтов и педиатров. Необходима взаимосвязь всех звеньев пульмонологической службы и этапов лечения (участковый врач-терапевт, пульмонологический кабинет, пульмонологическое отделение, реабилитационное отделение, санаторий).

Вопрос об оптимальном числе и рациональной структуре кадров – общая проблема для всех систем здравоохранения мира. Однако решения кадровой проблемы в разных странах лежат в разных плоскостях. В РФ вопросы кадрового обеспечения являются неотъемлемой частью государственной политики в области здравоохранения, а медицинские кадры рассматриваются в качестве главного его ресурса. При этом численность врачебных кадров наряду с их

квалификацией – определяющие факторы своевременности и качества оказания медицинской помощи [12].

Вместе с тем, одной из существенных проблем Российского здравоохранения в настоящее время являются значительные территориальные диспропорции обеспеченности населения медицинскими кадрами. Территориальное неравенство в обеспеченности населения врачами сохраняет свою остроту на всех уровнях территориальной организации в России – на уровне субъектов Федерации и муниципальных образований [13]. Градиенты показателей обеспеченности врачами-пульмонологами между субъектами РФ составляют 43,7%. Еще более значимые различия обеспеченности специалистами наблюдаются на территории ДФО – в 3,7 раза: 0,30 на территории Амурской области и 0,08 – на территории Сахалинской области, республики Бурятия и Забайкальского края (рис. 2). При этом в 4 субъектах РФ врачи-пульмонологи в штатном расписании медицинских учреждений отсутствуют, 3 из которых находятся в ДФО (Камчатский край, Еврейская автономная область и Чукотский автономный округ).

Кроме того, территориальная диспропорция кадровых ресурсов здравоохранения проявляется не только в неравномерном распределении врачей различного профиля и средних медицинских работников в субъектах РФ, но и в значительном их дефиците на селе, в отдаленных районах, в малых городах и поселках. Наряду с этим учреждения пульмонологического профиля на территории региона, как правило, размещены только в городских населенных пунктах при основной сосредоточенности специалистов в учреждениях здравоохранения областного центра: в этом случае значительно страдает обеспеченность и доступность в специализированной пульмонологической помощи сельскому населению.

Имеется диспропорция по уровням медицинской помощи: отмечается существенный переизбыток врачей в стационарах и их дефицит в первичном звене здравоохранения (коэффициент укомплектованности амбулаторно-поликлинических учреждений врачами-пульмонологами колеблется в различных регионах страны от 27 до 96%). Анализ статистического материала показывает, что в амбулаторно-поликлинических учреждениях работает лишь 5% от общего числа врачей-пульмонологов. Вместе с тем, острые заболевания дыхательной системы отмечают 38,4% взрослого населения, а среднегодовая кратность амбулаторных посещений при хронических респираторных заболеваниях высокая и составляет 10-12 посещений на 1 больного в год. В этой связи становится очевидным, что основная нагрузка по оказанию медицинской помощи больным с бронхолегочной патологией возлагается на врачей-терапевтов, преимущественно амбулаторно-поликлинического звена. Отсутствие в амбулаторной сети врачей-пульмонологов порождает ошибки в диагностике и лечении больных, позднее направление в стационар, переполнение общетерапевтических отде-

лений, повторные длительные курсы лечения. Все это снижает уровень доступности и качества специализированной первичной медико-санитарной помощи населению и обуславливает необходимость разработки новых подходов и методов к формированию и управлению кадрами в здравоохранении. В этой связи, ряд

экспертов, анализируя проблему кадрового обеспечения системы здравоохранения субъектов федерации, считает, что логично говорить не столько о дефиците врачей как таковом, сколько о проблеме их рационального распределения [13].

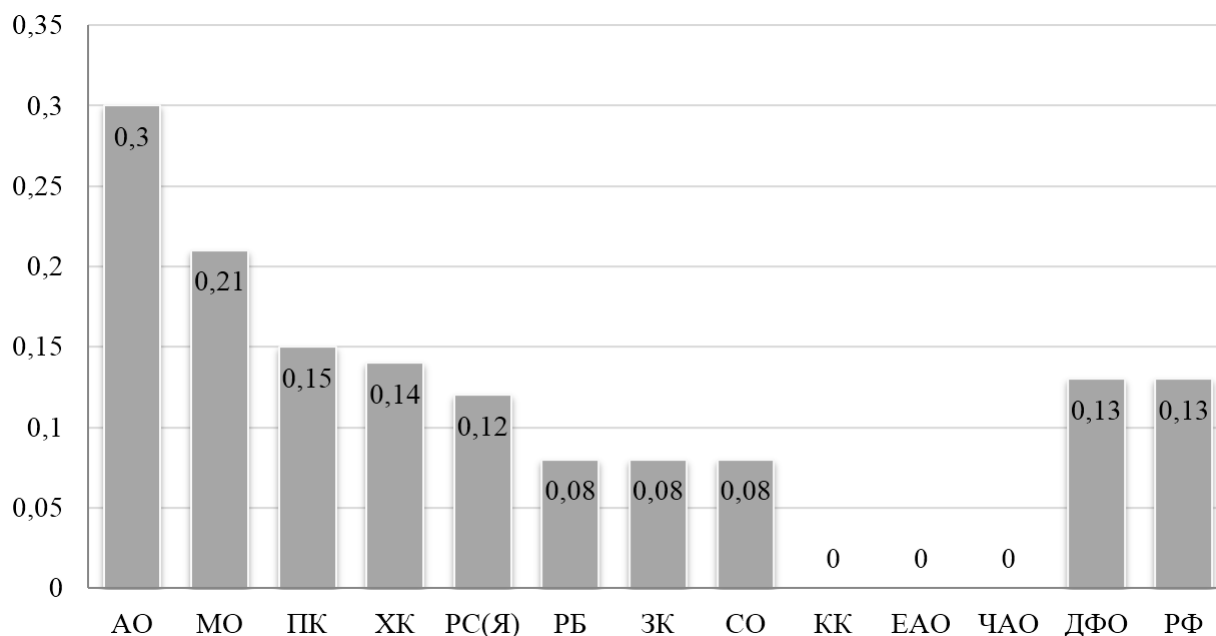


Рис. 2. Ранжированный ряд субъектов ДФО по уровню обеспеченности врачами-пульмонологами (на 10 000 населения, 2018 г.).

Примечание: здесь и далее АО – Амурская область; МО – Магаданская область; ПК – Приморский край; ХК – Хабаровский край; РС(Я) – республика Саха (Якутия); РБ – республика Бурятия; ЗК – Забайкальский край; СО – Сахалинская область; КК – Камчатский край; ЕАО – Еврейская автономная область; ЧАО – Чукотский автономный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; РФ – Российская Федерация.

В настоящее время в РФ, как и во многих странах мира, достаточно много внимания уделяется оптимизации использования коечного фонда, что в первую очередь связано с необходимостью повышения эффективности управления ресурсами здравоохранения. При этом постоянно проводятся мероприятия по снижению количества коек в учреждениях, оптимизации их загрузки, уменьшению времени пребывания в стационаре и увеличению оборота койки [11]. За годы структурных преобразований в здравоохранении ресурсы пульмонологической службы также имеют определенную динамику (табл. 1). В частности, если кадровый потенциал пульмонологии на территории Дальневосточного региона за 30-летний период увеличился вдвое, то специализированный коечный фонд сократился на 20,1%, наиболее существенно в Хабаровском крае (-34,2%), Приморском крае (-32,8%) и Амурской области (-26,0%). При этом следует отметить и положительную динамику обеспеченности населения коечным фондом по профилю «пульмонология», особенно в Сахалинской области, Магаданской области, Камчатском крае и республике Саха (Якутия).

Однако результаты научного анализа обеспеченно-

сти населения РФ больничными койками, их структуры, объемов и показателей деятельности свидетельствуют, что в условиях продолжающегося сокращения коечного фонда и объема больничной медицинской помощи сохраняются выраженные, далеко не всегда объективно обусловленные, территориальные различия. Это диспропорции обеспеченности населения больничными койками, показателей их использования и потребления объемов больничной медицинской помощи, что, безусловно, сказывается на доступности этого вида помощи для населения и ее ресурсоемкости для государства [11]. Диспропорции в показателях обеспеченности больничными койками наблюдаются не только на межрегиональном уровне, но и внутри субъектов РФ. В частности, на территории ДФО различия показателей обеспеченности специализированным коечным фондом составляют 7,8 раза (рис. 3), сосредоточенным в основном в учреждениях здравоохранения городских населенных пунктов при полном отсутствии в учреждениях здравоохранения сельских муниципальных образований, что обуславливает снижение доступности в специализированной медицинской помощи сельского населения. Данная негативная ситуация отчасти компенсируется преобладанием в уровнях обес-

печенности сельского населения коек терапевтического профиля, по сравнению с городским населением, раз-

личия которых на территории региона также достигают более чем двукратных значений.

Таблица 1

Динамика показателей обеспеченности населения врачами и специализированным коечным фондом по профилю «Пульмонология» на территории Дальневосточного федерального округа (на 10 000 населения)

Субъекты ДФО	Врачи-пульмонологи		Коечный фонд	
	1987	2017	1987	2017
Республика Саха (Якутия)	0,00	0,12	0,00	0,72
Камчатский край	0,08	0,00	0,15	0,25
Приморский край	0,09	0,14	2,10	1,41
Хабаровский край	0,07	0,12	1,49	0,98
Амурская область	0,16	0,30	3,00	2,22
Магаданская область	0,00	0,27	1,48	1,92
Сахалинская область	0,01	0,08	0,02	1,23
Еврейская автономная область	0,00	0,00	0,00	0,79
Чукотский автономный округ	0,00	0,00	0,00	0,00
ДФО	0,07	0,14	1,54	1,23

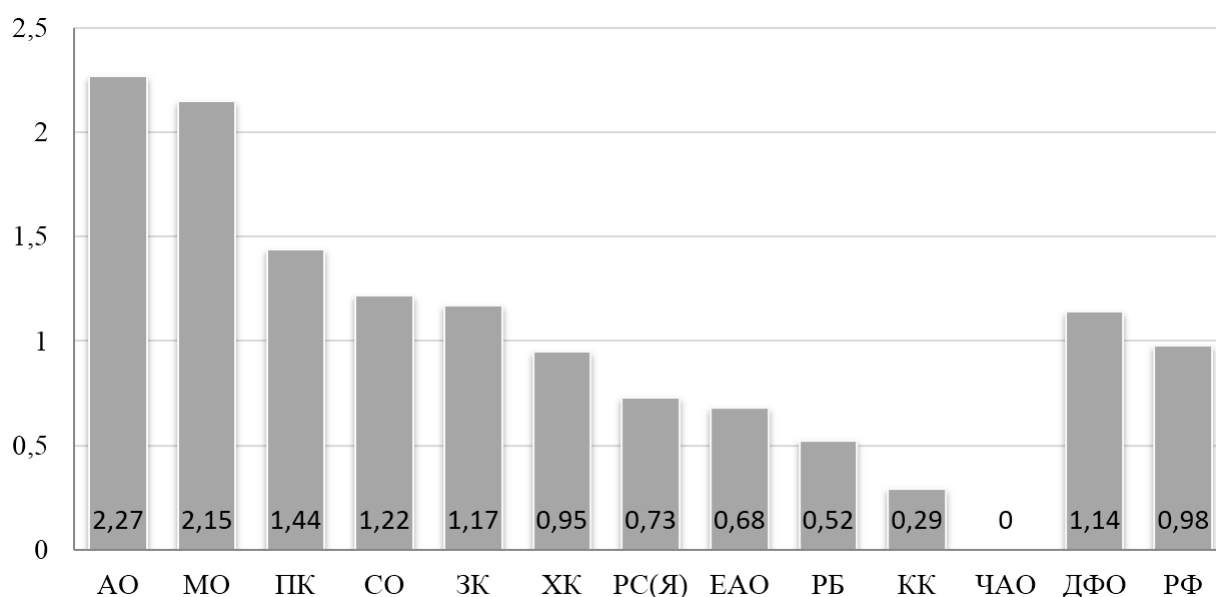


Рис. 3. Ранжированный ряд субъектов ДФО по уровню обеспеченности населения специализированным коечным фондом (на 10 000 населения, 2018 г.).

Направления и темпы динамики показателей обеспеченности специализированным коечным фондом по профилю «пульмонология» имеют разноплановый характер и их уровни различаются на значительную величину. Наблюдается диспропорция качественных показателей стационарной помощи населению городских и сельских населенных пунктов, в учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь различного профиля. Это обусловлено концентрацией специализированных видов помощи и новых медицинских технологий в крупных учреждениях, что диктует необходимость планирования оптимизации маршрутов

пациента для каждого профиля и реструктуризацию коечного фонда. Удельный вес специализированных коек для обеспечения стационарной медицинской помощи больным БОД в общем коечном фонде терапевтического профиля составляет всего 6,4%, при этом соотношение пульмонологических и терапевтических коек составляет 1,0:15,5 (РФ, 2017 г.). Удельный вес коек терапевтического профиля в структуре коечного фонда учреждений здравоохранения Амурской области составляет 10,2% (5,9% – в городе и 30,2% – в селе), а пульмонологического профиля – 2,79%.

Больные хроническими заболеваниями бронхоле-

гочной системы требуют, как правило, продолжительных курсов лечения в условиях стационара. Средняя длительность лечения в пульмонологическом стационаре в советский период развития здравоохранения составляла 22 дня и держалась на высоком уровне (20,5) вплоть до 2009 года, приближаясь в настоящее время к Европейскому уровню. В экономически развитых странах Европы длительность пребывания больных пульмонологического профиля в стационаре в среднем составляет 10,4 дня, терапевтического – 13,8 дней [14].

В настоящее время потребность населения в стационарной медицинской помощи на территории РФ рассчитывается с учетом ожидаемого числа госпитализаций и норматива объема стационарной помощи, установленных Программой государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи [10]. При этом за единицу мощности стационарной сети принимается одна больничная койка, а за расчетную единицу объема стационарной помощи принимается один день пребывания больного на койке (койко-день). Следует отметить, что за период с 2006 по 2018 годы норматив среднего числа дней пребывания в стационаре, служащий одним из критериев для планирования объемов стационарной медицинской по-

мощи и расчета потребности в специализированном коечном фонде по профилю «пульмонология», снизился на 44,9%, в то время как в целом – только на 17,5% (рис. 4). Ретроспективный анализ нормативных значений показателей стационарной медицинской помощи на территории РФ показывает, что если темп снижения норматива объема стационарной помощи за период с 2006 по 2018 годы в целом составляет 21,3%, то по профилю «пульмонология» – 40,5%. При этом разница между максимальными и минимальными значениями показателей в этот период составила 47,3%, а удельный вес нормативных показателей объема пульмонологической помощи в общем объеме стационарной помощи уменьшился на 42,6% (табл. 2).

Данная информация свидетельствует о том, что сокращение уровня госпитализации происходит не пропорционально с другими профилями коечного фонда, а в ущерб некоторым видам специализированной медицинской помощи, в частности, пульмонологии. При этом трудно согласиться с тем, что потребность в госпитализации населения по профилю «пульмонология» за этот период снизилась почти наполовину или на 50% снизился уровень заболеваемости БОД и тяжесть их клинических проявлений, определяющий потребность в стационарном лечении.

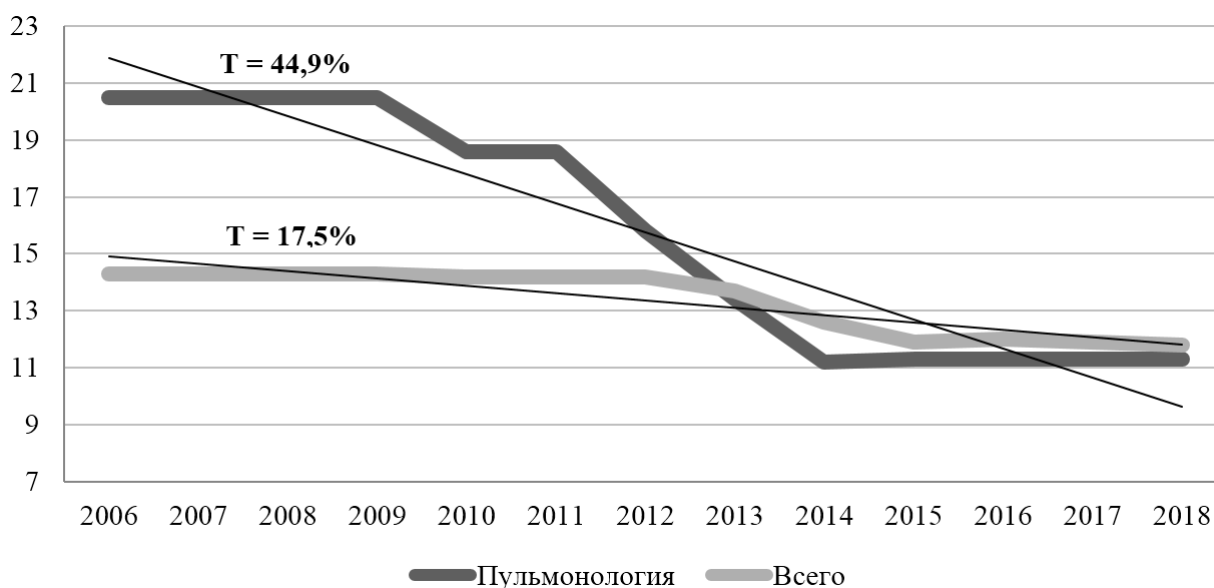


Рис. 4. Динамика федерального норматива среднего числа дней пребывания больных в стационаре по профилю «Пульмонология» и общего контингента больных.

Более того, территориальный поправочный коэффициент к планируемым объемам специализированной медицинской помощи, разработанный с учетом особенностей расселения и транспортной доступности в Дальневосточном регионе, составляет 1,145 (Амурская область) (Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания населению Амурской области медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов: постановление Правительства Амурской области 29.12.2017 №628). При этом территория области по

степени плотности населения отнесена к среднему уровню, что является не совсем объективным. В этой связи, корректировка планируемых объемов медицинской помощи должна проводиться также с учетом заболеваемости населения субъекта РФ и особенностей социально-экономической и демографической структуры населения.

Таким образом, анализ ресурсного обеспечения пульмонологической помощи населению в современных условиях свидетельствует о существенных региональных различиях, степень которых необходимо

учитывать при планировании и организации специализированной медицинской помощи с целью более эффективного управления ею. Региональная, климатогеографическая неоднородность и социально-экономическое неравенство территорий в значительной степени определяют асимметрию показателей обеспеченности кадрами здравоохранения в субъектах

Федерации. При этом разнонаправленность имеющихся тенденций не могут обеспечить равную доступность и качество медицинской помощи всех категорий населения и создают определенные риски в обеспеченности системы здравоохранения субъектов РФ профильными ресурсами.

Таблица 2

Динамика нормативных показателей Федеральной программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи по профилю коек

Профиль коек	Нормативы объемов стационарной медицинской помощи (число койко-дней на 1000 населения)												
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Всего	2813	2812	2812	2813	2780	2780	2780	2635	2573	2297	2309	2255	2214
Пульмонология	57,0	57,3	52,2	52,0	52,0	52,0	44,3	36,2	30,2	36,2	36,2	36,2	33,9
Удельный вес, %	2,03	2,04	1,85	1,84	1,87	1,87	1,59	1,37	1,17	1,57	2,56	1,60	1,53
	Нормативы среднего числа дней пребывания в стационаре												
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Всего	14,3	14,3	14,3	14,3	14,2	14,2	14,2	13,7	12,6	11,9	12,0	11,9	11,8
Пульмонология	20,5	20,5	20,5	20,5	18,6	18,6	15,8	13,4	11,2	11,3	11,3	11,3	11,3

Особую роль в организации адекватной помощи населению, страдающему заболеваниями органов дыхания, играет амбулаторно-поликлинический этап, которому отводится основной объем работы по раннему выявлению хронических форм БОД и ведущая роль в проведении лечебно-оздоровительных мероприятий (80,0% больных начинают и заканчивают лечение в поликлинике). При этом главным подразделением на уровне организации специализированной первичной медико-санитарной помощи населению является пульмонологический кабинет поликлиники. Следовательно, в системе организации пульмонологической помощи не представляется возможным обеспечить эту помощь без участия участковых терапевтов, а улучшение качества не может базироваться исключительно на специализированных формированиях. Однако качество амбулаторно-поликлинической помощи больным БОД требует дальнейшего совершенствования. Недостаточное материально-техническое обеспечение амбулаторной службы и недостаточная профессиональная подготовка участковых врачей в области пульмонологии снижают эффективность работы. Вместе с тем именно в этом звене имеются большие возможности в улучшении медико-социальных и экономических показателей здоровья населения. В этой связи, большую роль в развитии медицинской помощи в целом, играет дальнейшее совершенствование амбулаторно-поликлинической службы. При реализации поликлинических услуг необходимо соблюдение преемственности в обследовании и лечении больных между поликлиникой, стационаром и учреждениями скорой медицинской помощи, широкое использование современных методов диагностики и лечения, что

будет способствовать повышению уровня оказания медицинской помощи [3].

Одним из важных условий эффективности медицинской помощи пульмонологическим больным является обеспечение различных групп населения доступными и квалифицированными ее видами. При этом доступность и качество медицинской помощи законодательно рассматривается, как один из основных принципов охраны здоровья населения РФ, обеспечивающих условия для реализации конституционного права на охрану здоровья (Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. URL: <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html>).

Однако среди дефектов качества медицинской помощи больным пульмонологического профиля в амбулаторно-поликлинических условиях, как показывает анализ, основной удельный вес представлен не диагностическими ошибками или дефектами лечения, а неполным обследованием пациентов, доля которых составляет 62,1%, возрастая до 76,1% в учреждениях здравоохранения сельской местности (табл. 3). При этом среди причин дефектов качества медицинской помощи основными являются «отсутствие необходимых условий» (от 20,2 до 36,8% в зависимости от нозологических форм патологии и условий оказания медицинской помощи) и «неполное и неадекватное обследование» (от 16,7 до 56,7%).

Следовательно, существенную роль в обеспечении качества и эффективности работы специалистов играют условия, в которых они осуществляют свою трудовую деятельность, наличие возможностей для реализации имеющегося потенциала и его развития. В

этой связи, оказание доступной и качественной первичной медицинской помощи в значительной степени зависит не только от квалификации медицинских работников, но и от степени удовлетворенности объемом и содержанием выполняемой ими работы [1, 15]. Причинами неудовлетворенности условиями работы в большинстве случаев, по мнению экспертов, являются: слабая материально-техническая база (35,4% опрошенных), устаревшее диагностическое оборудование (31,7%), низкая заработная плата (53,2%), много бу-

мажной работы (79,4%) и многие другие [16]. При этом результаты аналогичного социологического исследования условий профессиональной деятельности врачей-терапевтов участковых свидетельствует, что наибольший удельный вес негативных оценок степени удовлетворенности различными компонентами условий работы обусловлен уровнем оплаты труда (57,6±2,3% респондентов) и уровнем трудовой нагрузки (55,9±2,3%) [17].

Таблица 3

Структура дефектов качества медицинской помощи, выявляемых в процессе ее экспертизы в амбулаторно-поликлинических учреждениях Амурской области (исследования ДНЦ ФПД, %)

Респонденты (врачи-терапевты участковые)	Дефекты качества медицинской помощи				
	Дефекты оформления	Неполное обследование	Диагностические ошибки	Неадекватное лечение	Другие
Городские ЛПУ	20,1±3,2	57,7±4,0	5,4±1,8	6,0±1,9	10,8±2,5
Сельские ЛПУ	15,2±5,2	76,1±6,2	4,3±2,9	2,2±0,7	2,2±0,7
Коэффициент Стьюдента (t)	t=0,80	t=2,25	t=0,32	t=1,35	t=3,44
Амурская область	19,0±2,8	62,1±3,4	5,1±1,5	5,1±1,5	8,7±2,0

В частности, оценка нормативной нагрузки врача-терапевта участкового во время амбулаторно-поликлинического приема пациентов, позволила выявить идентичность социологических оценок в различных субъектах РФ, в том числе на территории Дальневосточного региона (Амурская область), подавляющее большинство респондентов в которых (83,0±2,3%) считают нормы нагрузки высокими, не способными обеспечить достижение качественных показателей на амбулаторно-поликлиническом приеме. При этом оценочные значения степени оптимальности нагрузок врачей-терапевтов во время амбулаторно-поликлинического приема зависимы ($r=1,0$) от уровня профессиональной квалификации специалистов здравоохранения: чем выше уровень профессиональной квалификации, тем более критично оцениваются используемые нормы нагрузки в амбулаторно-поликлинической практике, основанные на личном профессиональном опыте. При этом значительные различия ($t=1,77$) наблюдаются и при сравнительном анализе показателей удовлетворенности уровнем трудовой нагрузки врачей в учреждениях здравоохранения села (54,3±7,3%) и города (39,6±4,0%). Однако главные проблемы в системе здравоохранения РФ связаны с оплатой труда врачей: в целом только 35,7±2,2% врачей-терапевтов участковых удовлетворены уровнем оплаты труда. Следовательно, большинство опрошенных (рис. 5) не удовлетворены размером заработной платы и считают, что уровень оплаты труда не соответствует их квалификации, практическому опыту, затратам вре-

мени, физической и морально-психологической нагрузке.

Одной из главных современных задач пульмонологии является обеспечение системы активного выявления больных с патологией органов дыхания и лиц в стадии предболезни, а также лиц с факторами их риска. Как известно, ранняя диагностика заболеваний органов дыхания играет огромную роль в достижении положительных результатов лечения [3, 18]. В этой связи в соответствии со стандартами оснащения кабинета врача-пульмонолога и отделения пульмонологии (приказ МЗ РФ №916н от 15.11.2012 г.), перед органами и учреждениями здравоохранения стоит задача укомплектования соответствующих подразделений пульмонологической службы диагностическим и лечебным оборудованием. При этом если в целом врачи-терапевты участковые оценивают степень обеспеченности и оснащенности амбулаторно-поликлинических учреждений диагностическим оборудованием для пациентов пульмонологического профиля как «среднюю» (35,2±2,2%), 18,7±1,3% – как «низкую» и «очень низкую», а 26,8±1,3% – как «высокую» и «очень высокую» (19,3±1,8% респондентов затруднились ответить), то врачи-пульмонологи амбулаторно-поликлинического звена дают преимущественно «высокие» (47,4%) и «очень высокие» (15,8%) оценки данного состояния. Следовательно, степень оснащенности оборудованием специализированных кабинетов выше, чем общепрофильной службы учреждений здравоохранения.

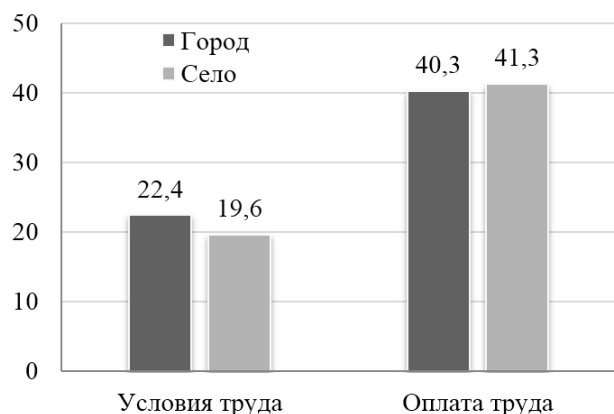


Рис. 5. Сравнительный анализ негативных оценок условий профессиональной деятельности врачей-терапевтов участковых в медицинских организациях городской и сельской местности (социологический опрос, Амурская область, %).

В целом при анализе материально-технического обеспечения учреждений первичного звена здравоохранения ранговые позиции неудовлетворительных оценок («скорее не удовлетворены, чем удовлетворены» и «совсем не удовлетворены») распределились следующим образом (табл. 4): 1-е место – «оснащение оборудованием и приборами» ($43,8 \pm 2,3\%$); 2-е место – «обеспеченность инструментами, расходными материалами, инвентарем» ($39,0 \pm 2,2\%$). 3-е место – «площадь, планировка, техническое состояние помещений» ($34,4 \pm 2,3\%$). При этом совокупная доля негативных оценок удовлетворенностью врачей-терапевтов участковых материально-техническим обеспечением амбулаторно-поликлинических учреждений на территории Дальневосточного региона (Амурская область) менее выражена (рис. 6) по сравнению с аналогичными оценками в центральной части России (Ярославская область).

Таблица 4

Степень удовлетворенности врачей-терапевтов участковых материально-техническим обеспечением амбулаторно-поликлинических учреждений (социологический опрос, %)

Характер материально-технического обеспечения	Социологические оценки					Всего
	4-5 баллов	3 балла	2 балла	1 балл	Нет ответа	
Оснащение необходимым оборудованием и приборами	16,4 $\pm$ 2,6	38,4 $\pm$ 3,4	33,5 $\pm$ 2,2	10,3 $\pm$ 2,1	4,1 $\pm$ 1,4	100,0
Обеспеченность инструментами и инвентарем	15,4 $\pm$ 2,5	41,0 $\pm$ 3,5	29,2 $\pm$ 3,2	9,8 $\pm$ 2,1	4,6 $\pm$ 1,5	100,0
Планировка, техническое состояние помещений	21,0 $\pm$ 2,9	39,0 $\pm$ 3,4	22,1 $\pm$ 2,9	12,3 $\pm$ 2,3	5,6 $\pm$ 1,6	100,0

Примечание: 4-5 баллов – «полностью удовлетворены»; 3 балла – «скорее удовлетворены, чем не удовлетворены»; 2 балла – «скорее не удовлетворены, чем удовлетворены»; 1 балл – «совсем не удовлетворены».

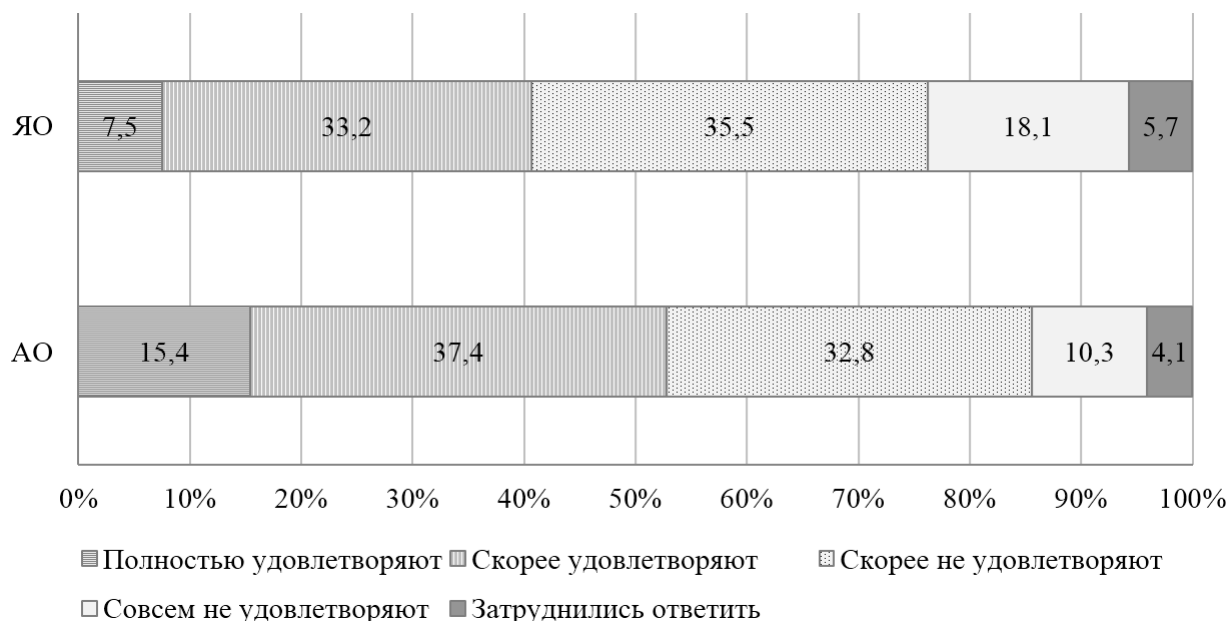


Рис. 6. Степень удовлетворенности врачей-терапевтов участковых материально-техническим обеспечением (оснащение оборудованием) амбулаторно-поликлинических учреждений.

Примечание: ЯО – Ярославская область; АО – Амурская область.

Близкие к аналогичным оценкам результаты представлены и в материалах других экспертов [19]: материально-техническим оснащением поликлиники удовлетворены более половины участковых терапевтов, оценив его на «4-5» баллов (от 7,5 до 21,0%). Более чем каждый третий участник анкетирования (от 33,2 до 41,0%) оценил оснащенность поликлиники на «3» балла. При этом от 34,4 до 51,6% респондентов не удовлетворены различными аспектами материально-технического оснащения поликлиники. Наличие необходимых ресурсов для выполнения своих обязанностей и обеспечения высокого качества лечения было очень важным для 67% врачей.

Таким образом, анализ экспертной и социологической оценки ресурсного обеспечения, условий оказания медицинской помощи и организационно-методических механизмов ее управления свидетельствует о значительных резервах, которые могут быть использованы в системе организации медицинской помощи больным пульмонологического профиля на уровне первичного звена здравоохранения и повышения ее эффективности. При этом анализ проблем медико-технического обеспечения пульмонологии показал, что их решение обусловлено в основном дефицитом материально-технических и финансовых ресурсов. В этой связи, наличие в медицинских организациях современного медицинского оборудования определяет доступность диагностических и профилактических услуг, а его дефицит снижает степень

удовлетворенности населения объемами бесплатной медицинской помощи.

Заключение

В целом проведенный контент-анализ по проблемам организации и управления в пульмонологии, как и результаты собственных исследований, показали, что главными недостатками существующей региональной сети специализированных учреждений здравоохранения являются: различия в обеспечении ресурсами здравоохранения населения различных территориальных образований; несоответствие существующей сети ЛПУ и объемов медицинской помощи потребностям населения. В этой связи, оптимизация лечебной сети и структуры оказания медицинской помощи в современных условиях должны составлять одно из приоритетных направлений региональной политики. При этом ключевым моментом в системе организации медицинской помощи населению в настоящее время является необходимость обеспечения баланса объемов помощи, оказываемой на уровне первичного звена здравоохранения и его специализированных служб.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицюк Е.М., Дугина Е.А., Гольдштейн С.Л., Блохина С.И. Совершенствование представлений о ресурсно-результативном потенциале медицинского учреждения // Системная интеграция в здравоохранении. 2016. №2(28). С.40–53.
2. Щепин О.П., Плясунова Э.Я.; Трегубов Ю.Г.; Роговина А.Г. Современные проблемы организации медицинской помощи населению // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2008. №2. С.31–35.
3. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Курганова О.П. Организация и качество медицинской помощи больным пульмонологического профиля. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2017. 240 с.
4. Чучалин А.Г. Аверьянов А.В., Антонова Н.В., Черняев А.Л. Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации (2004–2008) // Пульмонология. 2004. №1. С.34–38.
5. Заднепровская А.Н., Капитоненко Н.А. Комплексная оценка и научное обоснование путей развития кадрового потенциала здравоохранения региона // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2016. №2. С.10. URL: <http://www.fesmu.ru/voz/20162/2016210.aspx>
6. Данилова Н.В. Роль медико-социальных показателей в оценке кадрового обеспечения здравоохранения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №7-4. С.558–562.
7. Медик В.А. Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине: уч. пособие. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с.
8. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения в 2005-2017 гг. М.: ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, 2006-2017. URL: <https://www.mednet.ru/>
9. Российский статистический ежегодник: Статистический сборник. Официальное издание Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М., 2018. URL: <https://www.gks.ru/>
10. Кравченко Н.А., Розанов В.Б. Методологические подходы к формированию территориальных нормативов объема медицинской помощи // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. №4(32). С.2.
11. Щепин В.О. Структурно-функциональный анализ коечного фонда лечебно-профилактических организаций государственной системы здравоохранения Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. Т.22, №1. С.15–18.

12. Хурцилава О.Г., Лучкевич В.С., Авдеева М.В., Филатов В.Н., Самодова И.Л. Общемировые и Российские тенденции развития кадровой политики в сфере здравоохранения // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова. 2015. Т.7, №2. С.123–132.
13. Калашников К.Н. Ресурсное обеспечение российского здравоохранения: проблемы территориальной дифференциации // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2015. №1(37). С.72–87. doi: 10.15838/esc/2015.1.37.5
14. World Health Organization (WHO). WHO Regional Office for Europe. URL: <http://www.euro.who.int/ru/ru/home>
15. 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.
16. Царева О.В. Некоторые результаты социологического опроса врачей-терапевтов Московской области // Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья имени Н.А.Семашко. 2016. №1-2. С.163–165.
17. Новокрещенов И.В., Новокрещенова И.Г. Самооценка статуса и престижа работы врача клинической больницы медицинского вуза // Социология медицины. 2013. №2(23). С.23–25.
18. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Кику П.Ф., Полянская Е.В. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с.
19. Харкимова З.С., Маховская Т.Г. Региональный опыт социологических исследований в оценке организации труда и сохранении медицинских кадров // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. №2. С.25–29.

REFERENCES

1. Gritsyuk E.M., Dugina E.A., Goldstein S.L., Blochina S.I. Improving perceptions about the resource and productive potential of medical institutions. *System Integration in Health Care: Electronic Scientific Journal* 2016; (2):40–53 (in Russian).
2. Schepin O.P., Plysunova E.Y., Tregubov Y.G., Rogovina A.G. The actual issues of the medical care organization. *Probl. Sotsialnoi Gig. Zdravookhraneniia i Istor. Med.* 2008; 2:31–35 (in Russian).
3. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kurganova O.P. Organization and quality of medical care for patients with lung diseases. Blagoveshchensk; 2017 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Aver'yanov A.V., Antonova N.V., Chernyaev A.L. The concept of development of pulmonological care for the population of the Russian Federation (2004–2008). *Russian Pulmonology* 2004; (1):34–38 (in Russian).
5. Zadneprovskaya A. N., Kapitonenko N.A. Comprehensive assessment and scientific substantiation of ways of development of personnel potential of the region's healthcare. *Bulletin of public health and healthcare of the Far East of Russia* 2016; 2:10. Available at: <http://www.fesmu.ru/voz/20162/2016210.aspx>
6. 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).
7. Medik V.A., Tokmachev M.S. Mathematical statistics in medicine. Moscow: Finansy i statistika; 2007 (in Russian).
8. Resources and activities of medical healthcare organizations in 2005–2017. Moscow; 2006–2017 (in Russian). Available at: <https://www.mednet.ru/>
9. Russian statistical yearbook. Moscow; 2018 (in Russian). Available at: <https://www.gks.ru/>
10. Kravchenko N.A., Rozanov V.B. Methodological approach towards development of territorial standards of health care capacity. *Social aspects of population health* 2013; (4):2 (in Russian).
11. Schepin V.O. The structural functional analysis of beds stock of curative preventive organizations of the state public health system of the Russian Federation. *Probl. Sotsialnoi Gig. Zdravookhraneniia i Istor. Med.* 2014. 22(1):15–18 (in Russian).
12. Hurtsilava O.G., Luchkevich V.S., Avdeeva M.V., Filatov V.N., Samodova I.L. Global and russian tendencies in the human resource management in health care. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I.Mechnikov* 2015; 7(2):123–132 (in Russian).
13. Kalashnikov K.N. Resource security of healthcare in Russia: issues of territorial differentiation. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast* 2015; (1):72–87. doi: 10.15838/esc/2015.1.37.5
14. World Health Organization (WHO). WHO Regional Office for Europe. Available at: <http://www.euro.who.int/en/home>
15. 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).
16. Tsareva O.V. Some results of a sociological survey of physicians in the Moscow region. *Byulleten' Natsional'nogo NII obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A.Semashko* 2016; (1-2):163–165 (in Russian).
17. Novokreschenov I.V., Novokreschenova I.G. The self-evaluation of status and prestige of work of physician in clinical hospital of medical university. *Sociology of Medicine* 2013; (2):23–25 (in Russian).
18. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. Respiratory diseases in the Far East of Russia: epidemi-

ologic and social-hygienic aspects. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in Russian).

19. Kharkimova Z.S., Makhovskaya T.G. Regional experience of sociological studies for assessing labor management and for preserving medical personnel. *Kremlin Medicine Journal* 2013; (2):25–29 (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: kolosov.53@inbox.ru

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория 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

Елена Викторовна Полянская, канд. эконом. наук, временно исполняющая обязанности директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: 8-924-672-56-30; e-mail: polanska2011@yandex.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: kolosov.53@inbox.ru

Leonid G. Manakov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist, 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

Elena V. Polyanskaya, PhD (Economics), Action Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; phone: 8-924-672-56-30; e-mail: polanska2011@yandex.ru

Поступила 11.02.2020
Принята к печати 21.02.2020

Received February 11, 2020
Accepted February 11, 2020

УДК (616.248+612.225)616-001.19:(616.233:611-018.1/7)616-002

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-21-31

КЛЕТОЧНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Б.Пирогов, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, Е.Ю.Афанасьева, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.В.Ушакова,
А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение взаимосвязи структуры воспалительно-клеточного паттерна и профиля цитокинов дыхательных путей с характером их изменений в ответ на острое холодное воздействие при бронхиальной астме (БА). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 42 больных, наблюдавшихся с диагнозом персистирующей БА легкой и среднетяжелой формы. Все больные получали лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. Комплексное исследование включало оценку контроля астмы, функции внешнего дыхания до и после проведения 3-минутной пробы изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ), анализ индуцированной и спонтанно продуцируемой мокроты с определением цитоза, клеточного состава и концентрации IL-1b, IL-8, TNF α , IL-13, IL-18, IL-5, IL-10 исходно и после пробы ИГХВ. **Результаты.** По результатам ответа на пробу ИГХВ больные были распределены в две группы: 1 группа (n=20) с отсутствием реакции на ИГХВ, 2 группа (n=22) с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ ИГХВ}} = -4,2 \pm 1,2$ и $-15,3 \pm 1,7\%$, соответственно, $p > 0,001$). Больные были сопоставимы по уровню контроля астмы (АСТ $19,6 \pm 1,4$ и $19,1 \pm 1,3$ баллов, соответственно, $p > 0,05$) и функции внешнего дыхания (ОФВ $_1$ $94,1 \pm 3,1$ и $101,2 \pm 3,9\%$ долж., соответственно, $p > 0,05$). При анализе цитограмм мокроты больные обеих групп характеризовались смешанным паттерном бронхиального воспаления с многочисленным пулом эозинофилов ($4,65 \pm 1,49$ и $7,0 \pm 2,0\%$, соответственно, $p > 0,05$) и нейтрофилов ($57,0 \pm 2,18$ и $52,2 \pm 2,96\%$, соответственно, $p > 0,05$). В ответ на пробу ИГХВ во 2 группе наблюдалось увеличение цитоза (на $0,04 \pm 0,21$ и $0,94 \pm 0,23$ клеток/мкл, соответственно, $p < 0,01$), в обеих группах снижалось число клеток бронхиального эпителия (на $2,94 \pm 1,27$ и $2,76 \pm 1,44\%$, соответственно, $p > 0,05$). У больных 2 группы найдена тесная связь между базовым содержанием эпителиоцитов мокроты и ОФВ $_1$ /ЖЕЛ ($r = -0,57$; $p = 0,009$); СОС $_{25-75}$ ($r = -0,47$; $p = 0,048$), а также между числом макрофагов и нейтрофилов ($r = -0,86$; $p = 0,000001$), свидетельствующая о доминирующей роли нейтрофилов в реализации ХГДП. Под влиянием холодного триггера во 2 группе, по отношению к первой, регистрировалось значимое повышение уровня TNF α , концентраций IL-1b и IL-8. В общей группе больных выявлена тесная корреляция между уровнем контроля болезни (АСТ) и изменениями в концентрации IL-1b после пробы ИГХВ ($r = -0,34$; $p = 0,043$), а также между исходной концентрацией TNF α в мокроте больных и выраженностью бронхоконстрикторной реакции на вдыхание холодного воздуха ($r = 0,35$; $p = 0,036$). **Заключение.** Высказано предположение о нейтрофильном пуле бронхов больных с ХГДП как критическом факторе развития дисбаланса в системе регулирующих бронхоспазм цитокинов Th2 и Th1 типов. В качестве дополнительного фактора стимуляции Th1 профиля цитокинов рассмотрены бронхиальные эпителиоциты, уменьшение количества которых обусловлено деструкцией, опосредующей высвобождение из клеток провоспалительных медиаторов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодная гиперреактивность дыхательных путей, эозинофильный воспалительно-клеточный паттерн, нейтрофилы, цитокины, клетки бронхиального эпителия.

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, 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. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Ушакова Е.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Клеточное воспаление и профиль цитокинов бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 21-31. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-21-31

For citation:

Pirogov A.B., Naumov D.E., Gassan D.A., Afanaseva E.Yu., Kotova O.O., Sheludko E.G., Ushakova E.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Cellular inflammation and the profile of bronchial cytokines in patients with bronchial asthma with cold airway hyperresponsiveness. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ*=Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2020; (75):21-31 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-21-31

CELLULAR INFLAMMATION AND THE PROFILE OF BRONCHIAL CYTOKINES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

A.B.Pirogov, D.E.Naumov, D.A.Gassan, E.Yu.Afanaseva, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.V.Ushakova,
A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Aim. To study the relationship between the structure of the inflammatory-cell pattern and the profile of respiratory cytokines with the nature of their changes in response to acute cold exposure in asthma. **Materials and methods.** 42 patients with a diagnosis of persistent mild-to-moderate asthma were observed. All patients were treated with inhaled glucocorticosteroids. The comprehensive study included the assessment of asthma control, lung function before and after a 3-minute test of isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA), the analysis of induced and spontaneously produced sputum with determination of cytosis, cell composition and concentration of IL-1b, IL-8, TNF α , IL-13, IL-18, IL-5, IL-10 initially and after the IHCA test. **Results.** According to the results of the response to the IHCA, the patients were divided into two groups: the 1st group ($n=20$) was with no reaction to IHCA, the 2nd group ($n=22$) with cold airway hyperresponsiveness (CAHR) ($\Delta\text{FEV}_1 = -4.2 \pm 1.2$ and $-15.3 \pm 1.7\%$, respectively, $p=0.001$). The patients were comparable in terms of asthma control (ACT 19.6 ± 1.4 and 19.1 ± 1.3 points, respectively, $p>0.05$) and lung function (FEV_1 94.1 ± 3.1 and $101.2 \pm 3.9\%$ pred., respectively, $p>0.05$). When analyzing sputum cytograms, the patients of both groups were characterized by a mixed pattern of bronchial inflammation with a large pool of eosinophils (4.65 ± 1.49 and $7.0 \pm 2.0\%$, respectively, $p>0.05$) and neutrophils (57.0 ± 2.18 and $52.2 \pm 2.96\%$, respectively, $p>0.05$). In response to the IHCA, an increase in cytosis was observed in the 2nd group (by 0.04 ± 0.21 and 0.94 ± 0.23 cells/mL, respectively, $p<0.01$), and the number of bronchial epithelial cells decreased in both groups (by 2.94 ± 1.27 and $2.76 \pm 1.44\%$, respectively, $p>0.05$). In patients of the 2nd group, a close relationship was found between the baseline content of sputum epithelial cells and FEV_1/FVC ($r=-0.57$; $p=0.009$); MEF_{25-75} ($r=-0.47$; $p=0.048$), as well as between the number of macrophages and neutrophils ($r=-0.86$; $p=0.000001$), which indicated the dominant role of neutrophils in the implementation of CAHR. Under the influence of the cold trigger, a significant increase in TNF α levels, IL-1b and IL-8 concentrations were registered in group 2 in comparison to the 1st group. In the general group of patients, a close correlation was found between the level of asthma control (ACT) and changes in the IL-1b concentration after the IHCA ($r=-0.34$; $p=0.043$), as well as between the initial concentration of TNF α in the sputum of patients and the severity of the bronchoconstrictor reaction to inhaled cold air ($r=0.35$; $p=0.036$). **Conclusion.** It is suggested that the neutrophil pool of the bronchi of patients with CAHR is a critical factor in the development of an imbalance in the system of Th2 and Th1 types of cytokines regulating bronchospasm. Bronchial epithelial cells were considered as an additional factor for stimulating the Th1 profile of cytokines. The decrease in the number of these cells is caused by destruction mediating the release of proinflammatory mediators from the cells.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, eosinophilic inflammatory cell pattern, neutrophils, cytokines, bronchial epithelial cells.

Каскад свободнорадикальных реакций, формирующийся при оксидативном стрессе при бронхиальной астме (БА) приводит к окислительному повреждению всех жизненно важных молекул – белков, липидов, нуклеиновых кислот, обуславливает нарушение структуры и функции биомембран, деструкцию паренхимы респираторного тракта [1, 2]. Провоспалительные эффекты оксидантов связаны со способностью модифицировать активность нуклеарного фактора карра В (NF-kB) – одного из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток и ассоциированного с активностью воспаления при астме [3, 4].

Хроническое воспаление и бронхиальная гиперреактивность, развивающиеся при БА, могут быть спровоцированы влиянием различных триггеров – индукторов генерации активных форм кислорода и других медиаторов клеточного окисления, выступающих в качестве сигнальных молекул, регулирующих активность NF-kB и экспрессию провоспалительных цито-

кинов [3, 4]. Установлено, что воздействие на дыхательную систему больных БА низких температур атмосферного воздуха с формированием гиперреактивности бронхов на холодовой триггер, сопровождается увеличением концентрации в индуцированной мокроте (ИМ) пациентов IL-10, IL-5 и IL-1b [5]. Данное обстоятельство согласуется с концепцией антагонистических и синергических взаимоотношений в патогенезе БА цитокинов Th2 и Th1 типов. Ранее было показано влияние на Th2-ответ специфичного для астмы транскрипционного фактора GATA-3, который участвует в индукции экспрессии Th2-цитокинов, дифференцировке CD4 Т-клеток в клетки Th2 типа, ингибировании Th1-специфичных факторов, опосредуя такие компоненты клинического течения болезни, как гиперреактивность и ремоделирование бронхов [4, 6, 7]. При этом не отрицается участие в аллергическом воспалении дыхательных путей NF-kB-зависимых Th1-цитокинов, что подтверждается резким увеличением связывающей активности NF-kB у больных БА

[4]. Следует принять во внимание тот факт, что у астматиков с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП), в низкотемпературные сезоны года снижение противовирусного иммунитета, отчасти связанное с активацией NF- κ B и экспрессией генов провоспалительных цитокинов, может служить причиной персистенции инфекции в дыхательных путях и рассматриваться как один из независимых механизмов неконтролируемого течения болезни [4].

Несмотря на проводимые в течение десятилетий исследования за рубежом и в России, проблема эндогенной регуляции воспаления, хемотаксиса, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функционирования моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, поддержания нарушенного гомеостаза и иммунитета при БА в настоящий момент не утратила своей значимости. Остаётся открытым вопрос о соотношении статусов клеточного и гуморального воспаления у пациентов БА с гиперреактивностью бронхов на холодовой триггер.

Целью настоящей работы явилась оценка взаимосвязи динамических изменений структуры бронхиального клеточного воспаления и профиля цитокинов у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой стимул.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 42 больных (средний возраст $38,5 \pm 2,8$ лет) с ранее установленным диагнозом персистирующей БА легкой и среднетяжелой формы, согласно критериям GINA [8].

В исследование включались лица обоего пола в возрасте до 60 лет с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) более 70% от должного значения при базовом спирометрическом исследовании, получавшие терапию ингаляционными глюкокортикостероидами в суточной дозе <1000 мкг/сут в пересчете по бекламетазону в течение не менее 4 недель до момента включения в исследование. От всех больных получено письменное информированное согласие на участие и обработку данных.

Дизайн работы, помимо сбора анамнеза и объективных данных, предполагал стандартное мониторирование клинических симптомов БА при помощи вопросника Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002); базовое исследование вентиляционной функции легких с анализом кривой поток-объем форсированного выдоха при рутинной спирометрии (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с последующей оценкой реакции дыхательных путей на холодовой стимул при проведении стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [9]; сбор образцов ИМ в день, предшествующий дню проведения бронхопровокационной пробы ИГХВ, и спонтанно продуцируемой мокроты непосредственно после пробы. В образцах мокроты определяли клеточный состав и содержание интерлей-

кинов (IL). Цитоз мокроты исследовали путем анализа количества клеток в 1 мкл мокроты. Клеточный состав в цитологических мазках оценивался при помощи светооптической иммерсионной микроскопии, с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения в центральных и периферических частях препарата. Число найденных клеток выражали в процентах, по результатам проводилось формирование цитограмм [10]. Концентрацию IL-5, IL-13, IL-1b, TNF α , IL-8, IL-10 и IL-18 в мокроте исходно и после пробы ИГХВ определяли при помощи проточного цитометра BD FACSCanto II (BD, США) с использованием набора для мультиплексного анализа LEGENDPlex (BioLegend, США) [5].

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), в случаях негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, при парном сравнении – критерий Уилкоксона. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r), в случае негауссовых распределений проводился корреляционный анализ по Спирмену либо Кенделу (R). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 42 больных, включенных в исследование, 22 (52%) имели чрезмерную реакцию бронхов в ответ на холодовую бронхопровокацию, с падением ОФВ₁ на 10% и более от базовых значений показателя. Данный признак был основным при распределении больных в группы: 1 группу (20 человек) составили лица с отрицательной реакцией дыхательных путей на холодовой стимул, во 2 группу (22 человека) вошли пациенты с положительной реакцией на пробу ИГХВ – наличием ХГДП (табл. 1). По основным антропометрическим параметрам, базовым показателям вентиляционной функции легких, а также приросту ОФВ₁ в ответ на введение β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол, 400 мкг) группы статистически достоверно не различались (табл. 1). Среднее количество баллов при тестировании по вопроснику АСТ у пациентов 1 и 2 групп не имело значимых различий и свидетельствовало о недостаточном уровне контроля над болезнью на фоне проводимой терапии.

В цитограммах мокроты больных после проведения пробы ИГХВ отмечено достоверное увеличение цитоза у больных 2 группы (табл. 2). Количество ведущих эф- фекторов воспаления – эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов – у представителей обеих групп как до, так и после пробы ИГХВ было относительно высоким с тенденцией к дальнейшему увеличению числа

эозинофилов при манифестации ХГДП во 2 группе. Количество клеток бронхиального эпителия, напротив, в обеих группах после пробы уменьшалось, вероятнее

всего, вследствие оксидативного повреждения и деструкции эпителиоцитов (табл. 2).

Таблица 1

Основные клиничко-функциональные данные у больных БА ($M \pm m$; $M[q1; q2]$)

Показатель	Общая группа (n=42)	1 группа (n=20)	2 группа (n=22)	p
Возраст	38,4 $\pm$ 2,0	38,5 $\pm$ 2,8	38,4 $\pm$ 2,8	>0,05
Пол (ж/м), чел.	22/20	12/8	10/12	>0,05
Число курящих, чел. / (%)	14 (33)	6 (30)	8 (36)	>0,05
Стаж курения	11,9 $\pm$ 3,1	13,1 $\pm$ 4,1	9,7 $\pm$ 5,2	>0,05
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	74,2 $\pm$ 1,1	74,8 $\pm$ 1,5	73,7 $\pm$ 1,7	>0,05
ОФВ ₁ , % долж.	97,3 $\pm$ 2,5	94,1 $\pm$ 3,1	101,2 $\pm$ 3,9	>0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	72,7 $\pm$ 3,5	68,8 $\pm$ 4,3	76,1 $\pm$ 5,4	>0,05
Δ ОФВ ₁ ИГХВ, %	-9,05 [-12,9; -6,0]	-4,2 $\pm$ 1,2	-15,3 $\pm$ 1,7	0,0011
Δ ОФВ ₁ БЛ, %	9,5 [4,0;15,0]	9,0 $\pm$ 1,7	14,5 $\pm$ 3,1	>0,05
АСТ, баллы	19,3 $\pm$ 0,91	19,6 $\pm$ 1,4	19,1 $\pm$ 1,3	>0,05

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами; БЛ – изменение показателя в ответ на введение бронхолитика; ИГХВ – изменение показателя в ответ на пробу ИГХВ.

Таблица 2

Показатели цитоза и клеточного состава мокроты ($M \pm m$)

Показатель	1 группа		2 группа	
	Базовый	После ИГХВ	Базовый	После ИГХВ
Цитоз (количество клеток/1 мкл)	2,15 $\pm$ 0,30	2,19 $\pm$ 0,26	2,7 $\pm$ 0,48	3,33 $\pm$ 0,54*
Изменение цитоза после ИГХВ (количество клеток/1 мкл)	-	0,04 $\pm$ 0,21	-	0,94 $\pm$ 0,23**
Нейтрофилы, %	57,0 $\pm$ 2,18	57,4 $\pm$ 2,65	52,2 $\pm$ 2,96	54,7 $\pm$ 2,8
Макрофаги, %	22,0 $\pm$ 1,76	24,2 $\pm$ 1,73*	26,6 $\pm$ 2,50	26,3 $\pm$ 2,5
Эозинофилы, %	4,7 $\pm$ 1,49	4,6 $\pm$ 1,81	7,0 $\pm$ 2,0	8,4 $\pm$ 1,7
Лимфоциты, %	4,0 $\pm$ 0,55	3,9 $\pm$ 0,57	4,7 $\pm$ 0,50	3,5 $\pm$ 0,52
Эпителиоциты, %	11,9 $\pm$ 1,5	9,2 $\pm$ 1,1*	8,8 $\pm$ 1,2	6,0 $\pm$ 1,3*

Примечание: здесь и далее звёздочка (*) – достоверность различий показателей между базовыми значениями и после пробы ИГХВ ($p < 0,05$); ** – достоверность различий показателей между группами ($p < 0,01$).

Судя по количественному соотношению клеточных элементов внутри популяции гранулоцитов, воспаление бронхов у больных 1 и 2 групп может быть отнесено к эозинофильному паттерну, характеризующемуся умеренной деструкцией бронхиального эпителия [11]. Деструкция эпителия во 2 группе превосходила таковую в 1 группе, на это указывало исходно более низкое содержание покровных клеток в ИМ пациентов 2 группы. У последних найдена тесная связь между базовым содержанием эпителиоцитов в ИМ и спирометрическими показателями бронхиальной проходимости ОФВ₁/ЖЕЛ ($r = -0,57$, $p = 0,009$), СОС₂₅₋₇₅ ($r = -0,47$,

$p = 0,048$). Ранее было показано, что эпителиальная деструкция оказывает непосредственное влияние на развитие бронхоспастической реакции [12], способствуя формированию и поддержанию гиперреактивности бронхов, индукции Th1 и, преимущественно, Th2 иммунного ответа. Согласно данным ряда авторов, под воздействием агрессивных агентов в эпителиоцитах резко возрастает экспрессия провоспалительных цитокинов, отмечаются высокие уровни продукции поверхностных клеточных рецепторов, хемоаттрактантов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), приверженность к осо-

бому фенотипу антиген-презентирующих дендритных клеток, ассоциированному с гиперпродукцией IL-4 и IL-5 и связанному с отдельной субпопуляцией легочных дендритных клеток, избирательно направляющей дифференцировку Th0-лимфоцитов по Th2 пути с экспрессией рецептора тирозиновых киназ CD117 (c/kit) в качестве мембранного маркера [13, 14].

При комбинированном увеличении числа эозинофилов $\geq 2\%$ и числа нейтрофилов $\geq 40\%$ в центре внимания находится нейтрофилия бронхиального воспаления, сопряжённая с гиперпродукцией IL-1b, воспалительного белка MIP-3 alpha/CCL20 и ухудшением лёгочных функций [15]. Следовательно, недостаточный уровень контроля над симптомами болезни у больных в данном исследовании зависел, в том числе,

и от активации функции нейтрофилов в воспалительном паттерне бронхов, обусловленной превышением 40% доли этих клеток в бронхиальном инфильтрате. Выявленное существенное увеличение в ответ на пробу ИГХВ у пациентов 2 группы концентраций IL-1b и IL-8 (табл. 3) было связано с приоритетной ролью нейтрофилов в реализации ХГДП. Уровни IL-1b и IL-8 в ИМ таких больных после бронхопровокационной пробы обнаруживали взаимосвязь с показателем нарастающего под воздействием холодового стимула цитолиза ($R=0,59$, $p=0,016$ и $R=0,56$, $p=0,024$, соответственно). Также, на общей группе больных наблюдалась тесная корреляция между уровнем контроля болезни, по данным АСТ, и изменениями в концентрации IL-1b после пробы ИГХВ ($r=-0,34$; $p=0,043$).

Таблица 3

Базовые концентрации цитокинов (пг/мл) в мокроте и после пробы ИГХВ (Ме /Q1; Q3/)

Показатель	1 группа	2 группа
IL-5	<u>1,23 /0,76; 1,56/</u> 1,35 /0,99; 2,03/	<u>1,25 /0,92; 1,48/</u> 1,21 /0,92; 1,99/
IL-13	<u>6,82 /5,13; 9,99/</u> 8,96 /6,94; 12,94/	<u>8,29 /5,50; 11,25/</u> 6,92 /5,17; 10,38/
IL-1 β	<u>467,21 /222,04; 1088,09/</u> 459,75 /176,25; 841,36/	<u>487,92 /239,80; 814,33/</u> 722,84 /253,82; 1295,06/
TNF α	<u>4,71 /3,39; 11,26/</u> 3,52 /1,84; 6,85/	<u>4,95 /3,39; 8,03/</u> 8,03 /3,39; 15,72/ $p<0,05$
IL-8	<u>11050,7 /3431,1; 20277,6/</u> 10566,0 /3830,0; 18151,7/	<u>9510,2 /5150,1; 20371,4/</u> 12219,5 /4687,8; 18329,0/
IL-10	<u>4,78 /2,45; 8,12/</u> 6,73 /5,37; 10,21/	<u>6,78 /3,98; 8,66/</u> 6,49 /4,69; 10,11/
IL-18	<u>407,90 /238,60; 854,88/</u> 520,20 /287,12; 897,93/	<u>501,05 /299,60; 884,37/</u> 580,39 /273,75; 1187,70/

Примечание: значения показателей в числителе – до пробы, в знаменателе – после пробы.

Известно, что с помощью IL-8, ассоциирующегося с сочетанием у больных БА бронхиального нейтрофильного и системного воспаления [16, 17], осуществляется праймирование респираторного взрыва нейтрофилов [18]. В качестве хемокина IL-8 играет ключевую роль в хемотаксисе нейтрофилов: стимулирует миграцию нейтрофилов из кровеносного русла в очаг воспаления, повышает в них концентрацию внутриклеточного Ca²⁺, что обеспечивает движение лейкоцитов и активирует пентозофосфатный шунт в этих клетках, вызывая продукцию свободных радикалов, дегрануляцию и экзоцитоз нейтрофильных ферментов [19]. Интеграция IL-8 с IL-1, GM-CSF, TNF α и другими провоспалительными медиаторами составляет цитокиновый фон, активирующий функции нейтрофилов [19]. Следует отметить, что активированные нейтрофилы самостоятельно синтезируют и продуцируют цитокины – нейтрофилокины (GM-CSF, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8), участвующие в кооперативном взаи-

модействии клеток фагоцитарной системы и действующие паракринно на макрофаги, аутокринно – на нейтрофилы [20]. При этом экспрессия IL-8, IL-10, TNF α и других хемокинов находится под регулирующим влиянием ядерного фактора NF-kB, влияющего и на многочисленные гены, задействованные в иммунном, острофазовом и воспалительном ответах [3].

Остановившись на значении NF-kB в патогенезе астматической бронхоконстрикции, уместно привести ссылки на примеры, свидетельствующие о стимулированной экспрессии NF-kB не только соединительнотканскими, но и паренхиматозными клетками дыхательных путей. Так, в исследованиях *in vivo* показана возможность индукции NF-kB бронхиальными эпителиоцитами, вследствие чего в бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных БА обнаруживается повышенное содержание IL-1 и IL-1b [21]. С помощью иммуногистохимических методов зафиксированы случаи вдвое более частого нахождения в эпителиальных

клетках больных БА признаков активированного состояния NF- κ B по сравнению с контролем [4]. Экспрессия NF- κ B бронхиальным эпителием индуцирует развитие гиперреактивности бронхов, связанной с эпителиальной продукцией бронхоконстрикторных белков [21], подавляет антивирусную и иммуномодуляторную активность интерферона в респираторном тракте [4, 22]. В исследовании *in vitro*, выполненном С. Pantano et al. [23], показано, что в дыхательных путях трансгенных мышей, экспрессирующих индуцируемую доксициклином конститутивно активную версию ИКК- β , приводящую к активации NF- κ B, происходит усиление гиперчувствительности эпителиальных клеток и утолщение лейомиоцитов мышечного слоя при отсутствии эозинофилии слизистой оболочки и режима сенсibilизации к антигену. По наблюдению авторов, с ингибированием экспрессии NF- κ B бронхиальным эпителием связано ослабление аллергического воспаления дыхательных путей [23].

Экспрессии и активации NF- κ B способствует TNF α – провоспалительный цитокин, концентрация которого у больных 2 группы в ответ на пробу ИГХВ была достоверно выше, чем у больных 1 группы (табл. 3). Как известно, роль молекулы – маркера иммунопатологических процессов, характерных для БА, отводится бифункциональному ферменту CD38, который сочетает в себе активность рибозилциклазы аденозиндифосфата (АДФ) и гидролазы циклической АДФ-рибозы (цАДФР) и экспрессируется клетками иммунной системы, а также лейомиоцитами сосудов и бронхов и регулируется многочисленными воспалительными медиаторами, включая TNF α [11]. Вызванная TNF α экспрессия CD38 приводит к активации NF- κ B, потенцируя экспрессию множества провоспалительных генов с увеличением сократимости гладких мышц, изменением сопротивления воздушного потока дыхательных путей, что способствует развитию бронхиальной обструкции [24, 25]. В общей группе в настоящем исследовании нами обнаружена корреляция между исходной концентрацией TNF α в мокроте больных и выраженностью бронхоконстрикторной реакции в ответ на воздействие холодного воздуха ($r=0,35$; $p=0,036$).

Возможность прямого взаимодействия с гладкомышечными клетками бронхов принадлежит цитокину Th2 типа IL-13, регулирующему экспрессию CD38 на лейомиоцитах и способствующему, как и TNF α , реализации гиперергического ответа этих клеток на бронхоконстрикторы [24–26]. По нашим данным, у пациентов с ХГДП изменение уровня IL-13 под влиянием холодного воздействия не регистрировалось (табл. 3), что может быть объяснено инертностью динамики содержания в бронхах лимфоцитов, количество которых после бронхоспазма не отличалось от исходного (табл. 2). Остается неизвестным факт наличия в лимфоидной популяции дыхательных путей больных с ХГДП субпопуляции CD38⁺ лимфоцитов, обладающих низким

пролиферативным потенциалом, но высокой способностью к секреции IL-13 [27].

Плейотропным провоспалительным цитокином, стимулирующим продукцию IFN γ , GM-CSF, TNF α , IL-1, IL-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивающим пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышающим литическую активность НК-клеток, участвующим в формировании клеточного и гуморального иммунитета, Th1 и Th2 иммунного ответа является IL-18 [28], тенденция к повышению концентрации которого отмечалась как у больных с ХГДП, так и у пациентов из группы сравнения (табл. 3). Одновременно во 2 группе выявлялась взаимосвязь между уровнями IL-18 и цитоза в мокроте после пробы ИГХВ ($R=0,56$; $p<0,02$). Синхронность в увеличении продукции IL-18 у представителей обеих групп с наибольшей вероятностью обусловлена широким спектром биологических эффектов этого уникального цитокина, его универсальным участием в патогенезе воспалительных заболеваний и атопических реакций, к числу которых принадлежит и атопическая БА [28, 29].

Продукция IL-1b и TNF α потенцирует моноцитопоз, находящийся под контролем группы ростовых факторов. Специализированным фактором роста для мононуклеарных фагоцитов является GM-CSF, продуцентами которого служат не только стромальные клетки красного костного мозга, фибробласты [30], но и активированные нейтрофилы и клетки бронхиального эпителия при БА. В качестве факторов, усиливающих моноцитопоз, выступают и те провоспалительные цитокины, которые синтезируются и секретируются самими макрофагами [30]. Влияние нейтрофилокинов на макрофаги определяет смену клеточных популяций в очаге воспаления, а также обеспечивает функциональную преемственность между поли- и мононуклеарными фагоцитами [20].

Обнаруженные нами различия в осуществлении функциональной преемственности фагоцитов дыхательных путей обследованных больных заключались в следующем. У больных 1 группы после пробы ИГХВ наблюдался прирост числа макрофагов, сопровождающийся активацией мононуклеарного фагоцитоза и переходом нейтрофильного воспаления в макрофагальное. Индукция макрофагов, следовательно, служила морфологическим выражением отрицательной реакции бронхов на холодовой триггер. Количество макрофагов в воспалительном паттерне пациентов 2 группы в ответ на пробу ИГХВ не повышалось (табл. 2), при этом в цитограммах прослеживалась обратная корреляционная связь между показателями числа нейтрофилов и макрофагов ($r=-0,86$, $p=0,000001$). Данное обстоятельство свидетельствовало о преобладающей роли в реализации ХГДП нейтрофилов – ключевых эффекторов холодового оксидативного стресса и инициации экспрессии IL-1b, IL-8, TNF α на фоне менее выраженного участия в бронхоспазме медиаторов макрофагов.

Принадлежность воспалительного паттерна больных с ХГДП к эозинофильному типу и активность эозинофильного сегмента воспаления, по-видимому, не являлись критическими факторами, обеспечивающими морфофункциональную основу бронхоспазма. Подтверждением данного предположения может служить найденная обратная корреляция между количеством нейтрофилов и эозинофилов ИМ ($r=-0,68$, $p=0,0009$). Кроме того, у больных 2 группы при ответе на холодное воздействие отсутствовала динамика уровня IL-5 (табл. 3). В связи с экспрессией рецепторов преимущественно на эозинофилах, IL-5 рассматривается как основной маркер эозинофильного воспаления – медиатор дифференцировки эозинофилов из костномозговых клеток-предшественников, активации эозинофильной дегрануляции и секреции, ингибирования апоптоза [31]. Отсутствие изменений в концентрации IL-5 может трактоваться как отражение низкой модуляции функциональной активности эозинофилов при холодном бронхоспазме. Уровень другого Th2 цитокина – IL-10, участвующего в регуляции аллергического воспаления, в ответ на пробу ИГХВ у пациентов с ХГДП также не отличался от базового уровня (табл. 3). В литературе приводятся сведения о том, что секретирующие IL-10 CD4 Т-хелперы участвуют в регуляции воспаления и Th2-индуцированной гиперреактивности дыхательных путей [32]. Так, у сенсibilизированных овалбумином мышей установлена связь между уменьшением концентрации IL-10, играющего ингибирующую роль при аллергической астме [32], и активацией экспрессии NF- κ B в эпителии бронхов [21].

Заключение

Таким образом, значимость IL-5, IL-10, IL-13 для

реализации холодного бронхоспазма оказалась меньшей, чем роль IL-1b, IL-8, TNF α , IL-18, активирующих функцию нейтрофилов. Нейтрофилы, в многочисленном количестве обнаруженные в ИМ у больных БА с ХГДП, могут трактоваться как доминирующие регуляторы смены фаз воспалительного ответа на холодный триггер. Характеристиками такого ответа при манифестации ХГДП служили: отсутствие значимого прироста уровня бронхиальных макрофагов после пробы и тесная взаимосвязь гиперпродукции IL-1b и IL-8 с нарастанием цитолиза в ответ на холодную бронхопровокацию, основанном на высокой доле нейтрофилов в клеточном инфильтрате. Нейтрофильный пул паттерна воспаления бронхов пациентов с ХГДП, вероятнее всего, выступает фактором, влияющим на развитие дисбаланса в системе связанных с бронхоспазмом цитокинов. В качестве еще одного фактора индукции Th1 цитокинов и сдвига гуморального воспаления в Th1 цитокиновый профиль могут рассматриваться клетки бронхиального эпителия, уменьшение количества которых при ХГДП сопряжено с эпителиальной деструкцией, паренхиматозной модификацией дыхательных путей, экспрессией фактора NF- κ B и высвобождением провоспалительных медиаторов при оксидативном повреждении.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №1. С.34–38.
2. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. Т.22, №1. С.5–10. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10
3. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор- κ B и воспаление // Цитокины и воспаление. 2007. Т.6, №2. С.3–9.
4. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кириллова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. 2013. №2. С.24–32.
5. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Ушакова Е.В. Особенности цитокинового профиля индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой при холодном воздействии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.72. С.8–15. doi: 10.12737/article_5d09d1aff1f5f6.43795360
6. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol.174, №2. P.142–151. doi: 10.1164/rccm.200601-079oc
7. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors // Cell Res. 2006. Vol.16, №1. P.3–10. doi: 10.1038/sj.cr.7310002
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: www.ginasthma.org
9. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Даль-

наука; 2011. 204 с.

10. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol.18, №10. P.1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337

11. Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // *Терапевтический архив.* 2019. Т.91, №3. С.31–35. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000091

12. Pirogov A.B., Zinov'ev S.V., Perelman J.M., Prihodko A.G., Kolosov V.P. Destructive-cytolytic activity of bronchial epithelium and its influence on the development of cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma // *Respirology.* 2017. Vol.22, Suppl.3. P.172–172. doi: 10.1111/resp.13207_228

13. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // *Пульмонология.* 2012. Т.22, №5. С.85–91. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-92-98

14. Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y., Takahashi N. Update on airway inflammation and remodeling in asthma // *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2007. Vol.19, №5. P.178–174. doi:10.1027/0838-1925.19.5.178

15. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol.125, №5. P.1028–1036. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008

16. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // *Clin. Mol. Allergy.* 2006. Vol.4, №2. doi: 10.1186/1476-7961-4-2

17. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // *Chest.* 2012. Vol.142, №1. P.86–93. doi: 10.1378/chest.11-1838

18. Маянский А.Н. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция // *Цитокины и воспаление.* 2007. Т.6, №3. С.3–13.

19. Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2008. №6. С.5–8.

20. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // *Иммунология.* 2000. Т.21, №5. С.11–17.

21. Sheller J. R., Polosukhin V.V., Mitchell D., Cheng D.-S., Stokes Peebles R., Blackwell T.S. NF- κ B induction in airway epithelium increases lung inflammation in allergen challenged mice // *Exp. Lung Res.* 2009. Vol.35, №10. P.883–895. doi: 10.3109/01902140903019710

22. Wei L., Sandbulte M.R., Thomas P. G., Webby R. J., Homayouni R., Pfeffer L. M. NF κ B negatively regulates interferon-induced gene expression and anti-influenza activity // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol.281, №17. P.11678–11684. doi: 10.1074/jbc.m513286200

23. Pantano C., Ather J.L., Alcorn J.F., Poynter M.E., Brown A.L., Guala A.S., Beuschel S.L., Allen G.B., Whittaker L.A., Bevelander M., Irvin C.G., Janssen-Heininger Y.M. Nuclear factor- κ B activation in airway epithelium induces inflammation and hyperresponsiveness // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol.177, №9. P.959–969. doi: 10.1164/rccm.200707-1096oc

24. Соловьева И.А., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В., Салмина А.Б. Современные представления о роли CD38 в патогенезе бронхиальной астмы // *Пульмонология.* 2013. Т.23, №5. С.81–84. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-81-84

25. Tirumurugan K.G., Kang B.N., Panettieri R.A., Foster D.N., Walseth T.F., Kannan M.S. Regulation of the cd38 promoter in human airway smooth muscle cells by TNF- α and dexamethasone // *Respir. Res.* 2008. Vol.9:26. doi: 10.1186/1465-9921-9-26

26. Shore S.A., Moore P.E. Effects of cytokines on contractile and dilator responses of airway smooth muscle // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002. Vol.29, №10. P.859–866. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03756.x

27. Scalzo-Inguanti K., Plebanski M. CD38 identifies a hypo-proliferative IL-13-secreting CD4⁺ T-cell subset that does not fit into existing naive and memory phenotype paradigms // *Eur. J. Immunol.* 2011. Vol.41, №5. P.1298–1308. doi: 10.1002/eji.201040726

28. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // *Медицинская иммунология.* 2005. Т.7, №4. С.355–364.

29. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001. Vol.12, №1. P.53–72. doi: 10.1016/s1359-6101(00)00015-0

30. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // *Иммунология.* 2001. №5. С.4–7.

31. Иванчук И.И., Огородова Л.М., Сазонов Э.А., Кобякова О.С., Попова И.С., Копьева А.П. Влияние рекомбинантного интерлейкина-5 на апоптотическую гибель эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2004. Т.6, №1–2. С.117–120.

32. Oh J.W., Seroogy C.M., Meyer E.H., Akbari O., Berry G., Fathman C.G., Dekruyff R.H., Umetsu D.T. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol.110, №3. P.460–468. doi: 10.1067/mai.2002.127512

REFERENCES

1. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Disorders of oxidative metabolism in respiratory diseases and modern approaches to antioxidant therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2009; (1):34–38 (in Russian).
2. Soodaeva S.K. Free radical mechanisms of injury in respiratory disease. *Russian Pulmonology* 2012; 22(1):5–10 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10
3. Mayansky A.N. NADPH-oxidase of neutrophils: activation and regulation. *Tsitokiny i vospalenie=Cytokines and inflammation* 2007; 6(3):3–13 (in Russian)
4. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freidin M.B., Deev. I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V., Kirillova N.A. Molecular mechanisms of severe asthma. *Molekulyarnaya meditsina* 2013; (2):24–32 (in Russian)
5. Naumov D.E., Gassan D.A., Afanas'eva E.Yu., Kotova O.O., Sheludko E.G., Ushakova E.V. Peculiarities of the cytokine profile of induced sputum in asthma patients under cold exposure. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ= Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (72):8–15 (in Russian). doi: 10.12737/article_5d09d1aff1f5f6.43795360
6. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(2):142–151. doi: 10.1164/rccm.200601-079oc
7. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res.* 2006; 16(1):3–10. doi: 10.1038/sj.cr.7310002
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). Available at: www.ginasthma.org
9. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
10. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18(10):1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337
11. Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinov'ev S.S., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. *Ter. Arkh.* 2019; 91(3):31–35 (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.03.000091
12. Pirogov A.B., Zinov'ev S.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Destructive-cytolytic activity of bronchial epithelium and its influence on the development of cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respirology* 2017; 22(Suppl.3):172–172. doi: 10.1111/resp.13207_228
13. Konishcheva A.Y., Gervazieva V.B., Lavrentyeva E.E. Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Russian Pulmonology* 2012; 22(5):85–91 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91
14. Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y., Takahashi N. Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2007; 19(5):178–174. doi: 10.1027/0838-1925.19.5.178
15. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5):1028–1036. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008
16. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy* 2006; 4:2. doi: 10.1186/1476-7961-4-2
17. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142(1):86–93. doi: 10.1378/chest.11-1838
18. Mayansky A.N., Mayansky N.A., Zaslavskaya M.I. Nuclear factor-kappa B and inflammation. *Tsitokiny i vospalenie=Cytokines and inflammation* 2007; 6(2):3–9 (in Russian)
19. Serebrennikova S., Seminsky I. The role of cytokines in the pathogenesis of diseases (part 1). *Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2008; (6):5–8 (in Russian).
20. Vasil'eva G.I., Ivanova I.A., Tyukavkina S.Yu. Cooperative interaction of mono- and polynuclear phagocytes mediated by mono- and neutrophilokines. *Immunologiya=Immunology* 2000; 21(5):11–17 (in Russian).
21. Sheller J. R., Polosukhin V.V., Mitchell D., Cheng D-S., Stokes Peebles R., Blackwell T.S. NF-kB induction in airway epithelium increases lung inflammation in allergen challenged mice. *Exp. Lung Res.* 2009; 35(10):883–895. doi:

10.3109/01902140903019710

22. Wei L., Sandbulte M.R., Thomas P.G., Webby R.J., Homayouni R., Pfeffer L.M. NF kappa B negatively regulates interferon-induced gene expression and anti-influenza activity. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(17):11678–11684. doi: 10.1074/jbc.m513286200

23. Pantano C., Ather J.L., Alcorn J.F., Poynter M.E., Brown A.L., Guala A.S., Beuschel S.L., Allen G.B., Whittaker L.A., Bevelander M., Irvin C.G., Janssen-Heininger Y.M. Nuclear factor-kappa B activation in airway epithelium induces inflammation and hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(9):959–969. doi: 10.1164/rccm.200707-1096oc

24. Solovyeva I.A., Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Demko I.V., Salmina A.B. Current view on a role of CD38 for pathogenesis of bronchial asthma. *Russian Pulmonology* 2013; 23(5):81–84 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-81-84

25. Tirumurugan K.G., Kang B.N., Panettieri R.A., Foster D.N., Walseth T.F., Kannan M.S. Regulation of the cd38 promoter in human airway smooth muscle cells by TNF-alpha and dexamethasone. *Respir. Res.* 2008; 9:26. doi: 10.1186/1465-9921-9-26.

26. Shore S.A., Moore P.E. Effects of cytokines on contractile and dilator responses of airway smooth muscle. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; 29(10):859–866. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03756.x

27. Scalzo-Inguanti K., Plebanski M. CD38 identifies a hypo-proliferative IL-13-secreting CD4+ T-cell subset that does not fit into existing naive and memory phenotype paradigms. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41(5):1298–1308. doi: 10.1002/eji.201040726

28. Yakushenko E.V., Lopatnikova J.A., Sennikov S.V. IL-18 and immunity. *Meditinskaya Immunologiya=Medical Immunology (Russia)* 2005; 7(4):355–364 (in Russian).

29. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12(1):53–72. doi: 10.1016/s1359-6101(00)00015-0

30. Freidlin I.S. Paracrine and autocrine mechanisms of cytokine immunoregulation. *Immunologia=Immunologiy* 2001; (5):4–7 (in Russian).

31. Ivanchuk L.I., Ogorodova L.M., Sazonov A.E., Lesheva I.S., Koljeva A.P., Petrova I.V., Malyshev I.Yu. The influence of recombinant interleukin-5 on eosinophil apoptosis in patients with bronchial asthma. *Meditinskaya Immunologiya=Medical Immunology (Russia)* 2004; 6(1–2):117–120 (in Russian).

32. Oh J.W., Seroogy C.M., Meyer E.H., Akbari O., Berry G., Fathman C.G., Dekruyff R.H., Umetsu D.T. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110(3):460–468. doi: 10.1067/mai.2002.127512

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; 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

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Евгения Юрьевна Афанасьева, младший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgenyananev@yandex.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; 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

Dina A. Gassan, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Evgeniya Yu. Afanaseva, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgenyananev@yandex.ru

Олеся Олеговна Котова, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

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

Елизавета Григорьевна Шелудько, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Elizaveta G. Sheludko, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Елена Владимировна Ушакова, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Elena V. Ushakova, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Юлий Михайлович Перельман, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 31.01.2020
Принята к печати 10.02.2020

Received January 31, 2020
Accepted February 10, 2020

УДК 617.54-089.85(612.216:612.884/.885)616-089.168.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-32-39

ОЦЕНКА СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТОРАКАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

А.Г.Кожанов, В.А.Копяев, Б.И.Гельцер

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, г. Владивосток,
о. Русский, пос. Аякс, 10

РЕЗЮМЕ. Введение. Респираторные осложнения доминируют среди причин послеоперационной летальности в торакальной хирургии. К одним из важнейших патогенетических факторов этих осложнений можно отнести дисфункцию дыхательных мышц (ДМ). **Цель.** Оценка силы ДМ в ранние сроки после операций на грудной клетке. **Материалы и методы.** Обследовано 52 пациента после плановых торакоскопических и торакотомических операций. В первую группу включены 24 больных, у которых время операции не превышало 90 минут. Во вторую – 28 человек с продолжительностью хирургического вмешательства более 90 минут. Определение силы ДМ выполнялось на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания). Исследованы показатели максимального инспираторного (MIP), экспираторного (MEP) и интраназального (SNIP) давлений в следующих временных точках: перед операцией, через 60 минут, 180 минут и 24 часа после экстубации. **Результаты.** Между силовыми индикаторами ДМ внутри каждой из групп на различных этапах исследования зафиксированы достоверные различия. Через 60 минут после экстубации у пациентов обеих групп фиксировалось резкое снижение всех силовых индикаторов по сравнению с исходными значениями. Через 180 минут значения показателей возрастали. Через сутки после хирургического вмешательства показатели силы ДМ сохранили динамику роста, но не достигли исходных значений. Анализ разности между показателями силы ДМ накануне операции и в конкретной точке измерения показал, что между группами сравнения имеют место достоверные различия в степени снижения MIP во всех точках измерений, а SNIP – только через 180 минут после экстубации. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о более заметной динамике восстановления силы ДМ при использовании торакоскопических технологий, позволяющих сократить длительность операций и кумулятивную дозу миорелаксантов.

Ключевые слова: сила дыхательных мышц, послеоперационный период, торакоскопические и торакотомические операции.

ASSESSMENT OF THE STRENGTH OF THE RESPIRATORY MUSCLES IN THE EARLY STAGES AFTER THORACIC INTERVENTIONS

A.G.Kozhanov, V.A.Kopyaev, B.I.Geltzer

Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai,
690920, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The respiratory complications prevail among the causes of postoperative mortality in the thoracic surgery. The respiratory muscle (RM) dysfunction may be considered as one of the most important pathogenetic factors of such complications. **Aim.** To evaluate the RM strength in the early postoperative period after thoracic surgery. **Materials and methods.** 52 patients were examined after elective thoracoscopy and thoracotomy surgery. The first group consisted of 24 patients with duration of the operation for 90 minutes and the less. The second group included 28 persons with duration of the surgery for more than 90 minutes. RM strength was measured using “MicroRPM” (CareFusion, UK). Maximal inspiratory (MIP), expiratory (MEP) and nasal (SNIP) pressure indicators were estimated at the following time

Контактная информация

Алексей Геннадьевич Кожанов, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра ДВФУ, аспирант, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10; e-mail: kozhanov.ag@dvfu.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksei G. Kozhanov, MD, Anesthesiologist-intensivist of the FEFU Medical Center, Postgraduate student, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai, 690920, Russian Federation; e-mail: kozhanov.ag@dvfu.ru

Для цитирования:

Кожанов А.Г., Копяев В.А., Гельцер Б.И. Оценка силы дыхательных мышц в ранние сроки после торакальных вмешательств // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.32–39 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-32-39

For citation:

Kozhanov A.G., Kopyaev V.A., Geltzer B.I. Assessment of the strength of the respiratory muscles in the early stages after thoracic interventions. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):32–39 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-32-39

points: before surgery, in 60 minutes, 180 minutes and 24 hours after extubation. **Results.** The significant differences between the strength indicators of RM were revealed inside the both groups at the different phases of the investigation. The drastic drop of all the strength indicators in comparison with the initial values was detected in 60 minutes after the extubation in the patients of both groups. The values increased in 180 minutes. 24 hours after the surgery the readings of RM strength retained the growth trend, but they did not reach the initial values. Evaluation of the remainder between RM strength indicators before the surgery and at the specific time point revealed the significant differences between the compared groups in the terms of the reduction extent for MIP at all the time points, and for SNIP in 180 minutes after extubation only. **Conclusion.** These data show the more evident dynamics of RM strength restoration with thoracoscopic techniques being used, which allowed to decrease the surgery duration and to reduce cumulative dose of the muscle relaxant.

Key words: respiratory muscle strength, postoperative period, thoracoscopy, thoracotomy.

Внедрение торакоскопических технологий хирургического лечения органов грудной полости получает все большее распространение в клинической практике. Показано, что их использование при резекции легкого сокращает количество случаев фибрилляции предсердий, ограничивает длительность продленной послеоперационной боли, кровопотерю, иммуносупрессию, длительность пребывания пациентов в стационаре [1]. Вместе с тем даже минимально инвазивный торакальный доступ может оказывать влияние на респираторные функции, что обусловлено рядом причин, связанных как с исходным функциональным статусом пациентов, так и с особенностями хирургических вмешательств. Состояние адаптивного потенциала больных до операции ассоциируется прежде всего с их возрастом, а также с профилем и тяжестью коморбидной патологии, наличие которой неизбежно ухудшает прогноз послеоперационного периода [2]. Нарушение легочной вентиляции и снижение способности пациента к выполнению необходимой работы дыхания являются проявлением синдрома дыхательных расстройств после торакальных операций. В этих случаях неадекватная вентиляция легких становится не только источником артериальной гипоксемии и гиперкапнии, но и основным механизмом формирования ранних ателектазов [3]. Респираторные осложнения доминируют среди причин послеоперационной летальности в торакальной хирургии, что обусловлено ограничением экспекторации трахеобронхиального секрета, микробной колонизацией дыхательных путей и развитием воспалительной консолидации легочной ткани [4]. К факторам, способствующим нарушению респираторных функций, относят также локализацию и вид оперативного доступа, продолжительность операции, токсическое действие кислорода при длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с концентрацией его во вдыхаемой смеси более 60%, послеоперационную боль, остаточное действие лекарственных средств (внутривенных и летучих анестетиков, миорелаксантов, бензодиазепинов, опиоидов) и регионарной анестезии, наличие назогастрального зонда и др. [5]. Известно, что несмотря на использование декураризирующих препаратов в конце хирургического вмешательства, в палате пробуждения или отделении интенсивной терапии нередко наблюдаются клинические признаки остаточного нейромышечного блока (ОНМБ). ОНМБ может быть одним из факторов,

приводящих к снижению силы дыхательных мышц (ДМ) в раннем послеоперационном периоде, ограничению вентиляционной функции легких и развитию респираторных осложнений [6].

Сила ДМ является важнейшим индикатором их функционального состояния. Для ее оценки в клинической практике все большее распространение получает метод измерения максимальных статических давлений на уровнях полости рта и носа, которые пациент создает при «закрытых» дыхательных путях во время максимального вдоха и выдоха: максимального инспираторного (maximal inspiratory pressure – MIP), экспираторного (maximal expiratory pressure – MEP) и интраназального (sniff nasal inspiratory pressure – SNIP) давлений [7]. Показатель MIP характеризует силу инспираторных ДМ, а MEP – экспираторных. Параметры SNIP-теста тесно коррелируют с уровнем трансдиафрагмального давления и характеризуют функциональную активность диафрагмы [8, 9]. Главными достоинствами этой методики являются относительная простота и хорошая переносимость пациентами [7]. Данный метод все шире используется в пульмонологической практике, и значительно реже – для комплексной оценки функционального статуса респираторной системы после оперативных вмешательств. Однако и в этих случаях большинство исследований силы ДМ проводилось на отдаленных этапах послеоперационной реабилитации [1, 10, 11]. Вместе с тем результаты оценки функциональной активности ДМ в ближайшем послеоперационном периоде в научной литературе представлены недостаточно, что послужило основанием для более детального изучения этой проблемы.

Цель настоящего исследования состояла в оценке силы ДМ в ранние сроки после операций на грудной клетке.

Материалы и методы исследования

В клиническом исследовании приняли участие 52 пациента (36 мужчин и 16 женщин) в возрасте 25-70 лет (в среднем $57,9 \pm 13,9$ лет), которым в Медицинском центре Дальневосточного федерального университета выполнялись плановые торакальные хирургические вмешательства по поводу злокачественных и доброкачественных образований легких, буллезной болезни, осумкованного плеврита. Критериями включения в исследование были возраст пациентов более 18 лет, плановое торакоскопическое или торакотомическое

хирургическое вмешательство и подписанное информированное согласие. Критериями исключения являлись отказ пациентов от участия в исследовании, неспособность выполнить тест по оценке силы ДМ, а также нейромышечные заболевания и выраженная деформация грудной клетки. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от продолжительности оперативного вмешательства. В первую из них были включены 24 больных (12 мужчин и 12 женщин), у которых время операции не превышало 90 минут. Во вторую группу вошли 28 человек (20 мужчин и 8 женщин) с продолжительностью хирургического вмешательства более 90 минут.

Анестезиологическое обеспечение включало предоперационную постановку эпидурального катетера на уровне Th6-7, индукцию пропофолом (2-3 мг/кг) и фентанилом (100 мкг), миорелаксацию рокурония бромидом (0,6 мг/кг), однократную интубацию контралатерального легкого двухпросветной трубкой с исключением из дыхания и коллабированием легкого на стороне операции. Анестезия поддерживалась севофлюраном с минимальной альвеолярной концентрацией 0,9-1,0. ИВЛ осуществлялась аппаратом Dräger Fabius Tiro (Германия) в режиме Pressure Control. Параметры однократной вентиляции подбирались таким образом, чтобы обеспечивать достаточную оксигенацию крови и нормокапнию ($P_{et}CO_2$ интраоперационно составлял 36-40 mmHg). Мониторинг основных параметров жизнедеятельности проводили на аппарате Dräger Infinity Delta XL (Германия). Для оценки глубины анестезии регистрировался биспектральный индекс (BIS). Интраоперационно у всех пациентов осуществляли мониторинг нейромышечной проводимости аппаратом МНМБ-Диамант (Россия) с определением показателя TOFR (train-of-four ratio). При интраоперационном появлении клинических признаков разрешения нейромышечного блока вводились дополнительные дозы миорелаксанта. Кроме того, фиксировали следующие данные: длительность операции и ИВЛ, общую дозу введенного интраоперационно опиоида (фентанил) и миорелаксанта (рокурония бромид), время от их последнего введения до экстубации, показатели TOFR и BIS на момент экстубации, дозу препаратов для декураризации. Наркотические анальгетики и седативные препараты после экстубации не использовались. В тех случаях, когда на момент экстубации показатель TOFR не достигал 90%, осуществлялась декураризация прозеринном. Показатель BIS интраоперационно поддерживался на уровне 40-60%, а на момент экстубации у всех пациентов он был более 90%, что свидетельствовало о достаточном восстановлении сознания. Всем пациентам осуществлялось дренирование плевральной полости на стороне операции и активная аспирация в первые сутки после вмешательства с разряжением 15-20 смH₂O. Расправление легкого и отсутствие ателектазов подтверждались аускультативно и рентгенологически. В первые сутки

после операции применяли эпидуральное обезболивание в виде постоянной инфузии ропивакаина с помощью инфузионных помп. Скорость введения подбиралась индивидуально в зависимости от выраженности болевого синдрома.

Исследование силы ДМ выполнялось аппаратом MicroRPM (CareFusion, Великобритания) с использованием программного обеспечения PUMA. Оценивались показатели MEP, MIP и SNIP. Исследование проводили в положении пациентов сидя, каждый тест выполнялся трехкратно с регистрацией результата из лучшей попытки. С помощью программного обеспечения PUMA выполнялся расчет должных величин (ДВ) и их сопоставление с фактически измеренными показателями, выраженными в %. Регистрация силы ДМ проводилась в следующих временных точках: перед операцией (T0), через 60 минут (T1), 180 минут (T2) и 24 часа (T3) после экстубации. Болевой синдром на всех этапах исследования не превышал 2 баллов по визуально-аналоговой шкале.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 365 на основе стандартных методов вариационной статистики. Зафиксирован нормальный характер распределения данных (коэффициент асимметрии <3 и эксцесса <2). Для исходных параметров вычисляли среднюю арифметическую (M) и среднее квадратичное отклонение (σ). Определение достоверности различий между точками измерения в рамках одной группы проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа для связанных выборок (ANOVA). Достоверность различий между разными группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что группы пациентов существенно не различались по возрасту и антропометрическим данным. Первая из них характеризовалась относительно равномерным распределением нозологических форм и отсутствием больных с диагнозом осумкованного плеврита. Во второй группе преобладали лица со злокачественными новообразованиями легких. В анализируемых группах имели место и определенные различия в нозологическом профиле сопутствующих заболеваний. Так, в первой группе пациентов среди коморбидной патологии доминировали гипертоническая болезнь II-III степени с умеренным и высоким риском и сахарный диабет 2-го типа, в то время как во второй группе преобладали больные с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) I-II степени тяжести вне обострения. Наблюдались также отличия в видах оперативного вмешательства: в первой группе торакотомический доступ не применялся, а во второй он был выполнен почти у трети (28,5%) пациентов. Кроме того, у этих больных было проведено больше торакоскопических расширенных

лобэктомий, в то время как среди лиц первой группы преобладали атипичные резекции легкого (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствовали о существенном различии в длительности операции и общей дозе введенного миорелаксанта среди больных анализируемых групп (табл. 2). Так, средняя продолжительность торакальных вмешательств у пациентов второй группы превышала аналогичный показатель в первой группе в 2,8 раза, что было обусловлено использованием торакотомического доступа и большим количе-

ством случаев расширенных лобэктомий (43% в сравнении с 16,5% в первой группе). Адекватность миорелаксации в процессе операций у лиц второй группы обеспечивалась более высокой суммарной дозой рокурония бромид, которая превышала ее уровень в первой группе в 1,8 раза. Достоверные различия между анализируемыми контингентами фиксировались также и по времени от индукции до экстубации: во второй группе этот показатель был в 2 раза выше, чем в первой.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов и вид оперативного вмешательства

Анализируемые параметры	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=28)
Возраст, лет (M±σ)	56,2±14,0	55,4±14,6
Рост, см (M±σ)	169,8±7,4	173,1±5,4
Вес, кг (M±σ)	76,8±13,5	78,7±14,4
ИМТ, кг/м ² (M±σ)	26,7±5,1	26,2±4,0
Основной диагноз		
Злокачественное новообразование легкого	8 (33,3%)	20 (72%)
Доброкачественное новообразование легкого	8 (33,3%)	0 (0%)
Буллезная болезнь легких	8 (33,3%)	4 (14%)
Осумкованный плеврит	0 (0%)	4 (14%)
Сопутствующая патология		
Гипертоническая болезнь II-III ст. с умеренным и высоким риском	15 (62,5%)	9 (32%)
ХОБЛ I-II ст. вне обострения	2 (8%)	11 (39%)
Ожирение 1 ст.	7 (29%)	9 (32%)
Сахарный диабет 2 типа	7 (29%)	5 (18%)
Нетоксический узловый зоб, эутиреоз	3 (12,5%)	2 (7%)
Вид оперативного вмешательства		
Торакотомия, расширенная лобэктомия	0 (0%)	8 (28,5%)
Торакоскопия, расширенная лобэктомия	4 (16,5%)	12 (43%)
Торакоскопия, атипичная резекция легкого	16 (67%)	0 (0%)
Торакоскопия, буллэктомия, плеврэктомия, декорткация	4 (16,5%)	8 (28,5%)

Примечание: достоверных различий между показателями возраста, роста, веса и ИМТ не обнаружено.

Таблица 2

Длительность операции и доза введенного миорелаксанта у пациентов первой и второй групп (M±σ)

Показатель	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=28)	p
Время операции, мин	50,0±23,8	139,3±29,6	<0,0001
Время от начала индукции до экстубации, мин	90,0±24,8	183,6±32,2	<0,0001
Доза рокурония перед интубацией, мг/кг	0,62±0,09	0,6±0,04	0,50
Общая доза рокурония за время операции, мг/кг	0,7±0,16	1,27±0,3	<0,0001
Время от последнего введения рокурония до экстубации, мин	64,2±16,3	75,7±24,7	0,06

Однофакторный дисперсионный анализ показал, что между силовыми индикаторами ДМ внутри каждой из групп на различных этапах исследования имеют место достоверные различия (рис. А, Б). При этом для

МЕР и МПР степень их достоверности в отдельных точках исследования составила менее 0,0001, а для SNIP она была равной 0,0005.

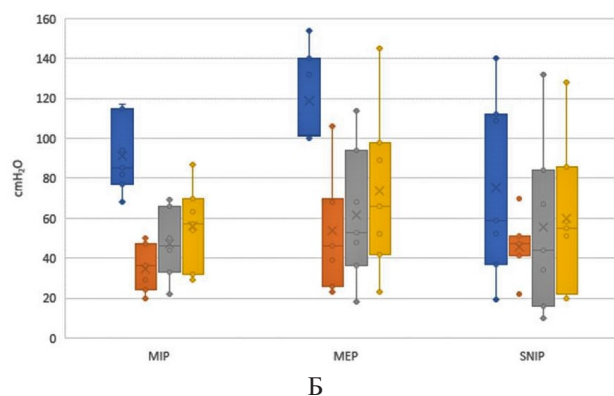
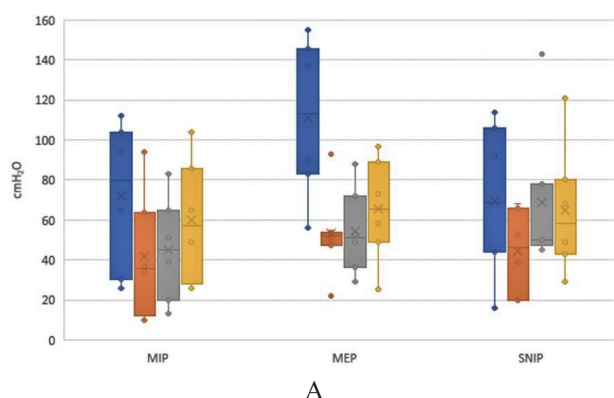


Рис. Динамика показателей МПР, МЕР и SNIP у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде. А – 1-я группа; Б – 2-я группа.

Межгрупповой анализ силовых индикаторов ДМ выявил определенные различия в динамике их изменений в процессе наблюдения (табл. 3). Так, до операции показатели МЕР и SNIP между группами достоверно не различались, но имели место значимые отличия в уровне показателя МПР. У лиц первой группы он составил $71,8 \pm 35,0$ смН₂О (83,7 $\pm$ 22,7% от ДВ), а во второй – $91,1 \pm 17,7$ смН₂О (102,9 $\pm$ 28,4% от ДВ) ($p=0,01$). Указанные различия могут объясняться преобладанием в первой группе пациентов с буллезной болезнью легких, наличие которой существенно ограничивает кинетический потенциал выдыхаемого воздуха. Кроме того, значительные отклонения показателя SNIP от ДВ в обеих группах до операции может свидетельствовать о снижении функциональной активности инспираторных ДМ за счет вовлечения в патологический процесс плевры и сокращения амплитуды движения межреберных мышц и диафрагмы. Через 60 минут после экстубации у пациентов обеих групп фиксировалось резкое снижение всех силовых индикаторов по сравнению с исходными значениями. При этом соотношение фактически измеренных абсолютных значений силы ДМ и их должных величин варьировало в диапазоне 38,7-48,7%. Существенное снижение данных показателей может быть обусловлено рядом факторов. Во-первых, несмотря на восстановление BIS-индекса до уровня, превышающего 90%, многие пациенты не способны генерировать достаточное волевое усилие для выполнения дыхательных маневров, что обусловлено остаточным действием анестетиков и опиоидов. Во-вторых, эпидуральное введение местных анестетиков на уровне Th6-7 ограничивает функциональную активность инспираторных и экспираторных ДМ, что иллюстрируется значительным снижением показателей МПР, МЕР и SNIP. В-третьих, ряд авторов отмечают, что несмотря на использование прозерина в качестве декураризирующего агента и наличие клинических признаков реверсии действия мышечных релаксантов, у части па-

циентов может сохраняться ОНМБ. В ряде исследований было отмечено, что в раннем послеоперационном периоде указанные изменения регистрируются у 10-30% пациентов [6]. Помимо этого, определенный вклад в ограничение сократительной функции ДМ вносят операционная рана грудной клетки и наличие плеврального дренажа. Через 180 минут после экстубации у больных первой и второй групп значения показателей по отношению к ДВ в сравнении с точкой Т1 возрастали и составляли 53,7 и 50,4% для МПР, 47,7 и 46,1% для МЕР и 71,8 и 53,9% для SNIP, соответственно. Результаты измерения силы ДМ на данном этапе исследования свидетельствуют о постепенном купировании остаточного действия анестетиков и миорелаксантов, но сохраняющемся влиянии на их функцию эпидуральной анестезии и факторов, ассоциированных с операционной раной. Через сутки после хирургического вмешательства показатели силы ДМ сохранили динамику роста, но не достигли исходных значений, составляя в первой и второй группах больных, соответственно, 71,5 и 62,0% для МПР, 54,2 и 56,3% для МЕР, 68,7 и 59,49% для SNIP от ДВ. Необходимо отметить, что на этом этапе исследования у пациентов были удалены эпидуральные катетеры, а обезболивание осуществлялось приемом нестероидных противовоспалительных средств. Вместе с тем, полученные результаты указывали на то, что на всех этапах послеоперационного периода между группами больных отсутствовали достоверные различия в абсолютных значениях силы ДМ и их соотношении с ДВ.

Для более детальной характеристики респираторно-мышечной дисфункции в динамике наблюдения у пациентов обеих групп была определена разность между показателями силы ДМ накануне операции и в конкретной точке измерения, выраженная в процентах от ДВ. Это позволило оценить степень снижения силы ДМ на этапах послеоперационного периода с учетом персонифицированных нормативов (табл. 4). Резуль-

таты такой оценки показали, что между группами сравнения имеют место достоверные различия в степени снижения МІР во всех точках измерений, а SNIP

– только через 180 минут после экстубации. При этом достоверных межгрупповых различий в силе экспираторных ДМ зафиксировано не было.

Таблица 3

Показатели МІР, МЕР и SNIP до операции и в послеоперационном периоде (М±σ)

Показатель	Время измерения	Единицы измерения	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=28)	p
МІР	T ₀	смH ₂ O	71,8±35,0	91,1±17,7	0,01
		% от ДВ	83,7±22,7	102,9±28,4	0,01
	T ₁	смH ₂ O	41,8±30,1	34,6±10,6	0,24
		% от ДВ	48,7±31,2	38,7±14,7	0,14
	T ₂	смH ₂ O	45,2±24,9	47,1±15,8	0,73
		% от ДВ	53,7±23,8	50,4±17,3	0,57
	T ₃	смH ₂ O	59,7±29,3	56,0±19,3	0,59
		% от ДВ	71,5±22,1	62,0±22,8	0,13
МЕР	T ₀	смH ₂ O	111,2±37,5	118,6±21,5	0,38
		% от ДВ	93,3±16,6	88,0±17,9	0,27
	T ₁	смH ₂ O	53,3±21,3	54,0±27,7	0,92
		% от ДВ	46,8±20,4	40,4±21,3	0,28
	T ₂	смH ₂ O	54,5±20,7	61,6±31,4	0,35
		% от ДВ	47,7±18,0	46,1±24,3	0,8
	T ₃	смH ₂ O	65,2±24,9	73,6±38,5	0,36
		% от ДВ	54,2±15,3	56,3±34,0	0,78
SNIP	T ₀	смH ₂ O	69,5±37,1	75,4±42,4	0,6
		% от ДВ	72,5±35,8	72,6±39,3	0,99
	T ₁	смH ₂ O	44,3±20,1	45,7±13,4	0,77
		% от ДВ	46,5±20,2	45,3±13,2	0,8
	T ₂	смH ₂ O	68,8±35,7	55,3±40,4	0,21
		% от ДВ	71,8±29,1	53,9±39,0	0,07
	T ₃	смH ₂ O	65,0±30,7	60,0±35,4	0,59
		% от ДВ	68,7±26,9	59,4±34,9	0,3

Примечание: МІР – максимальное инспираторное давление; МЕР – максимальное экспираторное давление; SNIP – максимальное интраназальное давление на вдохе; T₀ – исходные показатели; T₁ – через 60 минут после экстубации; T₂ – через 180 минут после экстубации; T₃ – через 24 часа после экстубации; ДВ – должная величина.

Таблица 4

Степень снижения показателей силы ДМ на различных этапах исследования, % от ДВ (М±σ)

Показатель	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=28)	p
ΔМІР ₁ , % от ДВ	35,0±29,7	64,1±20,3	0,0001
ΔМІР ₂ , % от ДВ	30,0±20,6	52,4±25,5	0,001
ΔМІР ₃ , % от ДВ	12,2±19,8	40,9±19,6	<0,0001
ΔМЕР ₁ , % от ДВ	46,5±11,1	47,6±15,6	0,78
ΔМЕР ₂ , % от ДВ	45,7±11,4	41,9±15,0	0,31
ΔМЕР ₃ , % от ДВ	39,2±9,5	31,7±23,8	0,16
ΔSNIP ₁ , % от ДВ	26,0±20,6	27,3±37,5	0,88
ΔSNIP ₂ , % от ДВ	0,67±30,41	18,7±18,0	0,01
ΔSNIP ₃ , % от ДВ	3,83±22,6	13,1±27,2	0,19

Примечание: Δ – разница между значениями показателя до операции и в данной точке измерения; МІР – максимальное инспираторное давление; МЕР – максимальное экспираторное давление; SNIP – максимальное интраназальное давление на вдохе; цифра после показателя означает точку измерения: 1 – через 60 минут после экстубации; 2 – через 180 минут после экстубации; 3 – через 24 часа после экстубации; ДВ – должная величина.

Таким образом, в процессе исследования было установлено, что вне зависимости от вида торакального доступа у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде развивается дисфункция ДМ инспираторно-экспираторного типа. Её выраженность после торакоскопических и торакотомических операций существенно не различалась, несмотря на различную длительность и травматичность торакальных вмешательств. Вместе с тем, степень отклонения силовых индикаторов инспираторных ДМ от исходных значений в ранние сроки после операции была существенно выше у пациентов с торакотомическим доступом. Эти данные свидетельствуют о более заметной динамике восстановления силы ДМ при использовании торакоскопических технологий, позволяющих сократить длительность операций и кумулятивную дозу миорелаксантов.

Информация о грантах

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ в рамках научного проекта №18-29-03131.

Information about grants

The work was carried out with financial support of the RFBR in the framework of scientific project No.18-29-03131.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mans C.M., Reeve J.C., Elkins M.R. Postoperative outcomes following preoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiothoracic or upper abdominal surgery: a systematic review and meta analysis // *Clin. Rehabil.* 2015. Vol.29, №5. P.426–438. doi: 10.1177%2F0269215514545350
2. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Дей А.А., Кожанов А.Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания // *Терапевтический архив.* 2019. Т.91, №3. С.93–100. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000108
3. Досов М.А., Смаилов М.Б., Колос А.И., Тожибоев Р.Э. Неинвазивная вспомогательная вентиляция легких после торакальных операций // *Клиническая медицина Казахстана.* 2014. №2(32). С.43–48.
4. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания // *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2015. Т.9, №2. С.29–39.
5. Малявин А.Г., Бабак С.Л., Колоскова Н.Н. Оценка рисков развития дыхательной недостаточности у пациентов, нуждающихся в оперативном лечении // *Эндоскопическая хирургия.* 2017. Т.23, №2. С.32–38. doi: 10.17116/endoskop201723232-38
6. Kumar G.V., Nair A.P., Murthy H.S., Jalaja K.R., Ramachandra K., Parameshwara G. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function // *Anesthesiology.* 2012. Vol.117, №6. P.1234–1244. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182715b80
7. Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике // *Практическая пульмонология.* 2008. №4. С.12–17.
8. Гельцер Б.И., Дей А.А., Титоренко И.Н., Котельников В.Н. Оценка силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии // *Военно-медицинский журнал.* 2018. Т.339, №11. С.27–33.
9. Kaminska M., Noel F., Petrof B.J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) // *PLoS One.* 2017. Vol.12, №5. P.e0177723. doi: 10.1371/journal.pone.0177723
10. Gomes Neto M., Martinez B.P., Reis H.F., Carvalho V.O. Pre- and postoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and meta-analysis // *Clin. Rehabil.* 2017. Vol.31, №4. P.454–464. doi: 10.1177%2F0269215516648754
11. Kulkarni S.R., Fletcher E., McConnell A.K., Poskitt K.R., Whyman M.R. Pre-operative inspiratory muscle training preserves postoperative inspiratory muscle strength following major abdominal surgery – a randomised pilot study // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2010. Vol.92, №8. P. 700–707. doi: 10.1308/003588410X12771863936648

REFERENCES

1. Mans C.M., Reeve J.C., Elkins M.R. Postoperative outcomes following preoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiothoracic or upper abdominal surgery: a systematic review and meta analysis. *Clin. Rehabil.* 2015; 29(5):426–438. doi: 10.1177%2F0269215514545350
2. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Dej A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases. *Ter. Arkh.* 2019; 91(3):93–100 (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.03.000108
3. Dossov M., Smailov M., Kolos A., Tojiboyev R. Non-invasive ventilation after thoracic surgery. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan* 2014; 2(32):43–48 (in Russian).
4. Ovechkin A.M. Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli* 2015; 9(2):29–39 (in Russian).

5. Malyavin A.G., Babak S.L., Koloskova N.N. Risks assessment of respiratory failure in patients before surgery. *Endoskopicheskaya khirurgiya* 2017; 23(2):32–38 (in Russian). doi: 10.17116/endoskop201723232-38
6. Kumar G.V., Nair A.P., Murthy H.S., Jalaja K.R., Ramachandra K., Parameshwara G. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2012; 117(6):1234–1244. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182715b80
7. Avdeev S.N. Assessment of the strength of the respiratory muscles in clinical practice. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2008; 4:12–17 (in Russian).
8. Geltser B.I., Dei A.A., Titorenko I.N., Kotelnikov V.N. Assessment of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia. *Voенно-медицинский журнал* 2018; 339(11):27–33 (in Russian).
9. Kaminska M., Noel F., Petrof B.J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLoS One* 2017; 12(5):e0177723. doi: 10.1371/journal.pone.0177723
10. Gomes Neto M., Martinez B.P., Reis H.F., Carvalho V.O. Pre- and postoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin. Rehabil.* 2017; 31(4):454–464. doi: 10.1177/0269215516648754
11. Kulkarni S.R., Fletcher E., McConnell A.K., Poskitt K.R., Whyman M.R. Pre-operative inspiratory muscle training preserves postoperative inspiratory muscle strength following major abdominal surgery – a randomised pilot study. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2010; 92(8):700–707. doi: 10.1308/003588410X12771863936648

Информация об авторах:

Алексей Геннадьевич Кожанов, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра ДВФУ, аспирант, Школа Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4667-5444>; e-mail: kozhanov.ag@dvfu.ru

Владислав Александрович Копяев, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра ДВФУ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4085-5209>

Борис Израйлевич Гельцер, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины ДВФУ, Школа Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Author information:

Aleksei G. Kozhanov, MD, Anesthesiologist-intensivist of the FEPU Medical Center, Postgraduate student of the FEPU School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4667-5444>; e-mail: kozhanov.ag@dvfu.ru

Vladislav A. Kopyaev, MD, Anesthesiologist-intensivist of the FEPU Medical Center, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4085-5209>

Boris I. Geltzer, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Director of the Department of Clinical Medicine FEPU, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Поступила 02.12.2019
Принята к печати 20.12.2019

Received December 02, 2019
Accepted December 20, 2019

УДК 616-073.97:612.741.1:612.217[616-053.7]-88

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-40-46

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНСПИРАТОРНЫХ МЫШЦ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

А.И.Мирошниченко, М.А.Сидорова, А.К.Кунарбаева, К.М.Иванов, И.В.Мирошниченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

РЕЗЮМЕ. Цель. Выявить особенности изменений электрической активности инспираторных мышц и их взаимосвязь с антропометрическими показателями в разных возрастных группах. **Материалы и методы.** Обследованы 57 мужчин с одинаковой силой дыхательных мышц, в возрасте от 20 до 65 лет, которые были разделены на 3 группы. В 1 группу вошли 26 лиц молодого возраста, 2 группу составили 20 человек среднего возраста, 3 группу – 11 пациентов пожилого возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей, оценку двигательной активности, силы инспираторных мышц, анализ электрической активности инспираторных мышц при выполнении функциональных нагрузочных проб. **Результаты.** У лиц молодого возраста по сравнению с пациентами 2 и 3 групп выявлена достоверная разница антропометрических показателей. У пациентов 1 группы динамика показателей электромиографии (ЭМГ) инспираторных мышц была наибольшей при выполнении функциональных проб. Установлены корреляционные связи между возрастом и динамикой показателей амплитуды ЭМГ наружных межреберных мышц ($r=0,48$, $p<0,05$), грудинно-ключично-сосцевидных мышц ($r=-0,41$, $p<0,05$) и диафрагмы ($r=-0,63$, $p<0,05$); динамикой показателей амплитуды ЭМГ диафрагмы и окружностью грудной клетки на вдохе ($r=-0,77$, $p<0,05$) и выдохе ($r=-0,73$, $p<0,05$); динамикой показателей амплитуды ЭМГ грудинно-ключично-сосцевидных мышц и окружностью грудной клетки на вдохе ($r=-0,61$, $p<0,05$) и выдохе ($r=-0,59$, $p<0,05$). **Заключение.** Установлена отрицательная зависимость динамики показателей амплитуды ЭМГ инспираторных мышц при выполнении функциональных проб с возрастом и окружностью грудной клетки на вдохе и на выдохе. Особенностью электрической активности инспираторных мышц у лиц молодого возраста при выполнении функциональных проб является активное участие вспомогательных мышц, в частности, грудинно-ключично-сосцевидной мышцы. У лиц среднего и пожилого возраста динамика показателей электрической активности инспираторных мышц при выполнении функциональных проб была одинаковой.

Ключевые слова: возраст, дыхательные мышцы, электромиография.

FEATURES OF ELECTRICAL ACTIVITY OF INSPIRATORY MUSCLES IN DIFFERENT AGE GROUPS

A.I.Miroshnichenko, M.A.Sidorova, A.K.Kunarbaeva, K.M.Ivanov, I.V.Miroshnichenko

Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To identify features of changes in electrical activity of inspiratory muscles and their relationship with anthropometric indicators in different age groups. **Materials and methods.** There were examined 57 men with the same strength of respiratory muscles, aged 20 to 65 years old, who were divided into 3 groups. The 1st group included 26 young people, the 2nd group consisted of 20 middle-aged people, the 3rd group had 11 elderly patients. The examination included determination of anthropometric indicators, assessment of motor activity, inspiratory muscle strength, analysis of the electrical activity of inspiratory muscles when performing functional tests. **Results.** In young people compared with patients of groups 2 and 3, a significant difference in anthropometric indicators was revealed. In patients of group 1, the

Контактная информация

Анастасия Игоревна Мирошниченко, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: miroshni4enko.nast@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Anastasia I. Miroshnichenko, MD, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation. E-mail: miroshni4enko.nast@yandex.ru

Для цитирования:

Мирошниченко А.И., Сидорова М.А., Кунарбаева А.К., Иванов К.М., Мирошниченко И.В. Особенности электрической активности инспираторных мышц в разных возрастных группах // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.40–46 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-40-46

For citation:

Miroshnichenko A.I., Sidorova M.A., Kunarbaeva A.K., Ivanov K.M., Miroshnichenko I.V. Features of electrical activity of inspiratory muscles in different age groups. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):40–46 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-40-46

dynamics of electromyography (EMG) indices of inspiratory muscles was the greatest when performing functional tests. There was revealed correlation between age and dynamics of the EMG amplitude indicators of external intercostal muscles ($r=0.48$, $p<0.05$), sternocleidomastoid muscles ($r=-0.41$, $p<0.05$) and diaphragm ($r=-0.63$, $p<0.05$); dynamics of EMG amplitude indicators of diaphragm and circumference of the chest on the inspiration ($r=-0.77$, $p<0.05$) and expiration ($r=-0.73$, $p<0.05$), dynamics of EMG amplitude indicators of sternocleidomastoid muscles and circumference of chest on inspiration ($r=-0.61$, $p<0.05$) and expiration ($r=-0.59$, $p<0.05$). **Conclusion.** There is a negative relationship between dynamics of EMG amplitude indicators of inspiratory muscles when performing functional tests with age and chest circumference on inspiration and expiration. The main feature of electrical activity of inspiratory muscles in young people when performing functional tests is revealed in active participation of auxiliary muscles, in particular, the sternocleidomastoid muscle. In middle-aged and elderly people, dynamics of indicators of electrical activity of inspiratory muscles during performance of functional tests was the same.

Key words: age, respiratory muscles, electromyography.

Инспираторные мышцы обеспечивают в качестве «респираторной помпы» альвеолярную вентиляцию в соответствии с текущими запросами организма [1]. Установлено, что сила дыхательных мышц уменьшается у пожилых людей, что может быть обусловлено изменениями морфологического и функционального состояния скелетных мышц, происходящих с возрастом, которые проявляются атрофией и контрактурами миофибрилл, уменьшением площади их поперечного сечения, снижением регенеративного потенциала и метаболической активности, усилением протеолитической дегградации мышечных белков на фоне снижения синтеза физиологических регуляторов миогенеза [2–5]. Инволютивные изменения, происходящие с возрастом в скелетных мышцах, могут снижать их электрическую активность [6–9], однако, сведений об изменении электрической активности дыхательных мышц с возрастом и зависимости этих показателей от антропометрических данных недостаточно.

Цель исследования: выявить особенности изменений электрической активности инспираторных дыхательных мышц и их взаимосвязь с антропометрическими показателями в разных возрастных группах.

Материалы и методы исследования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и проводилось при грантовой поддержке Оренбургского государственного медицинского университета.

Согласно критериям включения были обследованы 57 мужчин с одинаковой силой дыхательных мышц, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании, в возрасте от 20 до 65 лет, которые были разделены на 3 группы в соответствии с классификацией возраста ВОЗ (2018). В 1 группу вошли 26 лиц молодого возраста, 2 группу составили 20 человек среднего возраста, 11 пациентов пожилого возраста были включены в 3 группу.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, сложные нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ожирение 3 степени, заболевания органов системы дыхания, операции на органах грудной клетки,

заболевания с нарушением нервно-мышечной передачи, прием замедляющих нервно-мышечное проведение лекарственных средств, наличие выраженных деформаций грудной клетки и патологических форм грудной клетки.

Обследование включало определение антропометрических показателей: измерение роста, массы тела, окружности грудной клетки на вдохе и на выдохе, расчет индекса массы тела (ИМТ). Оценка двигательной активности проводилась с использованием индекса двигательной активности университета Дюка (Duke Activity Status Index). Для оценки силы инспираторных мышц использовалось измерение MIP по стандартной методике (ATS/ERS, 2002) на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания). Регистрацию электрической активности инспираторных мышц проводили с использованием биполярной поверхностной электромиографии (ЭМГ) на многофункциональном компьютерном комплексе Нейро-МВП (Нейрософт, Россия). Оценка электрической активности инспираторных мышц: диафрагмы, наружных межреберных мышц (НММ) и грудино-ключично-сосцевидной мышцы (ГКСМ) проводилась с использованием показателей средней амплитуды (мкВ) и частоты (1/с). Регистрация показателей проводилась в покое и при последовательном выполнении двух функциональных нагрузочных проб различной мощности. Пациент занимал удобное положение, сидя на стуле с прямой спинкой. Предварительно у обследуемого определялась величина максимального инспираторного усилия по шкале тягонапомера. Затем проводилась первая нагрузочная проба с инспираторным усилием мощностью 30% от максимального инспираторного усилия с удержанием нагрузки в течение 15 секунд и с регистрацией показателей ЭМГ на 5, 10 и 15 секундах. Вторая нагрузочная проба проводилась с инспираторным усилием мощностью 50% от максимального инспираторного усилия, с удержанием нагрузки в течение 5 секунд. Каждая нагрузочная проба проводилась 3 раза, с периодом отдыха между попытками в 3 мин. Для анализа использовались средние значения показателей ЭМГ, полученные в результате 3 попыток при выполнении каждой нагрузочной пробы. Чтобы избежать помех от сердца электроды при проведении ЭМГ накладывались с правой стороны тела. Для регистрации электрической

активности диафрагмы электроды накладывались в 7 межреберье на уровне наружного края прямой мышцы живота; НММ – по среднеключичной линии в 3 межреберье; ГКСМ – на брюшко мышцы на 2-3 см выше ключицы [10]. Поверхностные электроды представляли собой металлические диски диаметром 8 мм, смонтированные в фиксирующую колодку с межэлектродным расстоянием 12 мм. В месте наложения электродов кожа обрабатывалась этиловым спиртом, затем наносился гель.

Статистический анализ материала осуществлялся с использованием непараметрических методов в пакете прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, RUSSIA), достоверными считались показатели при $p < 0,05$. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3). Для оценки достоверности различий между группами использовался критерий Краскела-Уоллиса, для оценки достоверности динамики показателей внутри группы – критерий Вилкоксона, корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Спир-

мена (r).

Результаты исследования и их обсуждение

У лиц молодого возраста по сравнению с пациентами 2 и 3 групп выявлена достоверная разница роста, веса, ИМТ, окружности грудной клетки на вдохе и выдохе (табл.). ИМТ в 1 группе был меньше на 34,1% данного показателя во 2 группе и на 38,4% в 3 группе. Окружность грудной клетки на вдохе в 1 группе была меньше, чем во 2 группе на 15,5%, и на 10,0% – чем в 3 группе, окружность грудной клетки на выдохе – на 18,8 и 11,8%, соответственно. Показатели антропометрии во 2 и 3 группах достоверно не различались. Следует отметить уменьшение физической активности с возрастом: у лиц среднего возраста в сравнении с обследованными в 1 группе физическая активность была ниже на 20,2%, в пожилом возрасте – на 49,8%. Средние показатели силы инспираторных мышц в обследованных группах не различались.

Таблица

Показатели антропометрии, физической активности и силы инспираторных дыхательных мышц в обследованных группах

Показатели	Обследованные группы			p
	1 группа (n=26)	2 группа (n=20)	3 группа (n=11)	
Средний возраст, лет	20,0 (20,0; 21,0)	55,0 (46,8; 57,3)	61,0 (60,0; 63,5)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Индекс Дюка, баллы	58,2 (58,2; 58,2)	46,5 (34,7; 58,2)	29,2 (18,0; 34,7)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,02$
ИМТ, кг/м ²	22,8 (21,2; 26,1)	30,6 (27,8; 33,8)	31,6 (30,2; 31,8)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,73$
Окружность грудной клетки на вдохе, см	100,0 (97,0; 104,0)	115,5 (106,5; 120,8)	110,0 (107,0; 115,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,27$
Окружность грудной клетки на выдохе, см	93,0 (90,0; 100,0)	110,5 (102,8; 114,3)	104,0 (103,0; 108,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,27$
МIP, мм вод. ст.	103 (92,5; 124,5)	111,0 (87,5; 120,0)	104,0 (98,0; 125,5)	$p_{1-2} = 0,49$ $p_{1-3} = 0,62$ $p_{2-3} = 0,32$

При выполнении функциональной нагрузочной пробы мощностью 30% от максимального инспираторного усилия выявлена различная динамика показателей электрической активности инспираторных мышц в группах.

В 1 группе амплитуда ЭМГ диафрагмы увеличилась на 7,2% от 5 к 10 секунде, от 10 к 15 секунде – на 22,0% ($p < 0,05$), во 2 группе – на 3,2 и 5,8%, соответственно ($p < 0,05$). В 3 группе динамика увеличения амплитуды была наименьшей: так, к 10 секунде она увеличилась

на 2,3%, к 15 секунде – на 2,7% ($p < 0,05$) (рис. 1). Частота ЭМГ диафрагмы уменьшалась в 1 группе на 6,1% от 5 к 10 секунде, от 10 к 15 секунде – на 15,0% ($p < 0,05$), во 2 группе – на 4,7 и 13,1%, соответственно ($p < 0,05$), в 3 группе – на 4,5 и 8,4%, соответственно ($p < 0,05$).

Динамика амплитуды ЭМГ НММ отличалась от динамики амплитуды ЭМГ диафрагмы менее выраженным увеличением в 1 группе: к 10 секунде этот показатель увеличился на 3,3%, к 15 секунде – на

12,0% ($p<0,05$) (рис. 2), во 2 группе – на 8,4 и 15,0%, соответственно ($p<0,05$), в 3 группе – на 11,7 и 23,6%, соответственно ($p<0,05$). Частота ЭМГ НММ уменьшилась в 1 группе от 5 к 10 секунде на 6,5% и на 15,3% – от 10 к 15 секунде ($p<0,05$), во 2 группе – на 8,1 и 15,8%, соответственно ($p<0,05$), в 3 группе – на 8,1 и 16,6%, соответственно ($p<0,05$).

Увеличение амплитуды ЭМГ ГКСМ при выполнении функциональной нагрузочной пробы было наи-

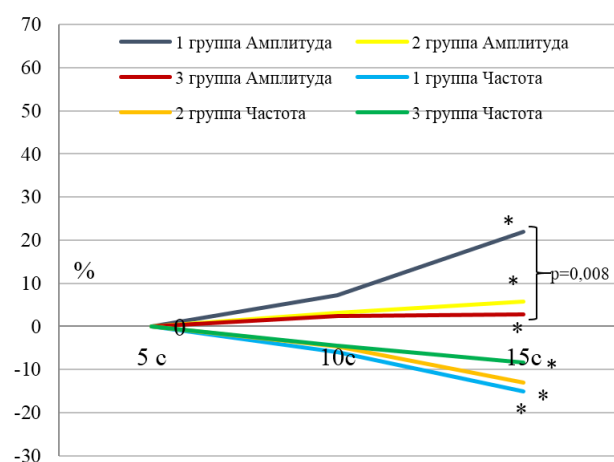


Рис. 1

большим в 1 группе: от 5 к 10 секунде оно составило 23,2% и от 10 к 15 секунде – 58,5% ($p<0,05$), во 2 группе – 15,9 и 24,4%, соответственно ($p<0,05$), в 3 группе – 6,3 и 12,2%, соответственно ($p<0,05$) (рис. 3). Уменьшение частоты ЭМГ ГКСМ в 1 группе от 5 к 10 секунде составило 10,4%, от 10 к 15 секунде – 23,6% ($p<0,05$), во 2 группе – 7,5 и 13,0%, соответственно ($p<0,05$), в 3 группе – 4,3 и 7,0%, соответственно ($p<0,05$).

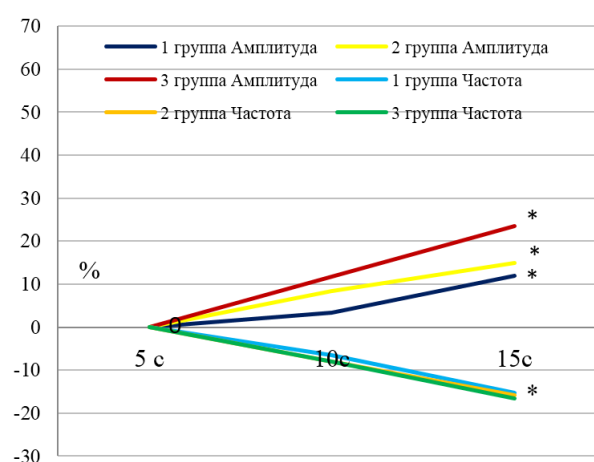


Рис. 2

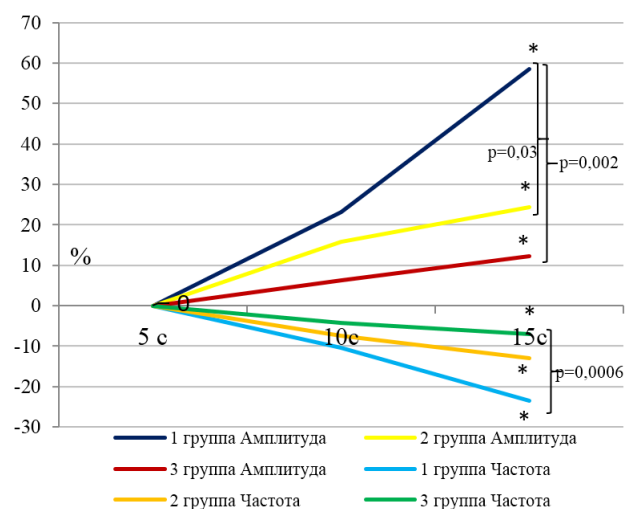


Рис. 3

При сравнении результатов функциональной пробы с нагрузкой мощностью 50% от максимального инспираторного усилия на 5 секунде и результатов функциональной пробы с нагрузкой мощностью 30% от максимального инспираторного усилия на 5 секунде были выявлены следующие особенности (рис. 4). В 1 группе амплитуда ЭМГ диафрагмы была выше на 21,4% ($p<0,05$), во 2 группе на – 6,6% ($p<0,05$), в 3 группе – на 3,3% ($p<0,05$); частота ЭМГ диафрагмы в 1 группе была ниже на 21,4% ($p<0,05$), во 2 группе – на 8,4% ($p<0,05$), в 3 группе – на 3,1% ($p<0,05$). Амплитуда ЭМГ НММ в 1 группе была выше на 6,3%, в 3 группе – на 13,2% ($p<0,05$) при выполнении нагрузки

Рис. 1. Динамика показателей электрической активности Д при выполнении функциональной пробы с мощностью 30% от максимального инспираторного усилия от 5 секунды к 10 и 15 секунде.

Рис. 2. Динамика показателей электрической активности НММ при выполнении функциональной пробы с мощностью 30% от максимального инспираторного усилия от 5 секунды к 10 и 15 секунде.

Рис. 3. Динамика показателей электрической активности ГКСМ при выполнении функциональной пробы с мощностью 30% от максимального инспираторного усилия от 5 секунды к 10 и 15 секунде.

Примечание: * – статистически значимые различия показателей в динамике исследования ($p<0,05$).

большой мощности, но достоверных изменений показателей частоты ЭМГ НММ в этих группах выявлено не было. Во 2 группе значения амплитуды ЭМГ НММ были выше на 7,6% ($p<0,05$), значения частоты – ниже на 9,0% ($p<0,05$). Следует отметить отсутствие достоверности различий показателей амплитуды и частоты ЭМГ НММ между группами. Наиболее выраженные изменения амплитуды ЭМГ ГКСМ наблюдались при выполнении нагрузки более высокой мощности в 1 группе, где она была выше на 111,6% ($p<0,05$), при этом частота была ниже на 34,0% ($p<0,05$). Во 2 группе и 3 группе амплитуда ЭМГ ГКСМ была выше, соответственно, на 24,5 и 28,1% ($p<0,05$), а значения частоты

– ниже, соответственно, на 19,0 и 11,8% ($p<0,05$). Отмечалось отсутствие достоверности различий показате-

телей амплитуды и частоты ЭМГ инспираторных мышц между 2 и 3 группами.

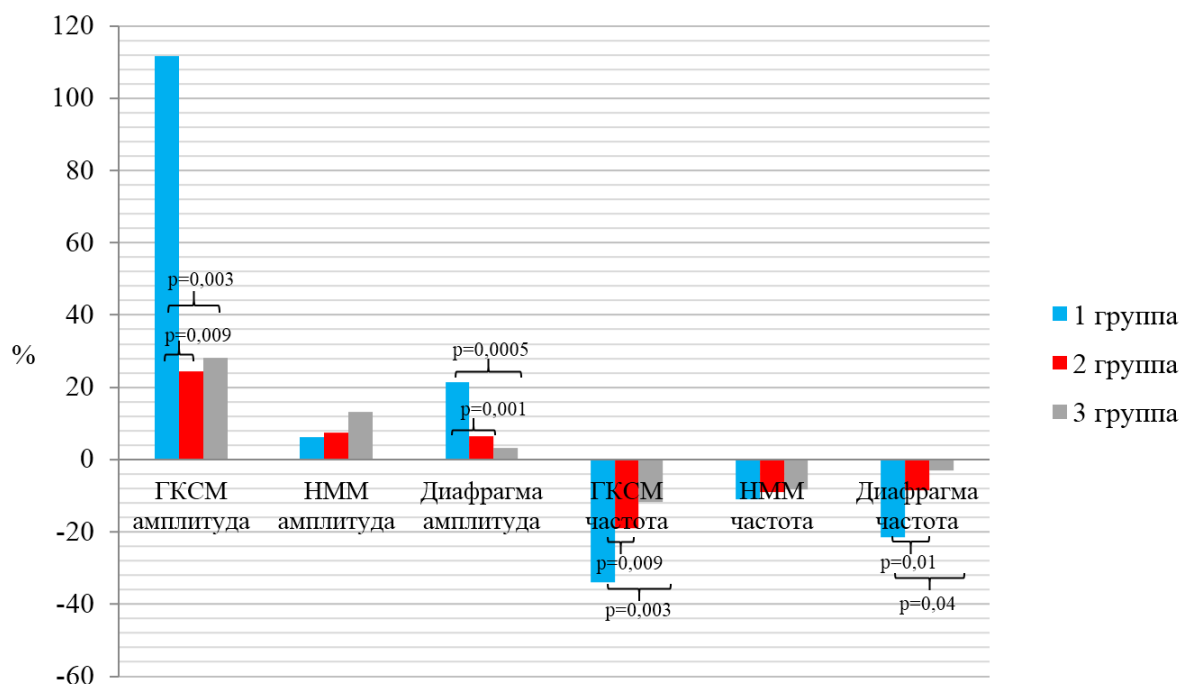


Рис. 4. Динамика показателей электрической активности инспираторных мышц при увеличении нагрузки от 30 до 50% от максимального инспираторного усилия.

Установлены корреляционные связи между возрастом и динамикой показателей амплитуды ЭМГ НММ ($r=0,48$, $p<0,05$), ГКСМ ($r=-0,41$, $p<0,05$) и диафрагмы ($r=-0,63$, $p<0,05$); динамикой показателей амплитуды ЭМГ диафрагмы и окружностью грудной клетки на вдохе ($r=-0,77$, $p<0,05$) и выдохе ($r=-0,73$, $p<0,05$), показателями амплитуды ЭМГ ГКСМ и окружностью грудной клетки на вдохе ($r=-0,61$, $p<0,05$) и выдохе ($r=-0,59$, $p<0,05$).

Выводы

1. Имеется отрицательная зависимость динамики показателей амплитуды ЭМГ инспираторных мышц при выполнении функциональных проб с возрастом и окружностью грудной клетки на вдохе и на выдохе.

2. Особенностью электрической активности инспи-

раторных мышц у лиц молодого возраста при выполнении функциональных проб является активное участие вспомогательных мышц, в частности грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.

3. У лиц среднего и пожилого возраста динамика показателей электрической активности инспираторных мышц при выполнении функциональных проб одинакова.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА

- Сегизбаева М.О., Александрова Н.П., Тимофеев Н.Н., Курьянович Е.Н. ЭМГ-анализ утомления разных групп инспираторных мышц человека при тяжелых физических нагрузках // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №6-5. С.898–902. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9723>
- Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н. Силовые характеристики дыхательных мышц у здоровых лиц: возрастные, гендерные и конституциональные особенности // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2017. Т.103, №12. С.1425–1433.
- Degens H., Gayan-Ramirez G., van Hees H.W. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. Vol.191, №6. P.620–625. doi: 10.1164/rccm.201410-1830PP
- Hunter S.K., Pereira X.H.M., Keenan K.G. The aging neuromuscular system and motor performance // J. Appl. Physiol. 2016. №121, №4. P.982–995. doi: 10.1152/jappphysiol.00475.2016
- Heymsfield S.B., Gonzalez M.C., Lu J., Jia J., Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia // Proc. Nutr. Soc. 2015. Vol.74, №4. P.355–366. doi: 10.1017/S0029665115000129

6. Kirk E.A., Gilmore K.J., Rice C.L. Neuromuscular changes of the aged human hamstrings. *J. Neurophysiol.* 2018. Vol.120, №2. P.480–488. doi: 10.1152/jn.00794.2017
7. Weavil J.C., Hureau T.J., Thurston T.S., Sidhu S.K., Garten R.S., Nelson A.D., McNeil C.J., Richardson R.S., Amann M. Impact of age on the development of fatigue during large and small muscle mass exercise // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018. Vol.315, №4. P.741–750. doi: 10.1152/ajpregu.00156.2018
8. Wu R., Delahunt E., Ditroilo M., Lowery M., De Vito G. Effects of age and sex on neuromuscular-mechanical determinants of muscle strength // *Age (Dordr).* 2016. Vol.38, №3. P.57. doi: 10.1007/s11357-016-9921-2
9. Чалая В.А., Сеитмететова С.А. Возрастные изменения мышечной ткани. Саркопения // *Международный студенческий научный вестник.* 2019. №1. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=19469>.
10. Ершов С. П., Перельман Ю. М. Электрофизиологическая характеристика дыхательных мышц у больных хроническим бронхитом // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 1999. Вып.5. С.28–35.

REFERENCES

1. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P., Timofeev N.N., Kuryanovich E.N. EMG-analysis of the different inspiratory muscles fatigue during exhaustive exercise. *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2016; (6):898–902 (in Russian). Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9723>
2. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Powerful characteristics of respiratory muscles in healthy persons: age, gender and constitutional features. *Russian Journal of Physiology* 2017; 103(12):1425–1433 (in Russian).
3. Degens H., Gayan-Ramirez G., van Hees H.W. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191(6):620–625. doi: 10.1164/rccm.201410-1830PP
4. Hunter S.K., Pereira X.H.M., Keenan K.G. The aging neuromuscular system and motor performance. *J. Appl. Physiol.* 2016; 121(4):982–995. doi: 10.1152/jappphysiol.00475.2016
5. Heymsfield S.B., Gonzalez M.C., Lu J., Jia J., Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc. Nutr. Soc.* 2015; 74(4):355–366. doi: 10.1017/S0029665115000129
6. Kirk E.A., Gilmore K.J., Rice C.L. Neuromuscular changes of the aged human hamstrings. *J. Neurophysiol.* 2018; 120(2):480–488. doi: 10.1152/jn.00794.2017
7. Weavil J.C., Hureau T.J., Thurston T.S., Sidhu S.K., Garten R.S., Nelson A.D., McNeil C.J., Richardson R.S., Amann M. Impact of age on the development of fatigue during large and small muscle mass exercise. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018; 315(4):741–750. doi: 10.1152/ajpregu.00156.2018
8. Wu R., Delahunt E., Ditroilo M., Lowery M., De Vito G. Effects of age and sex on neuromuscular-mechanical determinants of muscle strength. *Age (Dordr).* 2016; 38(3):57. doi: 10.1007/s11357-016-9921-2
9. Chalaya V.A., Seitmetetova S.A. Age changes of muscular tissue. Sarcopenia. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik* 2019; (1) (in Russian). doi:10.17513/msnv.19469
10. Ershov S.P., Perelman J.M. Respiratory muscle electrophysiological evaluation in patients with chronic bronchitis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 1999; (5):28–35 (in Russian).

Информация об авторах:

Анастасия Игоревна Мирошниченко, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: miroshni4enko.nast@yandex.ru

Марина Айткалиевна Сидорова, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amankulova@mail.ru

Адель Камидулловна Кунарбаева, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kunarbaeva.adel@yandex.ru

Author information:

Anastasia I. Miroshnichenko, MD, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Orenburg State Medical University; e-mail: miroshni4enko.nast@yandex.ru

Marina A. Sidorova, MD, Assistant of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Orenburg State Medical University; e-mail: amankulova@mail.ru

Adel K. Kunarbaeva, MD, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Orenburg State Medical University; e-mail: kunarbaeva.adel@yandex.ru

Константин Михайлович Иванов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kmiwanov@mail.ru

Konstantin M. Ivanov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Orenburg State Medical University; e-mail: kmiwanov@mail.ru

Игорь Васильевич Мирошниченко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: miv_2000@mail.ru

Igor V. Miroshnichenko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University; e-mail: miv_2000@mail.ru

*Поступила 13.02.2020
Принята к печати 25.02.2020*

*Received February 13, 2020
Accepted February 25, 2020*

УДК 612.013.7:616.24-008.811.6-036.12]-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-47-52

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОБОСТРЕНИЙ

Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина, О.М.Гончарова

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить качество жизни (КЖ) больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от категории риска обострений и фазы течения заболевания во взаимосвязи с респираторными симптомами. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 53 больных ХОБЛ, которые были разделены на две группы: I группа (n=22) – пациенты категории низкого риска и II группа (n=31) – пациенты категории высокого риска. В данный анализ включены следующие показатели: частота обострений за год, выраженность респираторных симптомов, САТ-тест и шкала mMRC. **Результаты.** Уровень КЖ (согласно САТ-тесту) в I группе во время обострения достоверно хуже, чем при стабильной ХОБЛ на 16,5% ($p<0,05$). Во II группе КЖ было достоверно ниже, чем в I группе в обеих точках исследования ($p<0,001$). У большинства пациентов I группы выраженность одышки по mMRC составляла <2 баллов, во II группе ≥ 2 баллов. При этом в I группе показатель был достоверно ниже, чем во II группе ($p<0,001$). У пациентов обеих групп во время обострения обнаружены положительные ассоциации между САТ-тестом, выраженностью кашля ($r=0,31$; $p<0,05$) и выделения мокроты ($r=0,31$; $p<0,05$). Выявлено, что риск частых симптомов при стабильной ХОБЛ во II группе достоверно выше, чем в I группе (OR=0,33; 95% ДИ [0,18-0,61]) и увеличивается в периоде обострения на 19% (OR=0,52; 95% ДИ [0,34-0,79]). **Заключение.** Установлено, что КЖ больных ХОБЛ сопряжено с категорией риска обострений и фазой течения заболевания. Вне зависимости от категории риска, КЖ, согласно тесту САТ, ассоциируется с выраженностью респираторных симптомов. У больных ХОБЛ с частыми обострениями риск частых симптомов выше, чем пациентов с редкими обострениями.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, качество жизни, обострения, респираторные симптомы.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH DIFFERENT RISK OF EXACERBATIONS

E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina, O.M.Goncharova

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

SUMMARY. Aim. To study the quality of life (QoL) in patients with COPD depending on the exacerbation risk category and the phase of the disease in correlation with respiratory symptoms. **Materials and methods.** The study involved 53 patients with COPD who were divided into two groups. The group 1 included the patients of the low risk category of exacerbations (n=22), the group 2 had the patients in the high risk category (n=31). The frequency of exacerbations per year, the severity of respiratory symptoms, QoL using the CAT test and the mMRC scale were included in this analysis. **Results.** The level of QoL (according to the CAT test) in group 1 during exacerbation is significantly worse by 16.5% ($p<0.05$) than with stable COPD. In group 2, QoL was significantly lower than in group 1 at both points of the study ($p<0.001$). In most patients of group 1, the severity of dyspnea by mMRC was <2 points, in group 2 it was ≥ 2 points. Moreover, in group 1, the indicator was significantly lower than in group 2 ($p<0.001$). In patients of both groups during exacer-

Контактная информация

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: rybas_katya@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: rybas_katya@mail.ru

Для цитирования:

Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В., Гончарова О.М. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких с различным риском развития обострений // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 47-52. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-47-52

For citation:

Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V., Goncharova O.M. Quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease with different risk of exacerbations. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):47-52. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-47-52

exacerbation, positive associations were found between the CAT test, severity of cough ($r=0.31$; $p<0.05$) and sputum ($r=0.31$; $p<0.05$). It was revealed that the risk of frequent symptoms with stable COPD in group 2 was significantly higher than in group 1 (RR=0.33; 95% CI [0.18-0.61]) and it increased in the period of exacerbation by 19% (RR=0.52; 95% CI [0.34-0.79]). **Conclusion.** Based on the data obtained, it was found out that QoL in patients with COPD is associated with a risk category of exacerbations and a phase of the disease. Regardless of the risk category, QoL, according to the CAT test, is associated with the severity of respiratory symptoms. The risk of frequent symptoms is increased in patients with COPD of the high risk category both during exacerbation and during the stable course of the disease, and is significantly higher than in patients of the low risk category.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, exacerbations, respiratory symptoms.

Современные представления о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуют ее как заболевание с многообразными клиническими симптомами, эпизодами обострений и системными осложнениями, что отягощает повседневную жизнь пациентов [1]. Как правило, больные ХОБЛ обращаются за медицинской помощью в связи со снижением переносимости физической нагрузки вне зависимости от времени суток [2], быстрой утомляемостью, нарушением сна, появлением повышенной тревожности и депрессии [3], в то время как лечащий врач большее внимание обращает на респираторные симптомы [4]. Поэтому важность эффективной оценки у пациента, как клинических симптомов, так и степени влияния заболевания на жизнь в совокупности было отражено в современных международных [5] и федеральных документах [6], что также соответствует основным положениям «Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. №186).

Качество жизни (КЖ) пациента – показатель, который обычно отражает удовлетворение человеком его условиями жизнедеятельности и социально-экономическим положением [7]. У больного ХОБЛ КЖ, как правило, оценивается с помощью пациент-ориентированных шкал, среди которых наибольшее клиническое значение имеют: CAT-тест (COPD Assessment Test), опросник госпиталя Святого Георгия, клинический опросник ХОБЛ (CCQ), шкала оценки EXACT (EXAc-erbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Respiratory Symptoms), модифицированная шкала mMRC (Modified Medical Research Council) и др.

В клинической практике врачей при обследовании пациентов чаще всего применяются CAT-тест и шкала mMRC, ввиду своей универсальности, доступности и простоты анализа. CAT-тест – короткая анкета, основанная на 8 вопросах, отражающих настоящее состояние больного и влияние на него болезни. Предложенный тест включен в интегральную оценку ХОБЛ в 2011 году (GOLD) и применяется для определения пациента в категорию «мало симптомов» (А, С группы) или «много симптомов» (В, D группы). Опросник достаточно удобен в применении, заполняется больным самостоятельно по шкале от 0 и до 5 баллов, а сумма набранных баллов интерпретируется согласно градации «незначительное», «умеренное», «сильное» и «чрезвычайно сильное» влияние болезни. Известно,

что результаты данного теста коррелируют с итогами «Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия» у больных, проходящих легочную реабилитацию [8, 9], который состоит из 76 вопросов, а его выполнение в реальной практике затруднено, несмотря на высокую достоверность получаемых результатов.

Шкала mMRC в большей степени ориентирована на оценку выраженности одышки с градацией от 0 до 4 баллов. При наборе пациентом 2-х и более баллов респираторные симптомы ХОБЛ принято считать выраженными.

С учетом того, что КЖ является достоверным прогностическим фактором выживаемости больных [10] и эффективности долгосрочного лечения ХОБЛ, изучение представленного показателя сохраняет свою актуальность на сегодняшний день.

Целью нашего исследования было изучить КЖ у пациентов с ХОБЛ в зависимости от категории риска обострений и фазы течения заболевания во взаимосвязи с респираторными симптомами.

Материалы и методы исследования

В условиях пульмонологического отделения и клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания г. Благовещенска обследовано 53 больных ХОБЛ ($n=53$), преимущественно мужчин (92,9%) зрелого и пожилого возраста ($59,1\pm1,2$ лет). Индекс курильщика был равен $35,7\pm3,1$ пачка/лет. Перед обследованием каждым пациентом было подписано информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. Диагноз ХОБЛ был выставлен в соответствии с регламентирующими федеральными документами. Лечение больных включало препараты ежедневной терапии первой линии, согласно GOLD (2017) и в соответствии с группой пациента (А, В, С, D). Клиническое исследование носило открытый, сравнительный, проспективный характер.

В соответствии с интегральной оценкой заболевания (GOLD, 2017) все пациенты были разделены на две группы. В I группу ($n=22$) определены больные категории низкого риска (0-1 эпизод обострений за предыдущий год, не требующий госпитализации), во II группу ($n=31$) – больные категории высокого риска (2 и более в год, или 1 обострение, требующее госпитализации). По анамнезу курения и возрасту группы были сопоставимыми. Этап первичного клинико-функционального исследования проводился в стационарных условиях в периоде обострения ХОБЛ на 2-3 день

от момента госпитализации. Повторное исследование проведено на амбулаторном этапе через 3 месяца.

Частота обострений за год (ЧОГ) оценивалась по количеству эпизодов обострений за предыдущий год, разделенных временным промежутком более 4-х недель.

Выраженность респираторных симптомов оценивалась по балльной шкале: кашель 0 до 3 баллов (отсутствует – 0, редкий – 1, умеренный – 2, выраженный – 3); мокрота от 0 до 4 баллов (отсутствует – 0, скудная непостоянная – 1, постоянная скудная – 2, постоянная умеренная (менее 50 мл) – 3, постоянная выраженная (более 50 мл) – 4).

Анализ параметров КЖ проводился с помощью САТ-теста и шкалы mMRC. Для интерпретации полученных результатов САТ-теста была применена следующая градация суммарного балла: от 0 до 10 баллов – «незначительное» влияние ХОБЛ на жизнь; от 10 до 20 баллов – «умеренное»; от 21 до 30 баллов – «сильное»; от 31 до 40 баллов – «чрезвычайно сильное» влияние. По шкале mMRC больными было набрано от 0 до 4 баллов, в зависимости субъективного ощущения пациентом выраженности одышки.

Статистический анализ проведен с помощью лицензионного прикладного пакета Statistica 10.0 методами параметрической и непараметрической статистики, с условием соблюдения закона о нормальном распределении изучаемого признака с использованием t-критерия Стьюдента. Среднее значение выражено через среднее арифметическое со стандартной ошибкой ($M \pm m$). Корреляционный анализ проведен методом Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки КЖ проведено анкетирование пациентов обеих групп с помощью шкал САТ и mMRC (табл., рис. 1). Установлено, что согласно САТ-тесту в I группе во время обострения КЖ было достоверно хуже, чем в фазе стабильной ХОБЛ на 16,5% ($p < 0,05$), что составило, соответственно, $10,3 \pm 0,59$ и $8,6 \pm 0,52$ балла.

При этом у большинства обследуемых лиц I группы (59,1%) в период обострения ХОБЛ оказывала «умеренное» влияние на повседневную жизнь пациента, а через 3 месяца – «незначительное» влияние на КЖ в 68,2% случаев.

Таблица

Качество жизни больных ХОБЛ, согласно САТ-тесту и шкалы mMRC в зависимости от категории риска обострений и периода заболевания

Шкала	I группа (n=22)		II группа (n=31)		p_1 / p_2
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.	
САТ (баллы)	$10,3 \pm 0,59$	$8,6 \pm 0,52^*$	$22,7 \pm 1,01$	$20,0 \pm 0,79$	0,001 / 0,001
«незначительное»	9 (40,9%)	15 (68,2%)	-	-	
«умеренное»	13 (59,1%)	7 (31,8%)	9 (29,0%)	16 (51,6%)	
«сильное»	-	-	20 (64,5%)	14 (45,2%)	
«чрезвычайно сильное»	-	-	2 (6,5%)	1 (3,2%)	
mMRC (баллы)	$1,3 \pm 0,09$	$1,0 \pm 0,08^{**}$	$2,6 \pm 0,12$	$2,3 \pm 0,11^*$	0,001 / 0,001
невыраженные симптомы (<2 баллов)	15 (68,2%)	19 (86,4%)	2 (6,5%)	4 (12,9%)	
выраженные симптомы (≥ 2 баллов)	7 (31,8%)	3 (13,6%)	29 (93,5%)	27 (87,1%)	

Примечание: * – уровень достоверности различий внутри группы между исходными значениями и через 3 месяца (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); p – достоверность различий между показателями I и II групп (p_1 – между исходными данными, p_2 – через 3 месяца).

Во II группе итоги САТ-теста были достоверно выше, чем в I группе в обеих точках исследования ($p < 0,001$). Также были выявлены лица с «чрезвычайно сильным» влиянием ХОБЛ на КЖ (в 6,5% случаев).

Следует отметить, что через 3 месяца лечения во II группе наблюдалась лишь тенденция к улучшению результатов анкетирования (на 11,9%).

Согласно полученным данным проведенного анкетирования по шкале mMRC, у большинства пациентов ХОБЛ I группы степень выраженности одышки состав-

ляет <2 баллов как в 1-й точке исследования – 68,2% ($\chi^2=4,45$; $p < 0,05$), так и во 2-й – 31,8% ($\chi^2=8,45$; $p < 0,001$). Также установлено, что в период стабильной ХОБЛ степень выраженности одышки была существенно ниже, чем во время обострения на 23,1% ($p < 0,01$).

Во II группе в периоде обострения ХОБЛ 93,5% больных набрали по шкале mMRC ≥ 2 баллов, что интерпретировано как выраженные респираторные симптомы. Во 2-й точке исследования, несмотря на

достоверное улучшение суммарного балла по шкале mMRC на 11,5% ($p<0,05$), у большинства пациентов (87,1%), сохранялись выраженные респираторные симптомы.

Межгрупповой анализ результатов анкетирования по mMRC показал, что у больных категории низкого риска обострений выраженность одышки достоверно ниже, чем в пациентов ХОБЛ категории высокого риска ($p<0,001$) как во время обострения, так при стабильном течении ХОБЛ.

Учитывая факт, что САТ-тест имеет вопросы, направленные на выявление респираторных симптомов,

нам было интересно оценить наличие взаимосвязи КЖ с выраженностью последних (кашель, продукция мокроты, одышка). Оказалось, что во время обострения у больных ХОБЛ вне зависимости от категории риска обострения в 1-й точке исследования имеются положительные корреляционные связи умеренной силы между САТ-тестом, выраженностью кашля ($r=0,31$; $p<0,05$) и выделения мокроты ($r=0,31$; $p<0,05$). При этом наиболее тесная положительная корреляция (рис. 2) обнаружена между САТ-тестом и выраженностью одышки ($r=0,86$; $p<0,001$), которая сохранялась и в период стабильной фазы заболевания ($r=0,64$; $p<0,01$).

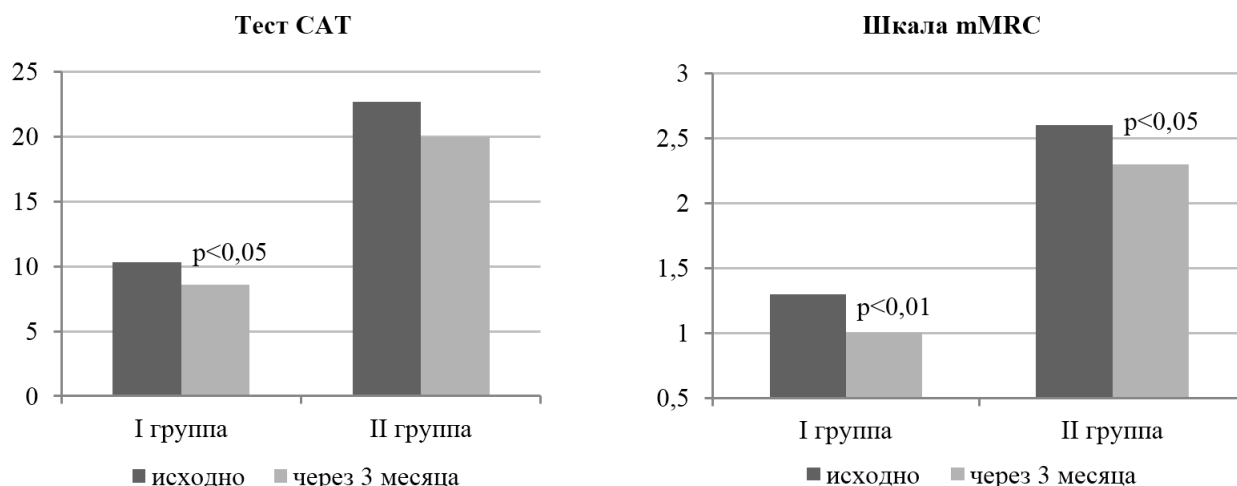


Рис. 1. Диаграммы, построенные на результатах анкетирования больных ХОБЛ.

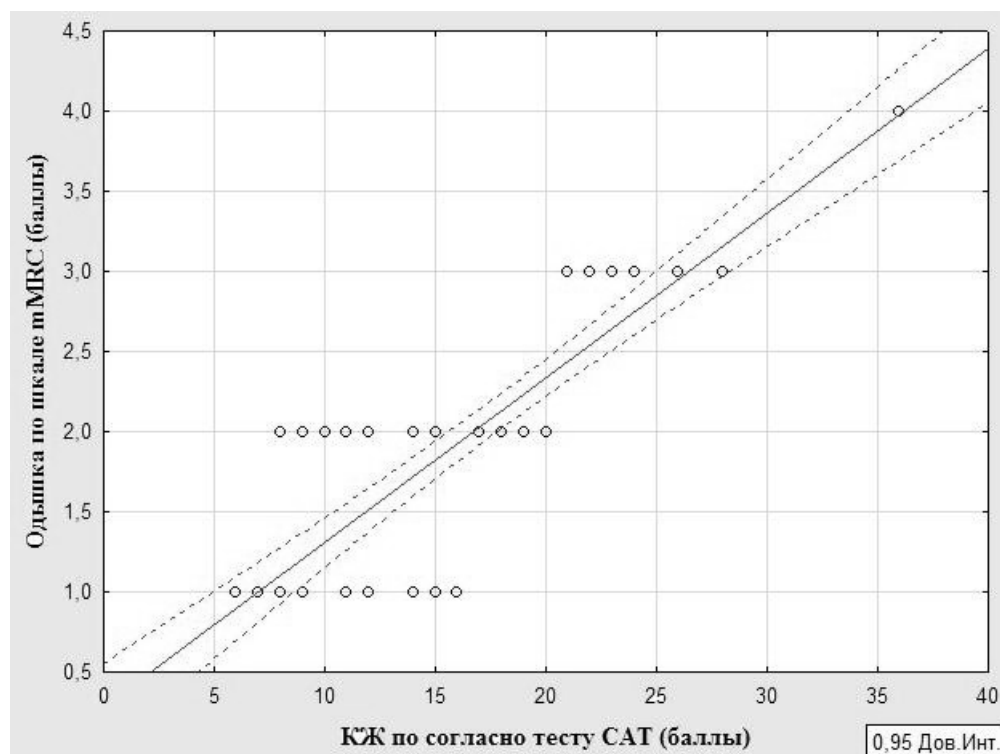


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между результатами САТ-теста и mMRC у больных ХОБЛ в период обострения.

Также нами проведен расчет риска частых респираторных симптомов (CAT >10 баллов) в обеих группах. Установлено, что риск частых симптомов в период стабильной фазе ХОБЛ во II группе достоверно выше, чем в I группе на 65% (ОР=0,33; 95% ДИ [0,18–0,61]) и увеличивается в периоде обострения на 19% (ОР=0,52; 95% ДИ [0,34–0,79]).

Выводы

1. Согласно пациент-ориентированным шкалам CAT и mMRC, КЖ больных ХОБЛ сопряжено с категорией риска обострений и фазой течения заболевания, что позволяет оперативно оценить состояние пациента и определить дальнейшую тактику ведения.

2. Вне зависимости от категории риска обострений,

КЖ по САТ-тесту ассоциируется с выраженностью респираторных симптомов.

3. Риск частых симптомов увеличивается у больных ХОБЛ с частыми обострениями в фазу обострения и стабильного течения заболевания и достоверно выше, чем у больных, имеющих редкие обострения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск, 2011. 132 с.
2. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J., Price D., De Benedetto F., Roche N., Godtfredsen N.S., van der Molen T., Löfdahl C.G., Padullés L., Ribera A. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study // *Respir. Res.* 2014. Vol.15. P.122. doi: 10.1186/s12931-014-0122-1
3. Miravittles M., Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD // *Respir. Res.* 2017. Vol.18, №1. P.67. doi: 10.1186/s12931-017-0548-3
4. Celli B., Blasi F., Gaga M., Singh D., Vogelmeier C., Pegoraro V., Caputo N., Agusti A.. Perception of symptoms and quality of life - comparison of patients' and physicians' views in the COPD MIRROR study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol.12. P.2189–2196. doi: 10.2147/COPD.S136711
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2017. URL: <https://www.goldcopd.com>.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И. В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких // Российское Респираторное Общество. 2018. 76 с. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii> (дата обращения: 24.11.2019).
7. Рубанова Е. Ю. Теоретические аспекты качества жизни в контексте психологии здоровья // Учёные заметки ТОГУ: электронное научное издание. 2014. Т.5. №3. С.108–115. URL: http://pnu.edu.ru/media/ejournal/articles-2014/TGU_5_124.pdf
8. Ringbaek T., Martinez G., Lange P. A comparison assessment quality life with CAT, CCQ, and SGRQ in patients participating in pulmonary rehabilitation // *COPD.* 2012. Vol.9, №1. P.12–15. doi: 10.3109/15412555.2011.630248
9. Scirih A., Lungaro-Mifsud S., Scerri J., Magro R., Camilleri L., Montefort S. Health status of COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: A comparative responsiveness of the CAT and SGRQ // *Chron. Respir. Dis.* 2017. Vol.14, №4. P.352–359. doi: 10.1177/1479972317694622
10. Павленко В.И. Качество жизни больных при совместном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // VI Национальный конгресс терапевтов: сборник материалов к 135 летию со дня рождения Н.Д. Стражеско. М., 2011. С.162–163.

REFERENCES

1. Kolosov V.P., Trofimova A.Yu., Naryshkina S.V. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Blagoveshchensk; 2011 (in Russian)
2. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J., Price D., De Benedetto F., Roche N., Godtfredsen N.S., van der Molen T., Löfdahl C.G., Padullés L., Ribera A. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir. Res.* 2014; 15:122. doi: 10.1186/s12931-014-0122-1
3. Miravittles M., Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir. Res.* 2017; 18(1):67. doi: 10.1186/s12931-017-0548-3
4. Celli B., Blasi F., Gaga M., Singh D., Vogelmeier C., Pegoraro V., Caputo N., Agusti A.. Perception of symptoms and quality of life - comparison of patients' and physicians' views in the COPD MIRROR study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12:2189–2196. doi: 10.2147/COPD.S136711

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Update 2017*. Available at: <https://goldcopd.org>.
6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease; 2018. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian).
7. Rubanova E. Yu. Theoretical aspects of quality of life in the context of health psychology. *Uchenye zametki TOGU: elektronnoe nauchnoe izdanie* 2014; 5(3):108–115. Available at: http://pnu.edu.ru/media/ejournal/articles-2014/TGU_5_124.pdf (in Russian).
8. Ringbaek T., Martinez G., Lange P. A comparison assessment quality life with CAT, CCQ, and SGRQ in patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012; 9(1):12–15. doi: 10.3109/15412555.2011.630248
9. Scirha A., Lungaro-Mifsud S., Scerri J., Magro R., Camilleri L., Montefort S. Health status of COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: A comparative responsiveness of the CAT and SGRQ. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14(4):352–359. doi: 10.1177/1479972317694622
10. Pavlenko V.I. The quality of life of patients with a comorbide course of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. In: Proceedings of the VI congress of therapists. Moscow; 2011:162–163 (in Russian).

Информация об авторах:

Екатерина Геннадьевна Кулик, 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: rybas_katya@mail.ru

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurvip@front.ru

Светлана Владимировна Нарышкина, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой 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

Ольга Михайловна Гончарова, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: workdocmed@mail.ru

Author information:

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: rybas_katya@mail.ru

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: amurvip@front.ru

Svetlana V. Naryshkina, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Olga M. Goncharova, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, e-mail: workdocmed@mail.ru

Поступила 29.01.2020
Принята к печати 17.02.2020

Received January 29, 2020
Accepted February 17, 2020

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616.61-008.6/.611

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-53-59

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А.А.Бакина, В.И.Павленко

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) – распространенная патология неинфекционной этиологии, однако исследований, посвященных изучению почечной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) недостаточно. **Цель.** Изучить функциональное состояние почек у больных ХОБЛ путем оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выявления факторов, ассоциированных с ее изменением. **Материалы и методы.** В исследование включено 65 больных ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести от 45 до 60 лет. Методы исследования включали оценку выраженности клинических симптомов, число обострений, перенесенных пациентом за предшествующий год, расчет СКФ по уровню креатинина (СКФкр) и цистатина С (СКФцис). **Результаты.** Установлено, что у 16,9% больных ХОБЛ имелось снижение СКФкр < 60 мл/мин / 1,73 м² на протяжении 3 месяцев, что позволило выставить диагноз ХБП. Гиперфильтрация статистически чаще выявлялась при расчете СКФ по уровню цистатина С, чем при использовании креатинина сыворотки крови. Уровень СКФкр был статистически ниже у лиц с выраженными клиническими симптомами и составил 85,1 [65,9; 103,9] мл/мин / 1,73 м², что было в 1,1 раз ниже, чем у лиц с малой выраженностью симптомов (93,4 [85,6; 119,7] мл/мин / 1,73 м²). СКФ у больных ХОБЛ сопряжена с возрастом, индексом массы тела, индексом курящего человека, выраженностью воспаления, вентиляционными нарушениями, клинической симптоматикой, гипоксией. **Заключение.** Изменения СКФ различной степени выраженности выявлены у большого числа больных ХОБЛ. Оценка СКФ по уровню цистатина С более предпочтительна для раннего выявления гиперфильтрации. У лиц с выраженной клинической симптоматикой изменения СКФ более существенны, чем в группе с малой выраженностью симптомов. На основании полученных данных представляется целесообразным определение СКФ больным ХОБЛ в динамике для раннего выявления признаков дисфункции почек и разработки лечебных и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек.

GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PERSONS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.A.Bakina, V.I.Pavlenko

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

SUMMARY. Introduction. Chronic kidney disease (CKD) is a common pathology of non-infectious etiology. However, there are not enough studies on renal dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Aim.** To study the functional state of the kidneys in patients with COPD by assessing the glomerular filtration rate (GFR) and identifying factors associated with its change. **Materials and methods.** The study included 65 patients (from 45 to 60 years old) with moderate and severe COPD. Research methods included assessing the severity of clinical symptoms, the number of exacerbations which the patients suffered over the previous year, GFR calculation by the level of creatinine (GFRcr) and cystatin C (GFRcys). **Results.** The study revealed that 16.9% of patients with COPD had a decrease in GFRcr < 60 mL/min

Контактная информация

Анастасия Алексеевна Бакина, аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anastasia A. Bakina, MD, Postgraduate Student of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Для цитирования:

Бакина А.А., Павленко В.И. Скорость клубочковой фильтрации у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.53-59. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-53-59

For citation:

Bakina A.A., Pavlenko V.I. Glomerular filtration rate in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):53-59. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-53-59

/ 1.73 m² for 3 months. It allows to diagnose CKD. Hyperfiltration was statistically more often detected when calculating GFR by cystatin C level than when using serum creatinine. The level of GFR_{cr} was statistically lower in individuals with severe clinical symptoms and amounted to 85.1 [65.9; 103.9] mL/min / 1.73 m², which was 1.1 times lower than in individuals with low severity symptoms (93.4 [85.6; 119.7] mL/min / 1.73 m²). GFR in patients with COPD is associated with age, body mass index, smoking person index, severity of inflammation, ventilation disorders, clinical symptoms, hypoxia. **Conclusion.** Changes in GFR of varying severity were detected in a large number of patients with COPD. Evaluation of GFR by cystatin C level is more preferable for early detection of hyperfiltration. In individuals with severe clinical symptoms, changes in GFR are more significant than in the group with a low severity of symptoms. Based on the obtained data, it seems appropriate to determine GFR for patients with COPD in dynamics for the early detection of signs of renal dysfunction and the development of therapeutic and preventive measures.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, glomerular filtration rate, chronic kidney disease.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из самых распространенных патологий среди заболеваний неинфекционной этиологии. Согласно недавно проведенному исследованию «Глобальное бремя болезней – 2015», порядка 1,2 млн человек погибло от ХБП и более чем 2 млн умерло от отсутствия своевременного доступа к диализной терапии [1]. Важнейшей характеристикой ХБП считается скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень которой менее 60 мл/мин / 1,73 м² рассматривается как «сниженный» и в случае персистенции в течение 3 и более месяцев на указанном уровне является критерием для установления диагноза ХБП. Известно, что снижение СКФ является предиктором сокращения продолжительности жизни [2]. По современным представлениям, ХБП связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от иных факторов риска [3]. Считается, что в роли инициатора нарушения почечной функции может выступать и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), при этом нарушение функционирования почек может способствовать развитию и усугублять течение сердечно-сосудистых заболеваний, широко распространенных у данного контингента пациентов [4, 5].

В настоящее время имеются единичные работы, посвященные изучению почечной дисфункции и факторов, влияющих на СКФ при ХОБЛ, что и определяет актуальность исследования.

Цель исследования: изучить функциональное состояние почек у больных ХОБЛ путем оценки СКФ и выявить факторы, ассоциированные с ее изменением.

Материалы и методы исследования

Методы, применяемые в исследовании, одобрены этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии (протокол №3 от 21.09.2017 г.) и соответствуют Приказу Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» с поправками от 2013 г. Всеми пациентами перед включением в исследование оформлено письменное информированное согласие.

В проспективное исследование включено 65 больных в возрасте от 45 до 60 лет с документально подтвержденной ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести, получавших лечение в пульмонологическом отделении Благовещенской городской клинической больницы и Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания. Большую долю обследованных лиц (95,4%) составили мужчины (n=62).

В исследование не включались лица старше 60 лет, пациенты, страдающие ХОБЛ крайне тяжелого течения, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, туберкулезом, диффузными заболеваниями соединительной ткани, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения, имеющие острую патологию или обострение сопутствующих заболеваний, онкологическую патологию любой локализации, документально зафиксированных заболеваний почек и мочевыводящих путей.

Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании жалоб, анамнестических данных, результатах объективного осмотра и дополнительных методов обследования в соответствии с рекомендациями GOLD (2017) [6], действующими клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России (2018) [7], Международной классификацией болезней 10-го пересмотра.

Комплексное изучение клинических симптомов заболевания проведено с использованием оценочного теста CAT (COPD Assessment Test). Степень выраженности одышки оценивали при помощи модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council – mMRC). Число обострений, перенесенных пациентом за 12 месяцев (ЧОГ), предшествующих включению в исследование, оценивали ретроспективно. За обострение ХОБЛ, согласно современным рекомендациям, принимали остро возникшее ухудшение клинической симптоматики заболевания и требующее усиления терапии [10]. По результатам CAT, mMRC и ЧОГ каждый пациент был отнесен к одной из категорий классификации ABCD, представленных в таблице 1.

Курящим пациентам производили расчет индекса курящего человека (ИКЧ) по формуле: ИКЧ (пачка/лет) = количество сигарет, выкуриваемых за 1 сутки (шт.) × количество лет курения (годы) / 20.

Таблица 1

Интегральная оценка ХОБЛ по классификации ABCD

Категория	ЧОГ	CAT, баллы	mMRC, баллы
A	0 или 1, не приведшее к госпитализации	<10	0-1
B		≥10	≥2
C	1, приведшее к госпитализации, или 2 и более	<10	0-1
D		≥10	≥2

Расчет индекса массы тела Кетле (ИМТ) производился по следующей формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$, с последующей его оценкой. За нормальные значения ИМТ принимали 18,5-24,9 кг/м², избытком массы тела считали ИМТ 25,0-29,9 кг/м², ИМТ = 30,0-34,9 кг/м² расценивался как ожирение 1 степени, ожирение 2 степени выставлялось при ИМТ = 35,0-39,9 кг/м², а ожирение 3 степени при ИМТ ≥40 кг/м² [8].

Лабораторные методы обследования пациентов включали проведение клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа сыворотки крови с оценкой уровня мочевины, креатинина (Крсыв) по стандартным лабораторным методикам. Расчет СКФ производился с использованием уровня Крсыв (СКФкр) по формулам СКД-EPI, предлагаемым в современных литературных источниках [2].

Согласно рекомендациям KDIGO (2012), в качестве дополнительного метода исследования СКФ, особенно для лиц со значениями СКФкр в пределах 45-59 мл/мин / 1,73 м², используется расчет показателя по уровню цистатина С (ЦисС) – СКФцис. При расчете СКФцис применяли формулы СКД-EPI [2].

Категории СКФ выставлялись согласно современной классификации: СКФ >90 мл/мин / 1,73 м² считалась нормальной или повышенной и определялась как категория C1; категория C2 характеризовалась СКФ 60-89 мл/мин / 1,73 м² (незначительное снижение); СКФ при C3a – категории находилась в пределах 45-59 мл/мин / 1,73 м² (умеренное снижение), при C3b – 30-44 мл/мин / 1,73 м² – существенное снижение СКФ; резкое снижение СКФ до значений 15-29 мл/мин / 1,73 м² характеризовало категорию C4; терминальная почечная недостаточность (категория C5) диагностировалась при СКФ <15 мл/мин / 1,73 м². С учетом современных рекомендаций исследование функции почек производилось дважды: в момент включения пациентов в исследование и через 3 месяца для верификации диагноза ХБП [2].

Из инструментальных методов диагностики использовали компьютерную томографию органов грудной клетки, пульсоксиметрию с целью оценки степени насыщения крови кислородом (SpO₂) (производился учет показателя в условиях физического и эмоционального покоя без применения кислородной поддержки), спирометрию с оценкой показателей до и после применения бронхолитического лекарственного средства (произведен анализ значений жизненной емкости лег-

ких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекса Генслара (ИГ), определяемого как ОФВ₁/ФЖЕЛ, мгновенной объемной скорости в момент выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), пиковой объемной скорости выдоха (ПО-Свд)). На основании постбронходилатационного значения ОФВ₁, выраженного в % от должной величины, выставляли степень тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ.

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию согласно рекомендациям и стандартам медицинской помощи больным ХОБЛ.

Для статистической обработки материала использовали пакет программ STATISTICA 10 для операционной системы Microsoft Windows. Для качественных признаков произведен расчет абсолютной частоты проявления признака (количество обследованных/n), частоты выявления признака в процентах (%). Сравнение групп по категориальному признаку производили с использованием χ^2 -критерия Пирсона (χ^2), если хотя бы один из сравниваемых показателей был менее 10, использовали поправку Йетса. Для сравнения частот бинарного признака применяли расчет абсолютного риска и изменения абсолютного риска. Для всех количественных признаков произведена оценка вида распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. При описании признаков использовали значение медианы (Me), нижнюю (Q₁) и верхнюю (Q₃) квартили. Результат оформляли в формате Me [Q₁; Q₃]. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам производилось с применением U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При значении $p < 0,05$ различия, полученные в ходе статистической обработки данных, считали значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

Значение возраста обследованных в общей группе больных составило 60,0 [59,0; 60,0] лет, длительность течения ХОБЛ – 7,0 [4,0; 13,0] лет. Курильщиками являлись все обследованные лица, значение ИКЧ равнялось 40,0 [28,0; 50,0] пачка/лет.

ИМТ находился на уровне 25,3 [22,0; 29,4] кг/м². При этом дефицит массы тела выявлен у 3,1% (n=2) обследованных; у 32,3% (n=21) наблюдался избыток

массы тела, ожирение 1 степени зарегистрировано у 12,3% (n=8) лиц, а 6,2% (n=4) имели ожирение 2 степени; пациентов с ожирением 3 степени в исследовании не зарегистрировано; нормальные значения ИМТ встречались у 46,1% (n=30) больных ХОБЛ, что согласуется с современными литературными данными [9].

Суммарный балл теста САТ составил 17,0 [10,5; 24,0], а значения вопросника mMRC – 2,0 [1; 3] балла. ЧОГ обследованных лиц находился на уровне 1,0 [0,0; 1,0]. Согласно интегральной оценке ХОБЛ к категории А отнесены 4,6% (n=3), к категории В – 33,8% (n=22)

обследованных, 15,4% (n=10) вошли в категорию С, категория D выставлена у 46,2% (n=30) пациентов.

Среднее значение SpO₂ составило 92,0 [90,0; 95,0]%. При оценке наличия и выраженности дыхательной недостаточности (ДН) выявлено, что ДН I степени (SpO₂ в интервале 90-94%) определялась у 45,2% (n=30), ДН II степени (SpO₂ на уровне 75-89%) – у 23,1% (n=15) пациентов; лиц с признаками ДН III степени при проведении пульсоксиметрии не обнаружено. Показатели функции внешнего дыхания обследованных пациентов приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Значения основных спирометрических показателей в общей когорте обследованных лиц
(в % от должного значения)**

Спирометрический показатель	Значение, определяемое до использования бронхолитика	Значение, определяемое после использования бронхолитика
ЖЕЛ	57,8 [51,0; 80,2]	64,5 [48,9; 82,2]
ФЖЕЛ	61,7 [44,5; 68,0]	65,7 [48,0; 75,8]
ОФВ ₁	35,1 [22,8; 48,3]	36,0 [30,1; 48,7]
ИГ	48,3 [41,1; 57,3]	51,9 [40,0; 64,0]
МОС ₂₅	17,1 [12,1; 28,0]	18,5 [10,7; 49,3]
МОС ₅₀	13,9 [7,3; 23,9]	15,8 [10,7; 35,8]
МОС ₇₅	16,7 [12,7; 27,2]	22,1 [15,3; 36,1]
ПОС _{выд}	33,9 [24,9; 38,9]	40,2 [21,6; 76,2]

Согласно полученным значениям постбронходилатационного ОФВ₁ к категории средней степени тяжести отнесены 23,1% (n=15), а к категории тяжелого течения заболевания – 76,9% (n=50).

Уровень мочевины в общей когорте пациентов составил 6,12 [4,40; 8,03] ммоль/л, при этом превышение общепринятых норм наблюдалось у 21,5% (n=14) пациентов, большинство из которых (n=12) являлись лицами, относящимися к категории D. Среди больных ХОБЛ с повышенным уровнем мочевины сыворотки крови 14,3% (n=2) являлись лицами со среднетяжелым течением ХОБЛ, а 85,7% (n=12) – с тяжелым течением заболевания.

Значение Кр_{сыв} у обследованных пациентов равнялось 90,0 [72,0; 101,0] мкмоль/л. Уровень СКФ_{кр} в общей когорте обследованных составил 85,8 [70,8; 107,3] мл/мин / 1,73 м², что сопоставимо с данными, полученными Е.В.Болотовой, А.В.Дудниковой [5].

По нашим данным, С1 – категория СКФ_{кр} выявлена у 43,1% (n=28) пациентов, что расценено, как норма. При этом явления гиперфилтрации (СКФ выше 125 мл/мин / 1,73 м² [10]), которая может служить ранним маркером и фактором риска ускоренной утраты ренальных функций [11], наблюдались у 21,4% (n=6) из лиц категории С1. Незначительное снижение СКФ_{кр} (С2 – категория) выявлена у 40,0% (n=26) обследованных. 10,8% (n=7) больных имели умеренное снижение СКФ_{кр} (С3а – категория), доля лиц с существенным её

снижением (С3b – категория) составила 6,1% (n=4), что согласуется с результатами Д.А.Долгополовой [9], в исследовании которой доля обследованных пациентов, имеющих С3а- и С3b-категорию СКФ, составила 13,1% и 8,2% соответственно.

На основании полученных нами данных, ХБП по уровню СКФ_{кр} была выявлена у 16,9% (n=11) больных ХОБЛ, у которых отмечалось стойкое снижение СКФ <60 мл/мин / 1,73 м² на протяжении 3 месяцев, что позволяет выставить диагноз ХБП без дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования. В сравнении с результатами, представленными некоторыми современными авторами [12], данная патология выявлялась нами несколько реже, что, вероятно, связано с большим спектром критериев не включения в исследование.

В ходе исследования произведена также оценка уровня СКФ_{чис}. Средняя концентрация ЦисС в общей группе больных составила 0,80 [0,73; 1,04] мг/л, а СКФ_{чис} – 105,2 [74,0; 111,6] мл/мин / 1,73 м².

Согласно значениям СКФ_{чис}, к категории С1 отнесены 66,1% (n=43) пациента из общего числа обследованных, явления гиперфилтрации выявлены в 48,8% случаев (n=21), что чаще (p<0,05), чем при оценке СКФ с использованием Кр_{сыв}, что подтверждает имеющиеся данные многолетних исследований о превосходстве ЦисС перед Кр_{сыв} в диагностике явления гиперфилтрации [13]. В категорию С2 вошли 26,2% (n=17), а ка-

тегория С3а состояла из 7,7% (n=5) больных ХОБЛ. При расчете СКФ_{цис} пациентов с категорией С3b не обнаружено, при этом статистически значимой разницы между количеством пациентов в различных категориях СКФ, оцененной по уровням креатинина и цистатина С, не найдено.

При проведении корреляционного анализа выявлено наличие значимых связей между характеристиками функционального состояния почек и параметрами спирометрического исследования, клини-

ческими и лабораторными характеристиками обследованных пациентов (табл. 3). При оценке наличия и выраженности связей между показателями обращает на себя внимание отсутствие значимых корреляций между СКФ и ЧОГ, но прослеживается связь с такими исследованиями клинического статуса пациентов, как тест САТ и шкала mMRC. Значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем Крсыв и значениями клинико-лабораторных и инструментальных исследований не выявлено.

Таблица 3

Статистически значимые взаимосвязи* между показателями, отражающими функциональное состояние почек больных ХОБЛ, и клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками обследованных лиц

Показатели	Показатели функционального состояния почек			
	Мочевина, ммоль/л	СКФ _{кр} , мл/мин / 1,73 м ²	ЦисС, мг/л	СКФ _{цис} , мл/мин / 1,73 м ²
Возраст, лет	0,16	-0,28**	0,24	-0,31**
ИМТ, кг/м ²	-0,15	0,47**	-0,06	0,08
ИКЧ, пачка/лет	0,15	-0,35**	-0,01	-0,02
ЧОГ	0,31**	-0,07	-0,05	0,04
Суммарный балл САТ	0,41**	-0,34**	0,32**	-0,29
Балл по шкале mMRC	0,10	-0,29**	0,13	-0,15
Длительность течения ХОБЛ, годы	0,36**	-0,23	0,21	-0,22
Уровень лейкоцитов крови	0,18	-0,17	0,29**	-0,28**
SpO ₂ , %	-0,47**	0,61**	-0,36	0,38
ЖЕЛ до использования бронхолитика, % долж.	-0,34	0,39	-0,52**	0,52**
МОС ₂₅ до использования бронхолитика, % долж.	-0,49	0,62**	-0,24	0,28
МОС ₇₅ до использования бронхолитика, % долж.	-0,50	0,75**	-0,20	0,25
ЖЕЛ после использования бронхолитика, % долж.	-0,07	0,50**	0,05	-0,01
ИГ после использования бронхолитика, % долж.	-0,50**	0,31	0,07	-0,05
ПОСвд после использования бронхолитика, % долж.	-0,04	0,49**	0,20	-0,20

Примечание: * – с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена; ** – наличие статистически значимой связи между показателями с уровнем $p < 0,05$.

В связи с обнаруженной связью между СКФ_{кр} и результатами тестов САТ и mMRC произведено сравнение уровней СКФ_{кр} между группой пациентов с выраженной клинической симптоматикой, которая объединила лиц категорий В и D, и группой с мало выраженными клиническими симптомами, в которую вошли лица категорий А и С. Определено, что уровень

СКФ_{кр} был статистически ниже в 1,1 раза ($p=0,045$) у лиц с выраженными клиническими симптомами (85,1 [65,9; 103,9] мл/мин / 1,73 м²), чем у лиц с мало выраженной симптоматикой, у которых СКФ_{кр} составила 93,4 [85,6; 119,7] мл/мин / 1,73 м². Так же отмечено наличие значимой разницы ($p=0,03$) между концентрацией мочевины у лиц с большим и малым количеством

симптомов (7,0 [4,6; 8,4] и 5,8 [4,3;6,1] ммоль/л, соответственно). Абсолютный риск развития ХБП в группе с невыраженными симптомами составил 0,077, в группе с выраженной клинической симптоматикой – 0,192. Изменение абсолютного риска составило 0,115. Выявленные нами закономерности указывают на важность оценки СКФ у больных ХОБЛ, при этом особого внимания специалистов требуют лица с выраженной клинической симптоматикой.

Выводы

1. Изменения СКФ различной степени выявлены у большинства больных ХОБЛ (56,9% и 33,9% в зависимости от методики расчета). У 16,9% обследованных выявлена ХБП.

2. Гиперфилтрация, как маркер почечной дисфункции, статистически чаще выявляется при расчете СКФ по уровню ЦисС, что делает данный метод оценки

СКФ более предпочтительным с целью раннего выявления нарушений почечных функций.

3. У лиц с выраженной клинической симптоматикой изменения СКФ более существенны, чем в группе с малой выраженностью симптомов.

4. СКФ у больных ХОБЛ сопряжена с возрастом, ИМТ, ИКЧ, выраженностью воспаления, вентиляционными нарушениями, клинической симптоматикой, гипоксией.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров
This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. 2016. Vol.388, №10053. P.1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. 2013. Vol.3, №1. P.1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.48
3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. 2016. Vol.37, №29. P. 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
4. Бакина А.А., Павленко В.И. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: современные тенденции // Материалы VIII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. акад. РАН В.П.Колосова. Благовещенск. 2019. С.115–119. doi: 10.12737/conferencearticle_5ce51ce14340e0.28103008
5. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений // Пульмонология. 2016. Т.26, №5. С.578–583. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583>
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2017. URL: www.goldcopd.com.
7. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации (утв. Минздравом России), 2018. ID: KP603. 65 с. URL: www.consultant.ru
8. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. СПб, 2017. 164 с. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf
9. Долгополова Д.А. Предикторы развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиницист. 2016. Т.10, №3. С.51–57. doi: 10.17 650 / 1818-8338-2016-10-3-51-57
10. Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol.16, №7. P.1382–1386. doi: 10.1093/ndt/16.7.1382
11. Ruggerenti P, Porrini E.L., Gaspari F., Motterlini N., Cannata A., Carrara F., Cella C., Ferrari S., Stucchi N., Parvanova A., Iliev I., Dodesini A.R., Trevisan R., Bossi A., Zaletel J., Remuzzi G. Glomerular Hyperfiltration and Renal Disease Progression in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. 2012. Vol.35, №10. P.2061–2068. doi: 10.2337/dc11-2189
12. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Мацукатова В.С., Анопоченко А.С., Алботова Л.В. Биохимические маркеры поражения почек у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т.13, №4. С.673–675. doi: 10.14300/mnnc.2018.13134
13. Premaratne E., MacIsaac R., Finch S., Panagiotopoulos S., Ekinci E., Jerums G. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol.31, №5. P. 971–973. doi:10.2337/dc07-1588

REFERENCES

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause

mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053):1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3(1):1–150. doi:10.1038/kisup.2012.48

3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

4. Bakina A.A., Pavlenko V.I. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: current trends. In: Proceedings of the VIII congress of pulmonologists of Siberia and the Far East. Blagoveshchensk; 2019:115–119 (in Russian). doi: 10.12737/conferencearticle_5ce51ce14340e0.28103008

5. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of exacerbations. *Russian Pulmonology* 2016; 26 (5):578–583 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583>

6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Update 2017. Available at: www.goldcopd.com.*

7. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. 2018. ID: KP603 (in Russian). *Available at: www.consultant.ru.*

8. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National Clinical Guidelines. St. Petersburg; 2017 (in Russian). *Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf*

9. Dolgoplova D.A. Predictors of chronic kidney disease development in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinitsist* 2016; 10(3):51–57 (in Russian). doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57

10. Dahlquist G., Stattin E.L., Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16(7):1382–1386. DOI: 10.1093/ndt/16.7.1382

11. Ruggerenti P., Porrini E.L., Gaspari F., Motterlini N., Cannata A., Carrara F., Cella C., Ferrari S., Stucchi N., Parvanova A., Iliev I., Dodesini A.R., Trevisan R., Bossi A., Zaletel J., Remuzzi G. Glomerular Hyperfiltration and Renal Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(10):2061–2068. doi: 10.2337/dc11-2189

12. Agranovich N.V., Pilipovich L. A., Macukatova V. S., Anopchenko A. S., Albotova L. V. Biochemical markers of kidney damage in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical News of North Caucasus* 2018; 13(4): 673–675 (in Russian). doi: 10.14300/mnnc.2018.13134

13. Premaratne E., MacIsaac R., Finch S., Panagiotopoulos S., Ekinci E., Jerums G. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 971–973. doi:10.2337/dc07-1588

Информация об авторах:

Анастасия Алексеевна Бакина, аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0003-2653-8661; e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurvip@front.ru

Author information:

Anastasia A. Bakina, MD, Postgraduate Student of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; ORCID: 0000-0003-2653-8661; e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: amurvip@front.ru

Поступила 19.12.2019
Принята к печати 14.01.2020

Received December 19, 2019
Accepted January 14, 2020

УДК (611-018.25:611-018.7:612.215.2)599.323.4]616-001.8:531.5(001.891.57)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-60-67

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИПОГРАВИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭПИТЕЛИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТРАХЕИ КРЫС

С.С.Целуйко¹, А.Н.Одиреев², М.М.Горбунов³, К.Ф.Килимиченко², Д.А.Григорьев¹, А.С.Шикульский¹,
П.А.Михайлова¹, Т.С.Нестеренко¹, М.Е.Кропотова¹

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Благовещенский государственный педагогический университет», 675000, г. Благовещенск, ул. Ленина, 104

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить воздействие гипотермии и гипогравитации на морфофункциональную структуру слизистой оболочки трахеи. **Материалы и методы.** Условия гипогравитации моделировались в устройстве-клиностате для моделирования гипогравитации (Патент RU183861U1). Исследование проведено на 30 крысах самцах, возрастом 8-10 недель с массой тела 150-300 г. Все животные были разделены на 3 группы: контрольную – интактные крысы; экспериментальную – ортостатическое вывешивание в течение 30 дней; экспериментальную – ортостатическое вывешивание в течение 30 дней на фоне холодного (-15°C) воздействия в климатоканере. Регистрацию колебательной активности ресничек проводили с помощью компьютерной системы. Регистрацию колебательной активности ресничек проводили с помощью компьютерной системы. Для оценки работы цилиарной активности регистрировалась частота биения ресничек (Гц). Для изучения структуры эпителия и морфометрического анализа применяли гистологические методы. **Результаты.** Установлено, что сочетание двух стрессовых факторов, к которым относится ортостатическое вывешивание и длительное действие низких температур, значительно изменяет морфофункциональную структуру слизистой оболочки трахеи по сравнению с интактной группой животных и группой ортостатического вывешивания. Длительное действие холода и ортостатического вывешивания приводило к уменьшению высоты ресничек мерцательного эпителия, эпителия трахеи, и значительному снижению частоты колебания ресничек. **Заключение.** Сочетанное действие ортостатического вывешивания и длительного воздействия низких температур приводит к морфофункциональному нарушению эпителия слизистой оболочки, что в дальнейшем потребует соответствующей коррекции.

Ключевые слова: невесомость, микрогравитация, ортостатическое вывешивание, мукоцилиарный клиренс, холодной стресс.

SIMULATION OF HYPOGRAVITATION UNDER THE CONDITIONS OF COLD EXPOSURE AND THEIR INFLUENCE ON THE EPITHELIUM OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE TRACHEA OF RATS

S.S.Tseluyko¹, A.N.Odireev², M.M.Gorbunov³, K.F.Kilimichenko², D.A.Grigoryev¹, A.S.Shikulsky¹,
P.A.Mikhailova¹, T.S.Nesterenko¹, M.E.Kropotova¹

Контактная информация

Сергей Семенович Целуйко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: agma.agma@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Sergey S. Tseluyko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy, 95 Gorkogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: agma.agma@yandex.ru

Для цитирования:

Целуйко С.С., Одиреев А.Н., Горбунов М.М., Килимиченко К.Ф., Григорьев Д.А., Шикульский А.С., Михайлова П.А., Нестеренко Т.С., Кропотова М.Е. Моделирование гипогравитации в условиях холодного воздействия и их влияние на эпителий слизистой оболочки трахеи крыс // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 60–67 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-60-67

For citation:

Tseluyko S.S., Odireev A.N., Gorbunov M.M., Kilimichenko K.F., Grigoryev D.A., Shikulsky A.S., Mikhailova P.A., Nesterenko T.S., Kropotova M.E. Simulation of hypogravitation under the conditions of cold exposure and their influence on the epithelium of the mucous membrane of the trachea of rats. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):60–67 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-60-67

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

²Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Blagoveshchensk State Pedagogical University, 104 Lenina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the effect of hypothermia and hypogravity on the morphofunctional state of the mucous membrane of the trachea. **Materials and methods.** The conditions of hypogravity were modeled in a clinostat for modeling hypogravity (Patent RU183861U1). The study was conducted on 30 male rats, 8-10 weeks old with a body weight of 150-300 g. All animals were divided into 3 groups (the control one including intact rats; the experimental one with rats of orthostatic hanging for 30 days and the experimental one with orthostatic hanging for 30 days against the background of cold (-15°C) exposure in a climate chamber. Oscillatory activity of cilia was recorded using a computer system. To evaluate the cilia activity, the frequency of cilia beating by cilia per second of time (Hz) was recorded as well as histological analysis of tracheal tissues. **Results.** It was found out that a combination of two stress factors, which include orthostatic hanging and prolonged exposure to low temperatures, significantly changes the morphological and functional structure of the tracheal mucosa compared with the intact group of animals and the group of orthostatic hanging. Long-term action of cold and orthostatic hanging was accompanied by a decrease in the height of the cilia of the ciliated epithelium and tracheal epithelium, accompanied by a significant decrease in cilia vibrations. **Conclusion.** The combined effect of the orthostatic hanging and prolonged exposure to low temperatures leads to morphological and functional disturbance of the mucosal epithelium, which in the future will require appropriate correction.

Key words: weightlessness, microgravity, orthostatic hanging, mucociliary clearance, cold stress.

В настоящее время активно ведутся исследования космического пространства, как с помощью пилотируемых космических полётов, так и автоматических лётных систем. Освоение человеком других планет предполагает его физиологическую адаптацию к другим условиям существования: ионизирующей радиации, воздействию низких температур, гипогравитации [1]. Поэтому, на данный момент, специалистами в области в космической медицины ведется работа, направленная на поиск оптимального способа моделирования эффектов пониженной гравитации в земных условиях [2–4]. Это позволит наблюдать изменения физиологических систем организма космонавта и научиться адаптировать его к невесомости. Одним из способов моделирования физиологических эффектов невесомости в течение продолжительного времени является ортостатическое вывешивание крыс, которое позволяет перераспределить жидкие среды в организме, а также нагрузку на органы и скелет человека или животных [5–7]. Эта модель является оптимальной для оценки гемодинамических изменений в организме, схожих с таковыми в реальном космическом полете. Известно, что человек находящийся в космическом пространстве испытывает нагрузки на многие органы и системы органов, при которых происходит изменение обменных процессов на клеточном уровне, а при длительном нахождении могут возникать факторы риска заболеваний, отрицательно влияющие на функциональное состояние организма [8, 9]. На Земле под действием земного притяжения вентиляция дыхательной системы неравномерна, в то время как в условиях пониженной гравитации грудная клетка приобретает конфигурацию между таковой в положении лежа и стоя на Земле [10]. Но каким образом в условиях невесомости будут проявлять себя функциональные возможности слизистой оболочки трахеи, на сегодняшний день остается малоизученным.

По мнению ряда учёных, холодовой стресс влияет на реологию крови, нарушает структуру кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, активирует процессы перекисного окисления липидов, что вызывает изменение клеточных мембран, снижение функциональной активности мерцательных клеток и их гибель [11]. Мукоцилиарный транспорт защищает органы дыхания от многих неблагоприятных факторов. Эффективная реализация протекторного влияния возможна лишь при слаженной работе реснитчатого аппарата эпителиального пласта [12]. Возрастание резистентности организма к экстремальным воздействиям окружающей среды формирует адаптивную реакцию к холодовому стрессу в организме человека и животных за счет перестройки многих метаболических процессов. Так, застойные явления в слизистой оболочке дыхательных путей приводят к увеличению отека ткани, усиливают воспаление и нарушают мукоцилиарный транспорт с формированием его недостаточности [10]. Мукоцилиарная недостаточность является чувствительным функциональным «индикатором неблагополучия» в дыхательной системе, а ее тяжесть тесно взаимодействует с выраженностью воспалительного процесса. Поэтому представляет интерес изучение структуры мерцательного эпителия при одновременном моделировании невесомости и длительного воздействия холодового стресса.

Таким образом, моделирование эффектов невесомости и длительного воздействия низких температур является одним из самых доступных и адекватных методов для изучения влияния двух разных экстремальных факторов на морфофункциональное состояние слизистой оболочки трахеи.

Цель исследования – изучить воздействие гипотермии и гипогравитации на морфофункциональную структуру слизистой оболочки трахеи.

Материалы и методы исследования

Для проведения эксперимента было создано устройство-клиностаг для моделирования гипогравитации (Патент RU183861U1. патентообладатель Амурская государственная медицинская академия). Условия гипогравитации моделируются в данном устройстве благодаря возможности вывешивать животное с поднятием каудальной части на 15 градусов. Исследование проводилось на 30 крысах самцах возрастом 8-10 недель с массой тела 150-300 г в течение 30 дней. Все животные содержались в условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Животные были разделены на 3 группы, в каждой по 10 животных: контрольную – интактные крысы; экспериментальную – ортостатическое вывешивание в течение 30 дней; экспериментальную – ортостатическое вывешивание в течение 30 дней на фоне холодового (-15°C) воздействия в климатокамере. Крысы, входящие в экспериментальные группы, вывешивались в устройстве-клиностаг (по одной особи в камере) в течение 30 суток. Для моделирования холодового воздействия использовали климатокамеру Elke-Foetron (Германия). Контрольная группа не подвергалась воздействию. Для прижизненного исследования функциональной активности ресничек мерцательного эпителия биоптат помещался в специальную камеру со средой (раствор Хенкса). Регистрацию колебательной активности ресничек проводили с помощью компьютерной системы. Для оценки работы цилиарной активности регистрировалась частота биения ресничек – количество циклов, совершаемых ресничками в секунду времени, измеряемое в герцах (Гц). Для изучения структуры эпителия и морфометрического анализа применяли гистологические методы. Забор тканей и органов осуществлялся на момент летального исхода особи или выведения ее из эксперимента.

Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соот-

ветствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». При завершении научных исследований выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно приложению №4 к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления животного)»). Исследование одобрено Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

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

Результаты исследования

При микроскопическом изучении слизистой оболочки трахеи у интактных животных выявлено, что все эпителиальные клетки соприкасаются своими базальными полюсами с базальной мембраной. Они обычной цилиндрической формы, ядра овальные, расположены ближе к базальному полюсу клетки, размер ядра реснитчатой клетки $29,31 \pm 2,00$ мкм², реснички находятся в апикальной части без выраженных деформаций. Высота эпителия трахеи у интактных животных равняется $20,14 \pm 0,99$ мкм. Высота ресничек поверхностного эпителия равняется $7,31 \pm 1,79$ мкм (табл.). Базальная мембрана ровная, без видимых утолщений, распространяется по всему эпителию трахеи (рис. 1).

Таблица

Морфологические показатели структур эпителиального пласта трахеи крыс в эксперименте ($M \pm m$)

Показатели	Интактная группа	Экспериментальные группы	
		Ортостатическое вывешивание	Холодовое воздействие и ортостатическое вывешивание
Высота ресничек, мкм	$7,31 \pm 1,79$	$4,68 \pm 0,26$	$4,58 \pm 0,35$
Высота эпителия трахеи, мкм	$20,14 \pm 0,99$	$16,24 \pm 0,42^*$	$10,97 \pm 0,53^{**}$
Средний размер ядер реснитчатой клетки, мкм ²	$29,31 \pm 2,00$	$18,93 \pm 0,99^{**}$	$16,52 \pm 1,72^*$

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с группой интактных животных. Различия между измеренными показателями рассчитаны непарным критерием Стьюдента.

Действие ортостатического вывешивания изменило высоту эпителия трахеи у животных. Наблюдалось

общее снижение высоты эпителия и уменьшение высоты ресничек мерцательного эпителия до $4,68 \pm 0,26$

мкм (табл.). Высота эпителия трахеи также значительно уменьшалась и составила $16,24 \pm 0,42$ мкм. Размеры ядер клеток эпителиального пласта склонны к округлению и площадь их также значительно снижается и составляет $18,93 \pm 0,99$ мкм² (рис. 2).

Длительное воздействие холода и ортостатического вывешивания значительно повлияло на показатели эпителиального пласта, при котором происходило снижение высоты ресничек мерцательного эпителия по сравнению с интактной группой до $4,58 \pm 0,35$ мкм (табл.). Выявлено общее снижение высоты эпителия трахеи до $10,97 \pm 0,53$ мкм (у интактных животных – $20,14 \pm 0,99$ мкм). Размеры ядер эпителия мерцательных клеток значительно снизились и составили $10,97 \pm 0,53$ мкм (рис. 3).

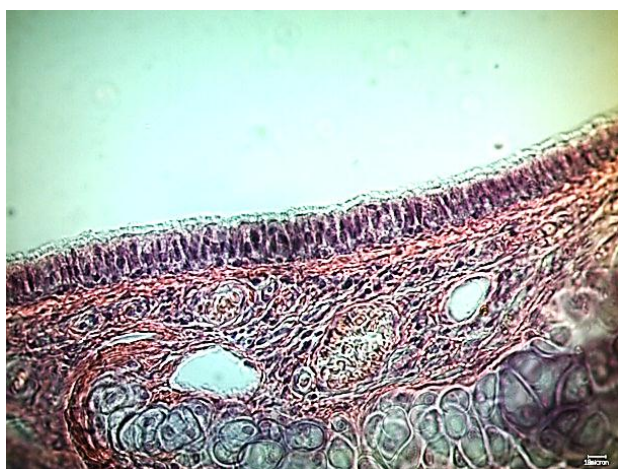


Рис. 1. Слизистая оболочка трахеи интактных крыс. Клетки эпителия трахеи располагаются на базальной мембране. Ядра овальные. Реснички правильно упорядочены, без деформаций. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение: 100.

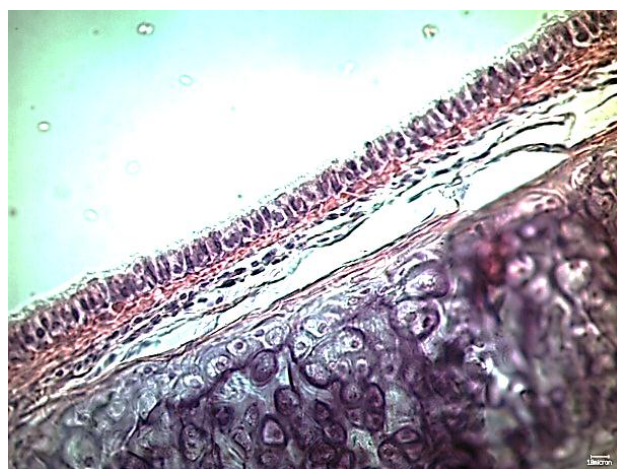


Рис. 2. Слизистая оболочка трахеи при ортостатическом вывешивании крыс. Наблюдается общее уменьшение высоты эпителия слизистой оболочки трахеи. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение: 100.

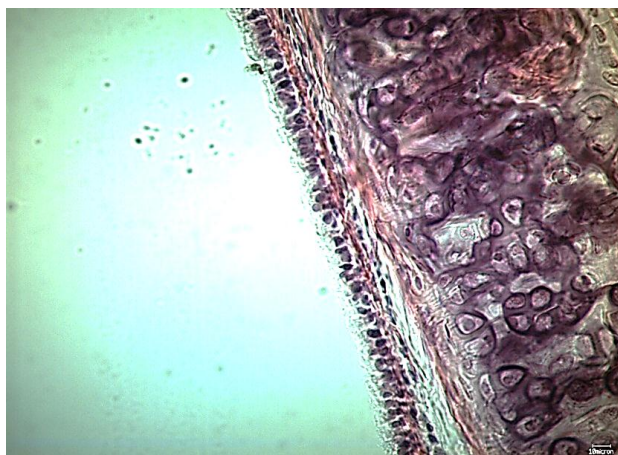


Рис. 3. Эпителий слизистой оболочки трахеи при действии холода в течение 30 дней и ортостатического вывешивания крыс. Выявляется значительное уменьшение высоты эпителия. Наблюдается уменьшение и отсутствие ресничек мерцательных эпителиоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение: 100.

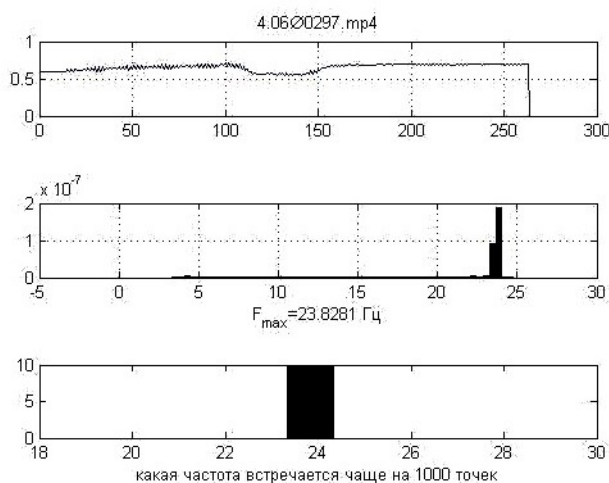


Рис. 4. Эпителий слизистой оболочки трахеи при действии холода в течение 30 дней и ортостатического вывешивания крыс. Наблюдается выход в межклеточное пространство и просвет трахеи клеток иммунной системы. На участке трахеи возникает очаг воспаления. Происходит нарушение дифференцировки эпителиоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение: 100.

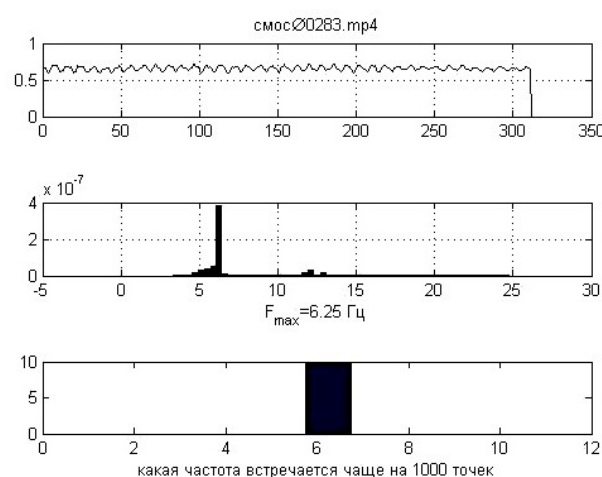
Происходит пропитывание плазмой крови волокон подслизистой оболочки трахеи, промежутки между ними расширяются. Возникают очаги воспалительных реакций с отеком соединительной ткани. В значительном количестве можно обнаружить клетки иммунной системы, распространяющиеся вдоль подслизистой оболочки и направляющиеся в просвет трахеи (рис. 4).

Изучение функционального состояния ресничек мерцательного эпителия трахеи, выявило следующее. Частота колебаний ресничек на 1000 точек составила

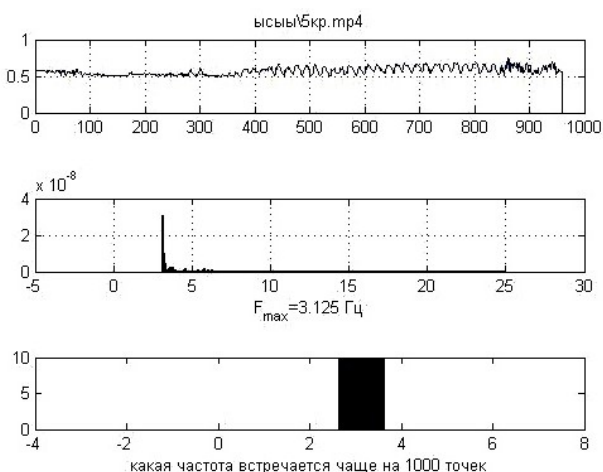
у крыс интактной группы в среднем 23,82 Гц, у группы повергнутой ортостатическому вывешиванию – 6,25 Гц, в группе с сочетанием холодового воздействия в течение 30 дней с ортостатическим вывешиванием – 3,12 Гц (рис. 5). Полученные результаты указывают на значительное снижение частоты колебаний ресничек мерцательного эпителия трахеи, особенно при комбинированном воздействии на организм животного холода и ортостатического вывешивания.



А



Б



В

Обсуждение результатов исследования

Реакция организма на сочетание двух стрессовых факторов, к которым относится ортостатическое вывешивание и длительное действие низких температур, значительно изменяет морфофункциональную структуру слизистой оболочки трахеи по сравнению с интактной группой животных и группой ортостатического вывешивания. Таким образом, в совокупности два стрессовых фактора усиливали друг друга по сравнению с действием их по отдельности.

Так, длительное ортостатическое вывешивание пе-

Рис. 5. Запись частоты колебаний ресничек мерцательного эпителия трахеи крыс на 1000 точек.

А – интактные животные. Частота колебаний 23,85 Гц.

Б – при ортостатическом вывешивании. Частота колебаний 6,25 Гц.

В – при ортостатическом вывешивании и действии холода. Частота колебаний 3,125 Гц.

рераспределяло кровь в сосудистом русле, усиливая нагрузку на малый круг кровообращения в организме экспериментальных особей. При этом общее действие низких температур воздействовало на тонус микроциркуляторного русла, вызывая сужение сосудистого русла и замедляя кровоснабжение в подслизистой оболочке верхних дыхательных путей. Кроме этого, длительный холод влияет и на реологию крови, так как постепенно вязкая кровь, идущая по сосудам, недостаточно хорошо снабжает слизистую оболочку трахеи, что приводит к снижению транспортной функции. Данные процессы вызывают феномен «монетных столбиков», с дальней-

шим развитием сладж-феномена. Снижение транспортной функции крови проявляется в замедлении перфузии кислорода и питательных веществ через сосуды микроциркуляторного русла, нарушая обменные процессы в органе. Угнетение гемодинамики, доставки питательных веществ, кислорода к клетке, провоцирует развитие ацидоза в ткани.

Ацидоз усиливает проницаемость сосудистой стенки и способствует выходу плазмы и клеток в межклеточное пространство, таким образом, пропитывая волокна соединительной ткани, что является фактором, способствующим развитию межклеточного отека.

Возникающая гипоксия клеток угнетает клеточный энергетический баланс, нарушая, тем самым, процессы взаимного окисления – восстановления переносчиков электронов в дыхательной цепи в митохондриях. Изменение внутриклеточной активности ферментных комплексов дыхательной цепи снижает концентрацию макроэргов (АТФ и креатинфосфата), вызывая деполяризацию клеточной мембраны с формированием так называемой «биоэнергетической гипоксии», оказывающей свое действие на функциональную активность эпителия трахеи. Колебательные движения ресничек, характеризующие функциональную способность мерцательных клеток, значительно угнетаются по сравнению с интактной группой, что является признаком формирования патофизиологического феномена мукоцилиарной недостаточности.

В клетке снижаются обменные процессы, накапливаются продукты метаболизма, происходит ингибирование клеточного дыхания, возникает энергетический дефицит, что, в конечном итоге, создает предпосылки для инициации перекисного окисления липидов с накоплением свободных радикалов и гидроперекисей, оказывающих мембраноповреждающее действие.

Деструктивные процессы затрагивают клеточные мембраны и внутриклеточные органеллы мерцательных клеток, которые приводят к снижению в два раза высоты эпителиального пласта и площади ядер мерцательных клеток по сравнению с группой интактных животных. На апикальных полюсах клеток возникают деформации ресничек, их высота снижается на 38% по

сравнению с интактной группой.

Сформировавшаяся в результате действия двух экстремальных факторов мукоцилиарная недостаточность может привести к нарушению функции органов дыхания, что в дальнейшем потребует соответствующей коррекции. Мы считаем, что в данной ситуации поиск фармакологических средств, предотвращающих морфофункциональные нарушения в мукоцилиарной системе и препятствующих развитию патологического процесса в стойкое патологическое состояние, может решить проблему мукоцилиарной недостаточности. Поэтому изыскание лекарственных препаратов, способствующих вовремя предотвратить, а в дальнейшем и остановить этот процесс, является главной задачей более глубокого экспериментального и клинического изучения.

Выводы

1. Длительное воздействие ортостатического вывешивания и низких температур на крыс в эксперименте приводит к дисфункции мерцательного эпителия слизистой оболочки трахеи в связи с его деструкцией, деформацией и снижением частоты колебания ресничек мерцательного эпителия.

2. Комплексное влияние двух стрессорных факторов вызывает стойкие морфофункциональные изменения в мукоцилиарной системе, при этом в совокупности стрессовые факторы усиливают друг друга по сравнению с действием их по отдельности.

3. Как следствие, формирование мукоцилиарной недостаточности является фактором риска развития в последующем различных осложнений и может привести к нарушению функционирования респираторной системы организма, что обуславливает необходимость изыскания способов фармакологической коррекции для решения этой проблемы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.М., Дони́на Ж.А. Моделирование соотношений биомеханики дыхания и гемодинамики в условиях нормальной гравитации и в невесомости // Ульяновский медико-биологический журнал. 2015. №1. С.144–149.
2. Целуйко С.С. Ультраструктурная организация мукоцилиарного клиренса в норме и при холодовом воздействии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. Вып.33. С.7–12.
3. Otto C. NASA's visual impairment & intracranial pressure risk: Utilizing the ISS for risk reduction. In: 1st Annual ISS Research & Development Conference. Denver Marriot City Center, CO, 2012. URL: https://astronautical.org/sites/default/files/issrdc/2012/issrdc_2012-06-26-1000_otto.pdf
4. Баранов В.М., Катунцев В.П., Баранов М.В., Шпаков А.В., Тарасенков Г.Г. Вызовы космической медицине при освоении человеком луны: риски, адаптация, здоровье, работоспособность // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. №3. С.109–123. doi: 10.23648/UMBJ.2018.31.17222
5. Дони́на Ж.А., Баранов В.М., Александрова Н.П., Ноздрачев А.Д. Дыхание и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости. СПб.: Наука, 2013. 182 с. ISBN:978-5-02-038362-3.
6. Дони́на Ж.А. Роль гипоксического воздействия в снижении ортостатических расстройств после пребывания

в условиях моделированной невесомости // Медицина экстремальных ситуаций. 2016; №1(55). С.64–73.

7. Дони́на Ж.А., Алекса́ндрова Н.П. Роль механорефлекторной регуляции дыхания в формировании компенсаторных реакций на антиортостатическую нагрузку у наркотизированных крыс // Ульяновский медико-биологический журнал. 2016. № 4. С.160–166.

8. Hargens A.R, Richardson S. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight // Respiratory Physiology & Neurobiology. 2009. Vol.169, Suppl. P.30–33. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.07.005>

9. Vkhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A., Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B. Polymorphism of skeletal muscle titin under the extreme conditions of hibernation and microgravity. The diagnostic value of titin isoforms for choosing approaches to the correction of “hypogravity muscle syndrome” // Dokl. Biochem. Biophys. 2006; 497:88–90.

10. Sells S.B. Biomedical Results of Apollo / Johnston R.S., L.F.Dietlin, Berry C.A., editors. Washington: Scientific and Technical Information Office, National Aeronautics and Space Administration: for sale by the Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off., 1975. 592 p. (BioScience. 1976. Vol.26, Iss.10. P.642). <https://doi.org/10.2307/1297207>

11. Чи́кина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. №1. С.2–5.

12. Alperin N., Ranganathan S., Bagci A.M., Adams D.J., Ertl-Wagner B., Saraf-Lavi E., Sklar E.M., LamAmerican B.L. MRI Evidence of Impaired CSF Homeostasis in Obesity-Associated Idiopathic Intracranial Hypertension // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2013. Vol.34, №1. P.29–34. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3171>

REFERENCES

1. Baranov V.M., Donina Zh.A. Simulation of relationship between respiratory biomechanics and hemodynamics in normal gravitation and weightlessness. *Ulyanovskiy medico-biologicheskii zhurnal* 2015; (1):144–149 (in Russian).

2. Tseluyko S.S. Ultrastructural organization of mucociliary clearance in norm and under the cold influence *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2009; 33:7–12 (in Russian)

3. Otto C. NASA's visual impairment & intracranial pressure risk: Utilizing the ISS for risk reduction. In: 1st Annual ISS Research & Development Conference; Denver Marriot City Center, CO; 2012. Available at: https://astronautical.org/sites/default/files/issrdc/2012/issrdc_2012-06-26-1000_otto.pdf

4. Baranov V.M., Katuntsev V.P., Baranov M.V., Shpakov A.V., Tarasenkova G.G. Challenges for space medicine in human development of the moon: risks, adaptation, health, workability. *Ulyanovskiy medico-biologicheskii zhurnal* 2018; (3):109–123 (in Russian). doi: 10.23648/UMBJ.2018.31.17222

5. Donina Zh.A., Baranov V.M., Aleksandrova N.P., Nozdrachev A.D. Respiration and hemodynamics in modeling the physiological effects of weightlessness. St. Petersburg: Nauka; 2013 (in Russian).

6. Donina Zh.A. The role of hypoxia in reducing orthostatic disorders after exposure to simulated microgravity conditions. *Medicine of Extreme Situations* 2016; (1):64–73 (in Russian).

7. Donina Zh.A., Alexandrova N.P. Role of mechanoreflex control of breathing during formation of compensatory response to antiorthostatic load in anesthetized rats. *Ulyanovskiy medico-biologicheskii zhurnal* 2016; (4):160–166 (in Russian).

8. Hargens A.R, Richardson S. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2009; 169(Suppl):S30–S33. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.07.005>

9. Vkhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A., Shenkman B.S., Kozlovskaya I.B. Polymorphism of skeletal muscle titin under the extreme conditions of hibernation and microgravity. The diagnostic value of titin isoforms for choosing approaches to the correction of “hypogravity muscle syndrome”. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2006; 497:88–90. <https://doi.org/10.1134/s1607672906020116>

10. Sells S.B. Biomedical Results of Apollo. In: Johnston R.S., L.F.Dietlin, Berry C.A., editors. Washington: Scientific and Technical Information Office, National Aeronautics and Space Administration: for sale by the Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off., 1975. 592 p. *BioScience* 1976; 26(10):642. <https://doi.org/10.2307/1297207>

11. Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Mucociliary clearance in normal and pathological conditions. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2012; (1):2–5 (in Russian).

12. Alperin N., Ranganathan S., Bagci A.M., Adams D.J., Ertl-Wagner B., Saraf-Lavi E., Sklar E.M., LamAmerican B.L. MRI Evidence of Impaired CSF Homeostasis in Obesity-Associated Idiopathic Intracranial Hypertension. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34(1):29–34. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3171>

Информация об авторах:

Сергей Семенович Целуйко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.agma@yandex.ru

Author information:

Sergey S. Tseluyko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.agma@yandex.ru

Андрей Николаевич Одиреев, д-р мед. наук, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulletin.fpd@mail.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulletin.fpd@mail.ru

Михаил Михайлович Горбунов, канд. биол. наук, доцент, кафедра теории и методики физической культуры, безопасности жизнедеятельности и здоровья, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Благовещенский государственный педагогический университет»; e-mail: gorbunov-med@mail.ru.

Mikhail M. Gorbunov, PhD (Biol.), Associate Professor, Department of Theory and Methods of Physical Culture, Life Safety and Health, Blagoveshchensk State Pedagogical University; e-mail: gorbunovmed@mail.ru

Ксения Федоровна Килимиченко, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolemualnaya@mail.ru

Kseniya F. Kilimichenko, MD, Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: kolemualnaya@mail.ru

Дмитрий Алексеевич Григорьев, студент 4 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.agma@ya.ru

Dmitriy A. Grigoryev, 4th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.agma@ya.ru

Антон Сергеевич Шикольский, студент 4 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.agma@ya.ru

Anton S. Shikulsky, 4th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.agma@ya.ru

Полина Андреевна Михайлова, студентка 4 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.agma@ya.ru

Polina A. Mikhailova, 4th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.agma@ya.ru

Тимофей Сергеевич Нестеренко, студент 4 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.agma@ya.ru

Timofey S. Nesterenko, 4th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.agma@ya.ru

Марина Евгеньевна Кропотова, студентка 4 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.agma@ya.ru

Marina E. Kropotova, 4th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.agma@ya.ru

Поступила 17.02.2020
Принята к печати 10.03.2020

Received February 17, 2020
Accepted March 10, 2020

УДК (618.36+618.29+618.514) 612.1:616-008.64]578.825.12:616-056.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-68-74

ВЛИЯНИЕ ОБОСТРЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ, ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ И ПЛОДОВЫЙ КРОВОТОК

И.Н.Гориков, И.А.Андриевская

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить влияние обострения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у женщин в третьем триместре беременности на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровоток. **Материалы и методы.** Обследовано 120 женщин на 31-34 неделях беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ. Первую группу составили 30 серонегативных женщин с физиологической беременностью, вторую – 30 женщин аналогичного срока гестации с латентной ЦМВИ, третью – 30 женщин с обострением ЦМВИ и четвертую – 30 пациенток, у которых обострение ЦМВИ сочеталось с симптомами угрозы невынашивания. **Результаты.** Установлено, что во второй группе систолиадиастолическое отношение (СДО) в правой маточной артерии составляло 1,96 [1,74–2,43] отн. ед., а в левой 1,98 [1,81–2,16] отн. ед. (в первой группе, соответственно, 1,72 [1,61–2,22] отн. ед., $p=0,0060$ и 1,65 [1,55–2,23] отн. ед., $p=0,0026$). В то же время величина СДО в артерии пуповины и средней мозговой артерии достоверно не отличалась в этих группах. У женщин третьей группы по сравнению со второй отмечалось увеличение СДО в правой маточной артерии до 2,43 [1,14–3,11] отн. ед. ($p=0,00006$), в левой маточной артерии до 2,49 [1,91–3,51] отн. ед. ($p=0,0069$). Одновременно возрастало сосудистое сопротивление (СДО) в артерии пуповины до 3,26 [2,91–3,91] отн. ед. и снижалось сосудистое сопротивление (СДО) в средней мозговой артерии до 4,43 [3,79–4,59] отн. ед. (во второй группе, соответственно, 2,66 [2,48–3,03] отн. ед., $p=0,000005$ и 5,1 [4,59–5,90] отн. ед., $p=0,000008$). В четвертой группе в сопоставлении с третьей регистрировались максимально высокие значения СДО, пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР) в правой маточной артерии (СДО – 3,18 [2,55–3,60] отн. ед., $p=0,0073$; ПИ – 1,37 [1,07–1,58] отн. ед., $p=0,010$; ИР – 0,68 [0,61–0,72] отн. ед., $p=0,010$) в левой маточной артерии (СДО – 3,08 [2,53–3,60] отн. ед., $p=0,0096$; ПИ – 1,38 [1,06–1,58] отн. ед., $p=0,012$; ИР – 0,68 [0,61–0,72] отн. ед., $p=0,010$) и в артерии пуповины (СДО – 3,86 [3,38–4,35] отн. ед., $p=0,0027$; ПИ – 1,30 [1,21–1,51] отн. ед., $p=0,0017$; ИР – 0,74 [0,72–0,80] отн. ед., $p=0,0043$) на фоне более низких значений СДО в средней мозговой артерии (3,95 [3,08–4,23] отн. ед., $p=0,0083$; ИР – 0,75 [0,67–0,76] отн. ед., $p=0,0063$). **Заключение.** Повышение сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях может указывать на изменение структурно-функционального состояния эндотелиальной выстилки маточных артерий и нарушение морфологического строения спиральных артерий, а в пуповинной артерии – на подъем сопротивления току крови в терминальных ветвях ворсин хориона. В патогенезе снижения сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии важная роль отводится расширению фетальных церебральных кровеносных сосудов на фоне обострения ЦМВИ, ассоциированной с угрозой невынашивания у беременных.

Ключевые слова: маточно-плацентарный кровоток, плодово-плацентарный кровоток, плодовый кровоток, цитомегаловирусная инфекция, беременность, угроза невынашивания.

EFFECT OF EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN WOMEN IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY ON UTERO-PLACENTAL, FETAL-PLACENTAL AND FETAL BLOOD FLOW

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория 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: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н., Андреевская И.А. Влияние обострения цитомегаловирусной инфекции у женщин в третьем триместре беременности на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровоток // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.68–74 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-68-74

For citation:

Gorikov I.N., Andrievskaya I.A. Effect of exacerbation of cytomegalovirus infection in women in the third trimester of pregnancy on utero-placental, fetal-placental and fetal blood flow. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):68–74 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-68-74

I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya

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

SUMMARY. Aim. To study the effect of exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in women in the third trimester of pregnancy on utero-placental, fetal-placental and fetal blood flow. **Materials and methods.** 120 women were examined at 31–34 weeks of pregnancy, uncomplicated and complicated by CMV exacerbation. The first group consisted of 30 seronegative women with physiological pregnancy, the second one had 30 women of the same gestation period with latent CMVI, the third one included 30 women with CMVI exacerbation and the fourth one had 30 patients who had CMVI exacerbation combined with symptoms of threatened miscarriage. **Results.** It was found out that in the second group the systolic-diastolic ratio (SDR) in the right uterine artery was 1.96 [1.74–2.43] relative units, and in the left one it was 1.98 [1.81–2.16] relative units (in the first group it was 1.72 [1.61–2.22] relative units, $p=0.0060$ and 1.65 [1.55–2.23] relative units, $p=0.0026$, respectively). At the same time, the value of SDR in the umbilical artery and the middle cerebral artery did not differ significantly in these groups. In women of the third group, compared to the second group, there was an increase in SDR in the right uterine artery to 2.43 [1.14–3.11] relative units ($p=0.00006$), in the left uterine artery to 2.49 [1.91–3.51] relative units ($p=0.0069$). At the same time, vascular resistance in the umbilical artery increased to 3.26 [2.91–3.91] relative units and vascular resistance (SDR) decreased in the middle cerebral artery to 4.43 [3.79–4.59] relative units (in the second group it was 2.66 [2.48–3.03] relative units, $p=0.000005$ and 5.1 [4.59–5.90] relative units, $p=0.000008$, respectively). In the fourth group, in comparison with the third one, the highest values of SDR, pulsator index (PI) and resistance index (RI) were registered in the right uterine artery: SDR was 3.18 [2.55–3.60] relative units, $p=0.0073$; PI was 1.37 [1.07–1.58] relative units, $p=0.010$; RI was 0.68 [0.61–0.72] relative units, $p=0.010$; in the left uterine artery: SDR was 3.08 [2.53–3.60] relative units, $p=0.0096$; PI was 1.38 [1.06–1.58] relative units, $p=0.012$; RI was 0.68 [0.61–0.72] relative units, $p=0.010$; and in the umbilical artery: SDR was 3.86 [3.38–4.35] relative units, $p=0.0027$; PI was 1.30 [1.21–1.51] relative units, $p=0.0017$; RI was 0.74 [0.72–0.80] relative units, $p=0.0043$ against the background of lower SDR values in the middle cerebral artery (3.95 [3.08–4.23] relative units, $p=0.0083$; RI was 0.75 [0.67–0.76] relative units, $p=0.0063$). **Conclusion.** An increase in vascular resistance in the right and left uterine arteries may indicate a change in the structural and functional state of the endothelial lining of the uterine arteries and a violation of the morphological structure of the spiral arteries, and in the umbilical artery – an increase in resistance to blood flow in the terminal branches of the chorion villi. In the pathogenesis of decreased vascular resistance in the middle cerebral artery, the expansion of fetal cerebral blood vessels against the background of an exacerbation of CMVI associated with the threat of miscarriage in pregnant women is played an important role.

Key words: utero-placental blood flow, fetal-placental blood flow, fetal blood flow, cytomegalovirus infection, pregnancy, threat of miscarriage.

Известно негативное влияние вирусных инфекций на гемодинамические реакции системы мать–плацента–плод [1]. Изменение кровотока обычно связано с повышением сопротивления току крови в маточно-плацентарном бассейне, а также с падением сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии [2]. В то же время в литературе отсутствуют сведения о воздействии обострения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и её сочетания с угрозой невынашивания на кровоснабжение системы мать–плацента–плод.

Цель работы – изучить влияние обострения ЦМВИ у женщин в третьем триместре беременности на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовой кровотоки.

Материалы и методы исследования

Проводилось изучение маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока у 120 женщин на 31–34 неделях беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ. Первую группу составили 30 серонегативных женщин с физиологической беременностью. Во вторую группу вошли 30 женщин аналогичного срока гестации с латентной ЦМВИ. В третью группу были включены 30 женщин,

у которых диагностировалось обострение ЦМВИ в третьем триместре гестации. Четвертая группа была представлена 30 женщинами с обострением ЦМВИ в третьем триместре беременности и симптомами угрозы невынашивания.

Критерии включения в исследование: женщины 18–30 летнего возраста с серонегативной по ЦМВИ беременностью на 31–34 неделях гестации; стойкая ремиссия хронической герпесвирусной инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов; пациентки с латентным течением ЦМВИ на 31–34 неделях беременности; отсутствие в анамнезе у пациенток генетических, эндокринных, аутоиммунных и анатомических причин невынашивания беременности; женщины с обострением ЦМВИ на 31–34 неделях гестации без клинико-эхографических симптомов угрозы невынашивания; пациентки с обострением ЦМВИ с клинико-ультразвуковыми признаками угрозы невынашивания (боли в области живота и пояснице, повышение тонуса матки, гипертонус миометрия и отсутствие расширения области внутреннего зева шейки матки); отсутствие у беременных острой респираторной вирусной инфекции, инфекций, передающихся половым путем, врожденных пороков развития, среднетяжелой

и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем; письменное согласие пациентки на проведение серологического и функционального исследования.

Критерии исключения: больные с первичной ЦМВИ и вирусом простого герпеса 1 и 2 типов; возраст пациенток менее 18 и более 30 лет, с одноплодной или многоплодной беременностью, осложненной обострением ЦМВИ в третьем триместрах беременности; генетические, эндокринные, аутоиммунные и анатомические причины угрозы невынашивания беременности; обострение ЦМВИ, которое сопровождается клинико-ультразвуковыми признаками угрозы невынашивания (болями в области живота и в пояснице, слизисто-кровянистыми выделениями из половых путей, повышением тонуса матки, эхографически диагностированным гипертонусом миометрия и расширением области внутреннего зева шейки матки); наличие у беременных симптомов острой респираторной вирусной инфекции, а также среднетяжелой и тяжелой соматической, акушерской патологии, эндокринных и иммуноассоциированных заболеваний; рубец на матке и anomalies её развития, врожденная патология у плода; отсутствие согласия беременных на проведение исследований.

Исследования проведены в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года, добровольного информированного согласия на участие в исследовании, а также одобрены комитетом по биоэтической этике ДНЦ ФПД.

Изучалось сосудистое сопротивление в правой и левой маточных артериях, в пуповинной и средней мозговой артериях на аппарате ALOKA SSD 1700 (Япония). Изменение сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии осуществлялось во время двигательного покоя и апноэ плода, на фоне ритмичной и нормальной его сердечной деятельности, соответствующей сроку беременности [3, 4]. При повышении тонуса маточной мускулатуры измерение маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока проводилось между схватками. Рассчитывались следующие гемодинамические показатели: систоло-диастолическое отношение (СДО), пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР).

При характеристике плацентарной недостаточности использовались ключевые доплерометрические критерии нарушения кровотока в кровеносных сосудах: СДО маточной артерии $>2,4$, СДО в пупочной артерии $>3,2$ и СДО в средней мозговой артерии $<4,4$ [2].

Диагностика обострения ЦМВИ у беременных проводилась с помощью обнаружения у них типоспецифи-

ческих антител класса М (иммуноглобулина, Ig) к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, ДНК возбудителя в крови, моче, букальном эпителии, содержимом цервикального канала.

Оценка достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками проводилась с помощью критерия Манна-Уитни, сравнение частот альтернативного распределения признаков – с использованием точного метода Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из таблицы 1, во второй группе по сравнению с первой отмечалось более высокое СДО в правой и левой маточных артериях. Если в правой маточной артерии величина ИР и ПИ не изменялась (табл. 2, 3), то в левой маточной артерии ПИ достоверно был выше и практически не изменялась величина ИР. Это указывало на повышение сосудистого сопротивления при латентном течении ЦМВИ, ассоциированной с латентной герпесвирусной инфекцией, которое может быть обусловлено сенсибилизирующим влиянием нескольких возбудителей [5].

Во второй группе в сопоставлении с первой не выявлялись различия СДО, ПИ и ИР в артерии пуповины и средней мозговой артерии (табл. 1–3). Обращает на себя внимание рост указанных выше показателей в правой, левой маточных артериях и артерии пуповины у женщин третьей группы по сравнению с таковыми у пациенток первой и второй групп. Однако регистрировалось снижение СДО, ПИ и ИР в средней мозговой артерии (табл. 1–3). Вышеуказанные гемодинамические эффекты, по-видимому, объясняются повышением сопротивления току крови на уровне маточно-плацентарного бассейна и его снижением в церебральных кровеносных сосудах [4, 7] в результате цитодеструктивного и токсического влияния обострения ЦМВИ у беременных.

Максимально выраженный рост СДО, ПИ и ИР в правой и левой маточной артериях и в артерии пуповины регистрировали в четвертой группе в сопоставлении с первой, второй и третьей группами. По-видимому, в увеличении данных гемодинамических показателей существенное значение отводится прямому и опосредованному негативному влиянию вируса и продуктов его метаболизма на эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов, которое возрастало на фоне повышения тонуса маточной мускулатуры при угрозе невынашивания. Диагностированные признаки длительного сокращения маточной мускулатуры при угрозе прерывания беременности сопровождаются снижением притока артериальной крови в интервиллезное пространство и к фетоплацентарному комплексу, а также приводят к венозному полнокровию. Это нарушает газообмен между организмом матери и плода и повышает риск развития антенатальной гипоксии [6].

Показано, что рост периферического сосудистого сопротивления в артерии пуповины обусловлен нарушением состояния кровеносного русла терминальных хориальных ворсин [7]. Существует прямая корреляционная зависимость между площадью, периметром, максимальным и минимальным диаметром терминаль-

ных ворсин и увеличением сосудистого сопротивления в артерии пуповины. При увеличении минимального диаметра терминальных ворсин возрастало сосудистое сопротивление в маточных артериях в 3 триместре гестации [8].

Таблица 1

Показатели систолидиастолического отношения в правой и левой маточных, пуповинной и средней мозговой артериях у женщин на 31-34 неделях беременности в исследуемых группах, Ме (Q_1 – Q_2)

Кровеносные сосуды	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Правая маточная артерия	1,72 (1,61–2,22)	1,96 (1,74–2,43) $p_1=0,006$	2,43 (1,14–3,11) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000063$	3,18 (2,55–3,60) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,0073$
Левая маточная артерия	1,65 (1,55–2,23)	1,98 (1,81–2,16) $p_1=0,0026$	2,49 (1,91–3,51) $p_1=0,000001$ $p_2=0,00069$	3,08 (2,55–3,63) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,0096$
Пуповинная артерия	2,57 (2,10–2,73)	2,66 (2,48–3,03) $p_1=0,096$	3,26 (2,91–3,91) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000022$	3,86 (3,38–4,35) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,0027$
Средняя мозговая артерия	5,2 (4,79–6,29)	5,1 (4,59–5,90) $p_1=0,321$	4,43 (3,79–4,59) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000008$	3,95 (3,08–4,23) $p_1=0,000001$ $p_2=0,00001$ $p_3=0,0083$

Примечание: здесь и далее p_1 – уровень значимости различий по сравнению с первой группой; p_2 – то же по сравнению со второй группой. p_3 – то же по сравнению с третьей группой.

Таблица 2

Индекс резистентности в правой и левой маточных, пуповинной и средней мозговой артериях (СМА) у женщин на 31-34 неделях беременности в исследуемых группах, Ме (Q_1 – Q_2)

Кровеносные сосуды	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Правая маточная артерия	0,48 (0,40–0,55)	0,48 (0,43–0,57) $p_1=0,091$	0,58 (0,54–0,68) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000024$	0,68 (0,61–0,72) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,010$
Левая маточная артерия	0,48 (0,40–0,55)	0,48 (0,43–0,57) $p_1=0,091$	0,58 (0,54–0,68) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000024$	0,68 (0,61–0,71) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,011$
Пуповинная артерия	0,62 (0,52–0,68)	0,62 (0,60–0,67) $p_1=0,513$	0,69 (0,65–0,75) $p_1=0,000002$ $p_2=0,000005$	0,74 (0,72–0,80) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,0043$
Средняя мозговая артерия	0,81 (0,79–0,84)	0,80 (0,78–0,83) $p_1=0,192$	0,77 (0,73–0,78) $p_1=0,000001$ $p_2=0,00003$	0,75 (0,67–0,76) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,0063$

Таблица 3

Пульсационный индекс в правой и левой маточных, пуповинной и средней мозговой артериях (СМА) у женщин на 31-34 неделях беременности в исследуемых группах, Ме (Q_1 – Q_2)

Кровеносные сосуды	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Правая маточная артерия	0,62 (0,52–0,86)	0,69 (0,60–0,93) $p_1=0,061$	0,94 (0,83–1,41) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000083$	1,37 (1,07–1,58) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,010$
Левая маточная артерия	0,52 (0,47–0,87)	0,73 (0,63–0,88) $p_1=0,0025$	1,00 (0,69–1,55) $p_1=0,000001$ $p_2=0,0019$	1,38 (1,06–1,58) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,012$
Пуповинная артерия	0,93 (0,74–1,02)	0,94 (0,89–1,05) $p_1=0,328$	1,12 (1,01–1,26) $p_1=0,000008$ $p_2=0,000022$	1,30 (1,21–1,51) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,0017$
Средняя мозговая артерия	1,86 (1,84–1,89)	1,77 (1,54–1,90) $p_1=0,219$	1,53 (1,41–1,57) $p_1=0,000001$ $p_2=0,00043$	1,42 (1,25–1,59) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,172$

Таблица 4

Частота патологического изменения кровотока в маточных, пуповинной и средней мозговой артериях на 31-34 неделях беременности в исследуемых группах (абс/%)

Показатели	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
СДО более 2,4 отн. ед. в правой маточной артерии	-	9 (30%)	18 (60%) $p_{\phi 2}<0,05$	26 (86,7%) $p_{\phi 2}<0,001$ $p_{\phi 3}<0,05$
СДО более 2,4 отн. ед. в левой маточной артерии	-	6 (20%)	16 (53,3%) $p_{\phi 2}<0,05$	28 (93,3%) $p_{\phi 2}<0,001$ $p_{\phi 3}<0,001$
СДО более 3,3 отн. ед. в артерии пуповины	2 (6,7%)	3 (10%) $p_{\phi 1}>0,05$	11 (36,7%) $p_{\phi 1}<0,01$ $p_{\phi 2}<0,05$	19 (63,3%) $p_{\phi 1}<0,001$ $p_{\phi 2}<0,05$ $p_{\phi 3}<0,05$
СДО менее 4,4 отн. ед. в средней мозговой артерии	-	3 (10%)	13 (43,3%) $p_{\phi 2}<0,01$	26 (86,7%) $p_{\phi 2}<0,01$ $p_{\phi 3}<0,001$

Обращает на себя внимание значительное снижение СДО и ИР в средней мозговой артерии в четвертой группе по сравнению с первой, второй и третьей группами (табл. 1–3). Это происходит на фоне роста диастолического кровотока в сосудах головного мозга, т.е. централизации фетального кровотока и развитием известного феномена «brain-sparing effect» [9]. Структурно-функциональной основой централизации кровотока является спазм периферических кровеносных сосудов внутриутробного пациента, приводящий

к подъёму артериального давления и перераспределению крови в сторону сосудов головного мозга, сердца и надпочечников [3].

При доплерометрическом исследовании у женщин четвертой группы возрастала частота патологических изменений кровотока в правой (86,7%) и левой (93,3%) маточных артериях, в артерии пуповины (63,3%), а также в средней мозговой артерии (86,7%). В третьей группе изменения выявлены, соответственно в 60% ($p_{\phi}<0,05$), 53,3% ($p_{\phi}<0,001$), 36,7% ($p_{\phi}<0,05$) и 43,3%

($p < 0,001$) (табл. 4).

Таким образом, обострение ЦМВИ в третьем триместре беременности, осложненной угрозой невынашивания, по сравнению с обострением ЦМВИ без этой акушерской патологии, сопровождается более выраженными нарушениями кровоснабжения системы мать–плацента–плод: 1) снижением притока крови к интервиллезному пространству в результате спазма маточных артерий; 2) повышением сосудистого сопротивления в результате прямого и опосредованного влияния возбудителя и продуктов его метаболизма, а также локальных очагов воспаления в базальной пластинке плаценты на эндотелиальную выстилку и мышечные элементы спиральных артерий; 3) подъемом сосудистого сопротивления в артерии пуповины, затрудняющим выведение продуктов обмена из организма плода, обусловленным структурными изменениями терминальных ворсин плаценты; 4) падением сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии плода в результате нейротропного влияния возбудителя, негативного влияния эндотоксина и провоспалительных цитокинов на фетальные церебральные сосуды.

Выводы

1. У пациенток с латентным течением ЦМВИ на фоне герпесвирусной инфекции в стадии ремиссии в третьем триместре беременности в сопоставлении со здоровыми женщинами на аналогичных сроках гестации отмечается увеличение сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях при отсутствии достоверных изменений кровотока в артерии пуповины и средней мозговой артерии. Эти гемодинамические изменения могут быть обусловлены сочетанным влиянием нескольких ДНК вирусов на ключевые звенья иммуно-гормональной регуляции тонуса вышеуказанных кровеносных сосудов.

2. Обострение ЦМВИ на 31-34 неделях гестации, по сравнению с латентным течением данного инфекционного заболевания у беременных, сопровождается ростом сосудистого сопротивления в правой, левой маточных и пуповинной артериях на фоне падения сопротивления в средней мозговой артерии. Повышение сопротивления току крови в маточно-плацентарном бассейне может быть связано с прямым и опосредованным эндотелиотропным влиянием возбудителя, а снижение тонуса церебральных сосудов – с более интенсивным кровотоком в головном мозге внутриутробного плода, обеспечивающим доставку кислорода, метаболитов и возбудителей инфекции.

3. При обострении ЦМВИ у женщин в третьем триместре беременности, осложненной угрозой невынашивания, в отличие от острой фазы ЦМВИ у пациенток на аналогичных сроках гестации без акушерской патологии, отмечается более выраженный подъем систолиадиастолического отношения в правой, левой маточных и пуповинной артериях, а также падение сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии. В патогенезе перестройки гемодинамических процессов важную роль играет усиление прямого и опосредованного влияния вируса на эндотелиальную выстилку кровеносного русла при повышении тонуса маточной мускулатуры, обусловленного угрозой невынашивания инфекционного генеза.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрынов Г.И., Иванюшкина О.К., Ульянова Н.Ф., Пискун А.М. Эффективность и безопасность лечения респираторных инфекций у беременных // Гинекология. 2002. Т.4, №1. С.16–21.
2. Тютюнник В.Л., Зайдиева З.С., Бурлев В.А. Особенности течения беременности и исход родов при хронической плацентарной недостаточности и инфекции // Проблемы репродукции. 2000. Т.6, №4. С.41–45.
3. Агеева М.И. Возможности доплерографии в оценке степени тяжести нарушения мозговой гемодинамики и централизации кровообращения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. №3. С.28–44.
4. Агеева М.И., Митьков В.В., Озерская И.А. К вопросу о повышении надежности доплерометрии в диагностике нарушений плодово-плацентарного кровообращения при исследовании обеих артерий пуповины // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. №4. С.13–18.
5. Капительный В.А., Екимова Е.В., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Роль бактериальных агентов в структуре нарушений маточно-плацентарной перфузии // Гинекология. 2015. Т.17, №3. С.54–59.
6. Логвиненко А.В., Мамедалиева Н.М., Розенфельд Б.Е. Особенности плодово-маточно-плацентарного кровотока при привычном невынашивании беременности // Акушерство и гинекология. 1993. Т.69, №4. С.22–24.
7. Полянин А.А., Коган И.Ю. Показатели кровотока в артериях маточно-плацентарной и плодово-плацентарной области при нормально развивающейся беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2002. Т.51, №2. С.10–13.
8. Закурина А.Н., Коржевский Д.Э., Павлова Н.Г. Плацентарная недостаточность – морфофункциональные параллели // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т.59, №5. С.51–55.
9. Макаров О.В., Волкова Е.В., Козлов П.В., Пониманская М.А. Допплерометрия как основной метод в оценке

системы мать-плацента-плод у беременных с гипертензивным синдромом // Акушерство и гинекология. 2009. №4. С.3–5.

REFERENCES

1. Drynov G.I., Ivanyushkina O.K., Ul'yanova N.F., Piskun A.M. The effectiveness and safety of the treatment of respiratory infections in pregnant women. *Ginekologiya* 2002; 4(1):16–21 (in Russian).
2. Tyutyunnik V.L., Zaidieva Z.S., Burlev V.A. Features of the course of pregnancy and the outcome of childbirth in chronic placental insufficiency and infection. *Problemy reproduktivnoy* 2000; 6(4):41–45 (in Russian).
3. Ageeva M.I. The Value of Dopplerography in the Assessment of Fetal Cerebral Hemodynamic and Circulation Centralization. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2007; 3:28–44 (in Russian).
4. Ageyeva M.I., Mit'kov V.V., Ozerskaya I.A. On the question of dopplerometric reliability rising in diagnostics of the fetus-placental blood circulation failure at the investigation of both umbilicus arteries. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2002; 4:13–18 (in Russian).
5. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya YU.B. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. The role of bacterial agents in the structure of deterioration of uteroplacental perfusion. *Ginekologiya* 2015; 17(3):54–59 (in Russian).
6. Logvinenko A.V., Mamedaliyeva N.M., Rozenfel'd B.E. Features of fetal-utero-placental blood flow with habitual miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 1993; 69(4):22–24 (in Russian).
7. Polyagin A.A., Kogan I. Yu. Blood flow in the arteries of the uteroplacental and fetal-placental region during normal pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2002; 51(2):10–13 (in Russian).
8. Zakurina A.N., Korzhhevskii D.E., Pavlova N.G. Placental insufficiency – morphofunctional parallels. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2010; 59(5):51–55 (in Russian).
9. Makarov O.V., Volkova Ye.V., Kozlov P.V., Ponimanskaya M.A Doppler study as a basic method in the evaluation of the maternal-placental-fetal system in pregnant woman with hypertensive syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2009; 4: 3–5 (in Russian).

Информация об авторах:

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория 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: dcfpd@dcfpd.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:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dncfpd@dncfpd.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 12.02.2020
Принята к печати 26.02.2020

Received February 12, 2020
Accepted February 26, 2020

УДК [547.295.96+577.152.124]612.273.2:618.3-06:578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-75-79

РОЛЬ ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В РАЗВИТИИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить роль эйкозапентаеновой кислоты и супероксиддисмутазы в развитии гемической гипоксии у беременных первого триместра с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ данных, полученных при обследовании 75 беременных женщин первого триместра в возрасте от 18 до 36 лет, из которых 40 с обострением хронической ЦМВИ (основная группа) и 35 практически здоровых женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа). Антитела IgM и IgG к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм. Содержание эйкозапентаеновой кислоты (в %) в мембране эритроцитов периферической крови изучали методом газожидкостной хроматографии. Исследование активности супероксиддисмутазы (в ЕД/г Hb) в эритроцитах проводили методом спектрофотометрии. **Результаты.** В ходе исследования было установлено угнетение антиоксидантного потенциала эритроцитов периферической крови у женщин с обострением хронической ЦМВИ, о чем указывало снижение концентрации эйкозапентаеновой кислоты на 25% ($p < 0,001$) и ферментативной активности супероксиддисмутазы на 33% ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. **Заключение.** Обострение хронической ЦМВИ в первом триместре гестации ассоциировано с нарушением антиоксидантного потенциала эритроцитов периферической крови, обусловленного низким уровнем ω -3 эйкозапентаеновой кислоты и ферментативной активности супероксиддисмутазы. Выявленные изменения показателей эйкозапентаеновой кислоты и супероксиддисмутазы у женщин с обострением хронической ЦМВИ указывают на их патогенетическую роль в развитии гемической гипоксии. Вследствие угнетения антиоксидантной защиты нарушается взаимодействие и содержание белков, ассоциированных с липидным бислоем, что приводит к изменению микровязкости и деформабельности мембран эритроцитов, снижению функциональной активности эритроцитов и развитию гемической гипоксии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, гемическая гипоксия, эйкозапентаеновая кислота, супероксиддисмутаза.

THE ROLE OF EICOSAPENTAENOIC ACID AND SUPEROXIDE DISMUTASE IN THE DEVELOPMENT OF HEMIC HYPOXIA IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN OF THE FIRST TRIMESTER

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya

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

SUMMARY. Aim. To study the role of eicosapentaenoic acid and superoxide dismutase in the development of hemic hypoxia in first-trimester pregnant women with an exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and**

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория 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, 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., Андриевская И.А. Роль эйкозапентаеновой кислоты и супероксиддисмутазы в развитии гемической гипоксии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.75–79 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-75-79

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The role of eicosapentaenoic acid and superoxide dismutase in the development of hemic hypoxia in cytomegalovirus infection in pregnant women of the first trimester. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):75–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-75-79

methods. A comparative analysis of data obtained during the examination of 75 pregnant women of the first trimester aged 18 to 36 years old, among whom there were 40 with exacerbation of chronic CMVI (the main group) and 35 practically healthy women with uncomplicated pregnancy (the control group). IgM and IgG antibodies to CMV, low-avidity IgG (avidity index) were determined by solid-phase enzyme immunoassay. CMV DNA was detected by real-time PCR analysis. The content of eicosapentaenoic acid (in %) in the membrane of peripheral blood erythrocytes was studied by gas-liquid chromatography. The study of superoxide dismutase activity (in U/g Hb) in red blood cells was performed by spectrophotometry. **Results.** The study found that the antioxidant potential of peripheral blood red blood cells was suppressed in women with exacerbation of chronic CMVI, as indicated by a decrease in the concentration of eicosapentaenoic acid by 25% ($p < 0.001$) and the enzymatic activity of superoxide dismutase by 33% ($p < 0.001$), compared with similar indicators of the control group. **Conclusion.** Exacerbation of chronic CMVI in the first trimester of gestation is associated with a disturbance of the antioxidant potential of peripheral blood red blood cells, due to low levels of ω -3 eicosapentaenoic acid and enzymatic activity of superoxide dismutase. The revealed changes in eicosapentaenoic acid and superoxide dismutase levels in women with exacerbation of chronic CMVI indicate their pathogenetic role in the development of hemic hypoxia. As a result of inhibition of antioxidant protection, the interaction and content of proteins associated with the lipid bilayer is disrupted, which leads to changes in the microviscosity and deformability of red blood cell membranes, a decrease in the functional activity of red blood cells, and the development of hemic hypoxia.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, hemic hypoxia, eicosapentaenoic acid, superoxide dismutase.

В настоящее время резко возрос интерес исследователей к изучению антиоксидантных свойств ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в частности, эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой. При этом показано, что ЭПК обладает антиапоптотическим эффектом и подавляет окислительный стресс путем уменьшения уровня активных форм кислорода (АФК), малонового диальдегида и усиления продукции фермента глутатионпероксидазы в условиях гипоксии. Комбинации докозагексаеновой кислоты, метморфина и γ -аминомасляной кислоты поддерживают жизнеспособность и функциональность островков поджелудочной железы при гипоксии посредством повышения уровня экспрессии гипоксией индуцированного фактора и снижения активности каспазы 3 [1], а также путем ингибирования генерации β -амилоида [2].

В организме беременных в условиях цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) возникают неспецифические метаболические расстройства в виде активации процессов перекисидации липидов с накоплением свободно-радикальных продуктов, повреждающих мембрану эритроцита [3], что приводит к перераспределению электронов на мембране, вызывает конформационные изменения белков цитоскелета, гемоглобина и метаболических ферментов, изменяет диффузионные свойства мембраны. В результате происходит нарушение функциональных особенностей эритроцитов как резервуара для переноса кислородных молекул и углекислого газа в фетоплацентарной системе, что ведет к возникновению гипоксического состояния, которое осложняет течение беременности и внутриутробного развития плода [4, 5].

В неповрежденных клетках и тканях усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) противостоит мощная система антирадикальной защиты, которая в норме обеспечена ферментативными антиоксидантными механизмами (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза) и эндо- и экзогенными антиоксидантами неферментативной при-

роды (α -токоферол, β -каротин, аскорбиновая кислота), выполняющими функции как обрыва цепи реакций свободно-радикального перекисного окисления или непосредственно разрушения молекул перекиси, так и создания с их участием более компактной мембранной структуры, уменьшающей доступ кислорода к липидам [6, 7]. Однако данные, полученные нами ранее, показывают, что ЦМВИ инфекция ассоциирована с нарушением антиоксидантного потенциала организма беременной женщины, как за счет уменьшения активности ферментативных систем, так и α -токоферола [8].

Цель исследования – изучить роль ЭПК и СОД в развитии гемической гипоксии у беременных первого триместра с обострением ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Проведен сравнительный анализ данных, полученный при обследовании 75 беременных женщин первого триместра в возрасте от 18 до 36 лет, из которых 40 пациенток с ЦМВИ (основная группа) и 35 практически здоровых женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа).

Критерии включения беременных в исследование: информированное согласие женщины, лабораторно подтвержденное обострение хронической ЦМВИ на сроке 9-11 недель беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВИ, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем. Клинический диагноз первичной ЦМВИ устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности $< 50\%$), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВИ – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности $> 65\%$), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия).

Содержание ЭПК (в %) в мембранах эритроцитов периферической крови изучали методом газожидкостной хроматографии по методике, предложенной J.P.Caudeau, J.P.Dubacq [9]. Исследование активности СОД (в ЕД/г Hb) в эритроцитах проводили методом спектрофотометрии (набор реагентов «RANDOX Laboratories Ltd», Англия).

Исследования проведены в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года, добровольного информированного согласия на участие в исследовании, а также одобрены комитетом по биоэтической этике ДНЦ ФПД.

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 критерия (t) Стьюдента. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показателей ЭПК и СОД в эритроцитах периферической крови обследованных женщин позволил выявить следующие изменения (табл.).

Таблица

Показатели ЭПК и СОД в эритроцитах
периферической крови беременных ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
ЭПК, %	1,23±0,02	0,92±0,05	<0,001
СОД, ЕД/г Hb	365,20±4,26	245,50±2,60	<0,001

Так, содержание ЭПК у пациенток основной группы достоверно снижалось на 25% ($p < 0,001$) по сравнению с данными показателями контрольной группы. Выявленное уменьшение содержания ЭПК в мембране эритроцитов можно объяснить тем, что при ЦМВИ активируются процессы пероксидации липидов [8] и АФК, образующиеся в ходе свободно-радикальных реакций, атакуют мембрану, разрушая ПНЖК с

наибольшим числом двойных связей, способствуя элиминации их из мембран.

Аналогичная динамика изменений была выявлена для СОД, активность которой в условиях ЦМВИ была снижена на 33% ($p < 0,001$) по сравнению с женщинами в контрольной группе (табл.). Полученные данные об изменении ферментативной активности СОД у женщин основной группы свидетельствуют о том, что при ЦМВИ отмечается выраженная продукция супероксиданион-радикала, которая способствует протеканию свободнорадикального окисления на более высоком уровне.

Изучение антиоксидантной способности ЭПК в патогенезе развития гипоксии, показало, что ω -3 ПНЖК ослабляют неонатальное гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга путем подавления активности каспазы-3 и каспазы-9 [10] и увеличения содержания фосфатидилсерина в нейронных мембранах [11]. ЭПК в условиях гипоксии активирует фактор роста эндотелия сосудов А, способствующий ангиогенезу, путем активации мембранного рецептора GRP120 и ядерного рецептора PPAR γ , и, таким образом, улучшает локальное индуцированное гипоксией воспаление жировой ткани и резистентность к инсулину [12]. Кроме того, по данным зарубежных авторов, ЭПК подавляет генерацию АФК и апоптоз митохондрий путем увеличения экспрессии гипоксией индуцированного фактора 1 α [32].

Заключение

Обострение хронической ЦМВИ в первом триместре гестации ассоциировано с нарушением антиоксидантного потенциала эритроцитов периферической крови, обусловленного низким уровнем ω -3 ЭПК и ферментативной активности СОД. Выявленные изменения показателей ЭПК и СОД у женщин с обострением хронической ЦМВИ указывают на их патогенетическую роль в развитии гемической гипоксии. Вследствие угнетения антиоксидантной защиты нарушается взаимодействие и содержание белков, ассоциированных с липидным бислоем, что приводит к изменению микровязкости и деформальности мембран эритроцитов, снижению функциональной активности эритроцитов и развитию гемической гипоксии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol.791. P.424–432. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.012
2. Che H., Zhou M., Zhang T., Zhang L., Ding L., Yanagita T., Xu J., Xue C., Wang Y. Comparative study of the effects of phosphatidylcholine rich in DHA and EPA on Alzheimer's disease and the possible mechanisms in CHO-APP/PS1 cells an SAMP8 mice // *Food Funct.* 2018. Vol.9, №1. P.643–654. doi: 10.1039/c7fo01342f
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. Способ оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов периферической крови у беременных при обострении герпес-вирусной инфекции: пат. 2389021 С2 RU / авторы и заявители М.Т.Луценко, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина; патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН; заявл. 14.07.2008; опубл. 10.05.2010.
5. 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
6. Бакуев М.М., Магомедов К.К., Шахбанов Р.К. Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма // *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки.* 2012. №3. С.62–67.
7. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Сафиулин Т.Р. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных // *Казанский медицинский журнал.* 2017. Т.98, №5. С.803–808. doi: 10.17750/KMJ2017-803
8. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // *Acta biomedica scientifica.* 2018. Т.3, №4. С.9–14. doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1
9. 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)
10. Zhang W., Liu J., Hu X., Li P., Leak R.K., Gao Y., Chen J. n-3 polyunsaturated fatty acid reduce neonatal hypoxic/ischemic brain injury by promoting phosphatidylserine formation and akt signaling // *Stroke.* 2015. Vol.46, №10. P.2943–2950. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010815
11. Kim H.Y., Akbar M., Lau A., Edsall L. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol.275. P.35215–35223. doi: 10.1074/jbc.M004446200
12. Hasan A.U., Ohmori K., Konishi K., Igarashi J., Hashimoto T., Kamitori K., Yamaguchi F., Tsukamoto I., Uyama T., Ishihara Y., Noma T., Tokuda M., Kohno M. Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR γ mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol.406. P.10–18. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.012
13. Taneda S., Honda K., Tomidokoto K., Uto K., Nitta K., Oda H. Eicosapentaenoic acid restores diabetic tubular injury through regulation oxidative stress and mitochondrial apoptosis // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010. Vol.299, №6: P.1451–1461. doi: 10.1152/ajprenal.00637.2009

REFERENCES

1. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 791:424–432. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.012
2. Che H., Zhou M., Zhang T., Zhang L., Ding L., Yanagita T., Xu J., Xue C., Wang Y. Comparative study of the effects of phosphatidylcholine rich in DHA and EPA on Alzheimer's disease and the possible mechanisms in CHO-APP/PS1 cells an SAMP8 mice. *Food Funct.* 2018; 9(1):643–654. doi: 10.1039/c7fo01342f
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. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Patent 2389021 C2 RU. Method of evaluating structural and functional state of erythrocyte membranes of peripheral blood in pregnant women with exacerbation of herpesvirus infection; published 10.05.2010 (in Russian).
5. Lutsenko M.T., Andrievskaya 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
6. Bakuyev M.M., Magomedov K.K., Shakhbanov R.K. The state of antioxidant systems in various pathological con-

ditions of the body. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennyye i tochnyye nauki* 2012; (3):62–67 (in Russian).

7. Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vakhitov Kh.M., Safiulin T.R. Role of lipid peroxidation and antioxidant defense destabilization in the pathogenesis of hypoxia in premature infants. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 98(5):803–808 (in Russian). doi: 10.17750/KMJ2017-803

8. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Acta biomedica scientifica* 2018; 3(4):9–14 (in Russian). doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1

9. 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)

10. Zhang W., Liu J., Hu X., Li P., Leak R.K., Gao Y., Chen J. n-3 polyunsaturated fatty acid reduce neonatal hypoxic/ischemic brain injury by promoting phosphatidylserine formation and akt signaling. *Stroke* 2015; 46(10):2943–2950. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010815

11. Kim H.Y., Akbar M., Lau A., Edsall L. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:35215–35223. doi: 10.1074/jbc.M004446200

12. Hasan A.U., Ohmori K., Konishi K., Igarashi J., Hashimoto T., Kamitori K., Yamaguchi F., Tsukamoto I., Uyama T., Ishihara Y., Noma T., Tokuda M., Kohno M. Eicosapentaenoic acid upregulates VEGF-A through both GPR120 and PPAR γ mediated pathways in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 406:10–18. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.012

13. Taneda S., Honda K., Tomidokoto K., Uto K., Nitta K., Oda H. Eicosapentaenoic acid restores diabetic tubular injury through regulation oxidative stress and mitochondrial apoptosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010; 299(6):1451–1461. doi: 10.1152/ajprenal.00637.2009

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория 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

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, 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

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 24.01.2020
Принята к печати 10.02.2020

Received January 24, 2020
Accepted February 10, 2020

УДК 618.36-06(577.175.632+577.175.633)578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-80-85

ПОКАЗАТЕЛИ 5 β -ПРЕГНАН-3 α , 20 α -ДИОЛА В ВОРСИНЧАТОМ ХОРИОНЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) вызывает плацентарные нарушения, практически всегда сопровождаемые дисбалансом стероидных гормонов. Было решено проанализировать, какие этапы гормонального обмена наиболее подвержены ее воздействию. Одним из маркеров плацентарной недостаточности и развития угрозы прерывания беременности является 5 β -прегнандиол. **Цель.** Исследование содержания 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола в плаценте ранних сроков при обострении ЦМВИ во время беременности. **Материалы и методы.** Изучены 98 образцов ворсинчатого хориона, взятого при проведении медицинских аборт на сроках 5-6, 7-8 и 9-10 недель беременности от практически здоровых женщин (контрольная группа) и беременных с лабораторно диагностированным обострением ЦМВИ (основная группа). Диагностику ЦМВИ осуществляли путем определения антител класса М и G методом ИФА, а также ДНК цитомегаловируса, выявляемой методом ПЦР. Содержание 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола в плаценте определяли методом цитофотометрии. **Результаты.** Установлено статистически достоверное ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой снижение содержания 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола в образцах ворсинчатого хориона при беременности, осложненной обострением ЦМВИ на сроках 5-6 недель ($10,08 \pm 1,034$ и $15,63 \pm 1,067$ усл. ед., соответственно), 7-8 недель ($12,63 \pm 1,098$ и $18,56 \pm 0,993$ усл. ед., соответственно) и 9-10 недель ($17,17 \pm 1,107$ и $25,90 \pm 1,591$ усл. ед., соответственно). **Заключение.** Полученные данные указывают на то, что обострение ЦМВИ на первом триместре беременности связано с нарушением продукции 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола в плаценте, что может свидетельствовать о формировании угрозы прерывания беременности.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, плацента, прогестерон, прегнандиол.

CONTENT OF 5 β -PREGNAN-3 α , 20 α -DIOL IN THE VILLOUS CHORION IN EARLY PREGNANCY COMPLICATED BY CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina

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

SUMMARY. Introduction. Cytomegalovirus infection (CMVI) causes placental abnormalities, almost always accompanied by an imbalance of steroid hormones. It was decided to analyze which stages of hormonal metabolism are most affected by it. One of the markers of placental insufficiency and the development of the threat of termination of pregnancy is 5 β -pregnandiol. **Aim.** To study the content of 5 β -pregnan-3 α , 20 α -diol in the placenta of early stages in the exacerbation of CMVI during pregnancy. **Materials and methods.** There were studied 98 samples of chorion villi taken during medical abortions at 5-6, 7-8 and 9-10 weeks of pregnancy from practically healthy women (control group) and pregnant women with laboratory-diagnosed CMVI exacerbation (main group). CMVI was diagnosed by determining class M- and G-antibodies using the ELISA, cytomegalovirus DNA was detected by PCR. The content of 5 β -pregnan-3 α , 20 α -

Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория 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, 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., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Показатели 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола в ворсинчатом хорионе при беременности ранних сроков, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.80–85 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-80-85

For citation:

Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Content of 5 β -pregnan-3 α , 20 α -diol in the villous chorion in early pregnancy complicated by cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):80–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-80-85

diol in the placenta was determined by cytophotometry. **Results.** There was a statistically significant ($p < 0.001$) decrease in the content of 5 β -pregnan-3 α , 20 α -diol in samples of villous chorion in pregnancy complicated by CMVI exacerbation at 5-6 weeks (10.08 ± 1.034 and 15.63 ± 1.067 standard units, respectively), 7-8 weeks (12.63 ± 1.098 and 18.56 ± 0.993 standard units, respectively) and 9-10 weeks (17.17 ± 1.107 and 25.90 ± 1.591 standard units, respectively). **Conclusion.** The findings suggest that exacerbation of CMVI in the first trimester of pregnancy is associated with impaired production of 5 β -pregnane-3 α , 20 α -diol in the placenta, which may indicate the formation of a threatened abortion.

Key words: cytomegalovirus infection, placenta, progesterone, pregnandiol.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к числу одной из самых распространенных, которая может сохраняться в организме пожизненно в латентном состоянии. Опасность ее заключается в том, что, протекая в большинстве случаев бессимптомно и никак не проявляясь клинически, она, тем не менее, приводит к различным осложнениям [1, 2]. Реактивация инфекции происходит под влиянием ряда физиологических факторов, к которым относится беременность. При этом ЦМВИ вызывает плацентарные нарушения [3–6], практически всегда сопровождаемые дисбалансом стероидных гормонов.

Мы решили проанализировать, какие этапы гормонального обмена наиболее подвержены воздействию ЦМВИ. Одним из маркеров плацентарной недостаточности и развития угрозы прерывания беременности является 5 β -прегнандиол [7, 8]. Поэтому целью нашей работы являлось исследование содержания 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола в плаценте ранних сроков при обострении ЦМВИ во время беременности.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 98 образцов ворсинчатого хориона, взятого при проведении медицинских аборт на сроках 5-6, 7-8 и 9-10 недель беременности от практически здоровых женщин, которые составили контрольную группу и беременных с лабораторно диагностированным обострением ЦМВИ. По значимым параметрам (возраст, акушерско-гинекологический анамнез, наличие других хронических соматических заболеваний) на момент обследования сравниваемые группы достоверно не различались. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. От всех исследуемых было получено информированное согласие.

Критериями включения в обследование явились лабораторно подтвержденное обострение ЦМВИ на первом триместре беременности. Критерии исключения из обследования: первичная ЦМВИ, обострение заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем.

Диагностику ЦМВИ осуществляли путем определения антител класса М и G методом ИФА с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на аппарате спектрофотометр Stat Fax 2100 (США), а также ДНК цитомегаловируса, выявляемой методом полимеразной цепной реакции в крови, моче, в соско-

бах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО ДНК-технология (Россия).

Выявление дегидрогеназы 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола производилось на криостатных срезах по методу З.Лойда и соавт. (1982) в модификации лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ» ДНЦ ФПД, изложенной в наших предыдущих работах [9]. Субстратом для выявления являлись 2мМ раствор 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола (SERVA). Для определения локализации энзима в качестве акцептора применялась соль тетразолия фирмы ICN Biomedicals в конечной концентрации 5мМ. Как кофактор использовали НАДФ в конечной концентрации 1мМ. Инкубационный раствор готовился на основе 0,1М фосфатного буфера pH 7,4. Инкубацию проводили при 37°C в течение 30 минут. По окончании инкубации срезы промывали дистиллированной водой, фиксировали в 10%-м нейтральном формалине и заключали в глицерин-желатин.

Количество образующихся продуктов реакции проводили путем подсчета на программе компьютерной цитофотометрии методом измерения на стандартную единицу площади 0,1 (зонд) в 100 различных точках объекта. Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась по критериям асимметрии, эксцесса, Колмогорова-Смирнова. Принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

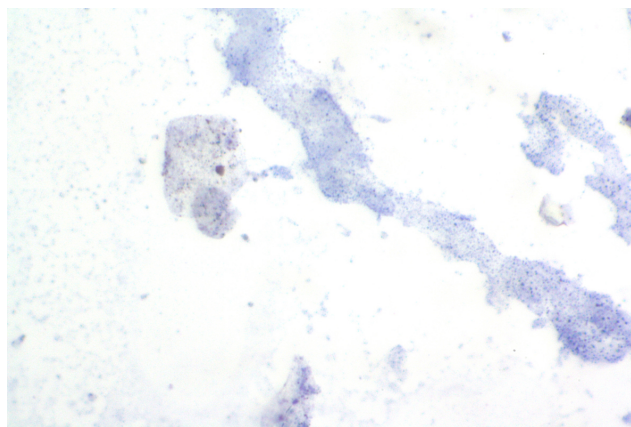
Результаты исследования и их обсуждение

Прогестерон относится к гормонам, регулирующим беременность. Достаточный его уровень необходим для сохранения гестации. Прогестерон причисляется к С21-стероидам, в основе которых лежит скелет прегнана. Считается, что одним из основных метаболитов гормона в плаценте является 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диол [10]. Прогестерон превращается в прегнандиол с помощью ферментов – гидроксистероиддегидрогеназ. В последующем возможно преобразование прегнандиола в прегненолон (под действием 3-гидроксистероиддегидрогеназы).

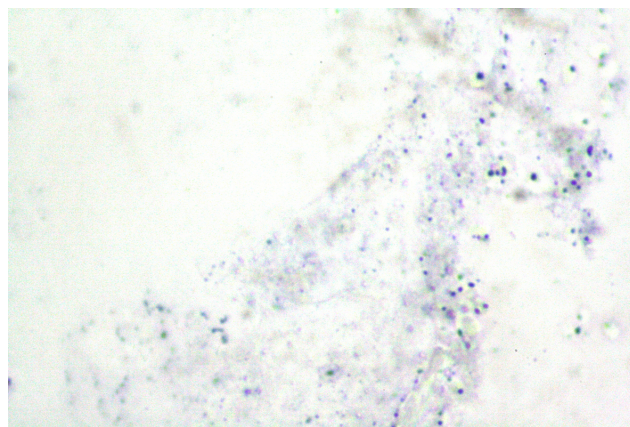
Мы оценили активность дегидрогеназы 5 β -прегнан-3 α , 20 α -диола в плаценте. В контрольной группе отмечалось возрастание интенсивности окраски синцитиотрофобласта и цитотрофобласта хориальных вор-

син по мере прогрессирования беременности, свидетельствующее о росте активности стероидогенного фермента (рис. 1-3). При сроке беременности 5-6 недель гестации его содержание цитофотометрически составило $15,63 \pm 1,067$ усл. ед., при сроке 7-8 недель – $18,56 \pm 0,993$ усл. ед. и $25,90 \pm 1,591$ усл. ед. при 9-10 недельной стадии развития. В материале от женщин, перенесших обострение ЦМВИ во время беременности, наблюдалось изменение гистохимической реакции. Были получены убедительные, подтвержденные цито-

фотометрической оценкой, свидетельства низкой интенсивности работы данного фермента, как в ворсинчатых хорионах первого триместра развития, что указывало на снижение содержания 5β -прегнан- 3α , 20α -диола. Цитофотометрически она оценивалась равной $10,08 \pm 1,034$ усл. ед. при 5-6 недельной стадии развития ($p < 0,001$), $12,63 \pm 1,098$ усл. ед. при сроке 7-8 недель ($p < 0,001$) и $17,17 \pm 1,107$ усл. ед. при 9-10 недельной стадии ($p < 0,001$).

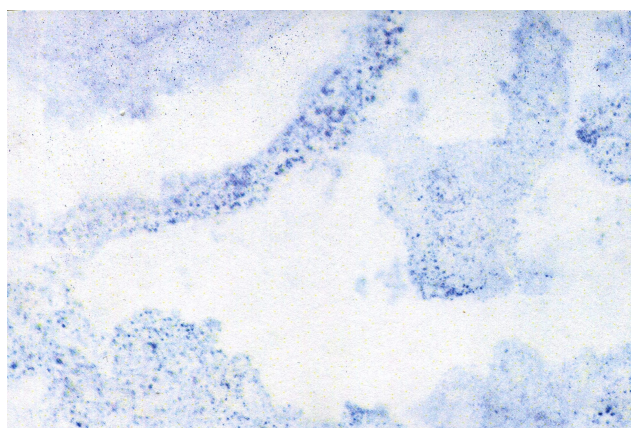


А

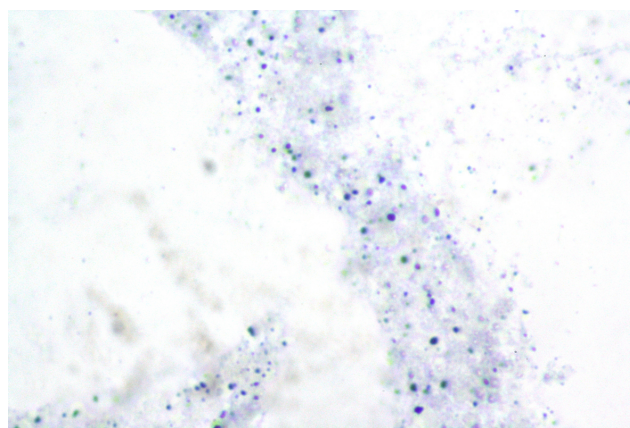


Б

Рис. 1. Синцитиотрофобласт ворсинчатого хориона 6 недель беременности: А – практически здоровая женщина; Б – женщина с обострением ЦМВИ. Гистохимическая реакция на дегидрогеназу 5β -прегнан- 3α , 20α -диола. Увеличение: 10×40 .



А



Б

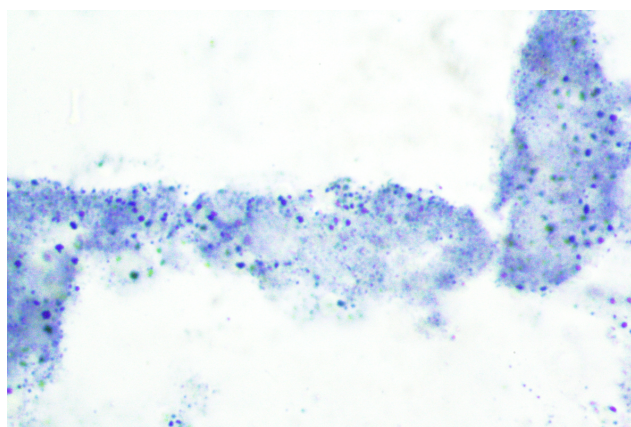
Рис. 2. Синцитиотрофобласт ворсинчатого хориона 8 недель беременности: А – практически здоровая женщина; Б – женщина с обострением ЦМВИ. Гистохимическая реакция на дегидрогеназу 5β -прегнан- 3α , 20α -диола. Увеличение: 10×40 .

Снижение содержания прегнандиола свидетельствует об уменьшении концентрации прогестерона. Указанная патология приводит к развитию угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности. Происходит это по нескольким причинам [11]. Во-первых, прогестерон облегчает имплантацию зародыша путем активации нескольких механизмов, в том числе стимуляции лизирующих ферментов. Поэтому недостаток прогестерона будет препятствовать закреплению беременности. Во-вторых, поскольку данный гормон способствует преобразованию слизистой обо-

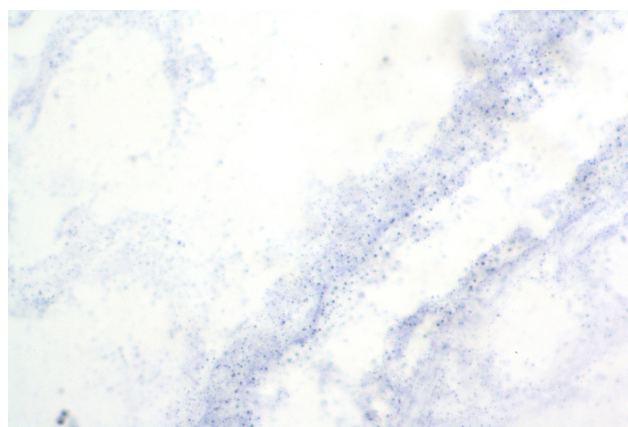
лочка матки в децидуальную ткань и стимулирует рост матки, то уменьшение его концентрации приводит к десинхронизации развития эндометрия и миометрия, слабой инвазии цитотрофобласта и, как следствие, к снижению маточно-плацентарного кровообращения. В-третьих, адекватное количество прогестерона необходимо для подавления иммунной системы матери. Иммунологические эффекты гормона опосредованы особым белком, получившим название индуцированный прогестероном блокирующий фактор. Он меняет профиль секреции цитокинов, сокращая образование

провоспалительных, цитотоксических цитокинов. В случае снижения содержания прогестинов их производство, наоборот, будет увеличиваться [12, 13], при-

водя к развитию цитотоксического и цитостатического действия на трофобласт [11].



А



Б

Рис. 3. Синцитиотрофобласт ворсинчатого хориона 9 недель беременности: А – практически здоровая женщина; Б – женщина с обострением ЦМВИ. Гистохимическая реакция на дегидрогеназу 5β-прегнан-3α, 20α-диола. Увеличение: 10×40.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что обострение ЦМВИ на первом триместре беременности связано с нарушением продукции 5β-прегнан-3α, 20α-диола в плаценте, что может свидетельствовать о формировании угрозы прерывания беременности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kilby M.D., Ville Y., Acharya G. Screening for cytomegalovirus infection in pregnancy // BMJ. 2019. Vol.367. P.16507. doi: 10.1136/bmj.l6507
2. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis // Front. Genet. 2019. Vol.10. P.616. doi: 10.3389/fgene.2019.00616
3. Долгушина Н.В. Патогенез и профилактика плацентарной недостаточности и синдрома потери плода у беременных с вирусными инфекциями: автореф. дис ... д-ра мед. наук. М., 2009. 48 с.
4. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection // Arch. Pathol. Lab. Med. 2019. Vol.143, №5, P.639–642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS
5. Schleiss M.R., Aronow B.J., Handwerger S. Cytomegalovirus infection of human syncytiotrophoblast cells strongly interferes with expression of genes involved in placental differentiation and tissue integrity // Pediatr. Res. 2007. Vol.61, №5(Pt 1). P.565–571. doi:10.1203/pdr.0b013e318045be6d
6. Tabata T., Petitt M., Zydek M., Fang-Hoover J., Larocque N., Tsuge M., Gormley M., Kauvar L.M., Pereira L. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta // J. Virol. 2015. Vol.89, №9. P.5134–5147. doi: 10.1128/JVI.03674-14
7. Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Щукина Л.П. Прогностические маркеры плацентарной недостаточности при угрожающем аборте // Современные проблемы науки и образования. 2012. №6. С.206. URL: www.science-education.ru/106-7495 (дата обращения: 21.11.2019).
8. Нагорная В.Ф. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении ее осложнений // Здоровье женщины. 2014. №1(87). С.103–109.
9. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // Якутский медицинский журнал. 2009. №1(25). С.41–44.
10. Cooke D., Wiqvist N., Diczfalussy E. Metabolism of pregnanediol in the human foeto-placental unit at midpregnancy // Acta Endocrinol. 1967. Vol.56, №1. P.43–55. doi: 10.1530/acta.0.0560043
11. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.60. С.94–104. doi: 10.12737/20128
12. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия

сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.132. №1. С.58–61.

13. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // *Am. J. Respir. Care Med.* 2019. Vol.199. A6173. doi: 10.1164/ajrccmconference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

REFERENCES

1. Kilby M.D., Ville Y., Acharya G. Screening for cytomegalovirus infection in pregnancy. *BMJ* 2019; 367: l6507. doi: 10.1136/bmj.l6507
2. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis. *Front. Genet.* 2019; 10:616. doi: 10.3389/fgene.2019.00616
3. Dolgushina N.V. Pathogenesis and prevention of placental insufficiency and fetal loss syndrome in pregnant women with viral infections: abstract of PhD (DSc) thesis. Moscow; 2009 (in Russian).
4. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(5):639–642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS
5. Schleiss M.R., Aronow B.J., Handwerger S. Cytomegalovirus infection of human syncytiotrophoblast cells strongly interferes with expression of genes involved in placental differentiation and tissue integrity. *Pediatr. Res.* 2007; 61(5Pt 1):565–571. doi:10.1203/pdr.0b013e318045be6d
6. Tabata T., Pettit M., Zydek M., Fang-Hoover J., Larocque N., Tsuge M., Gormley M., Kauvar L.M., Pereira L. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta. *J. Virol.* 2015; 89(9):5134–5147. doi: 10.1128/JVI.03674-14
7. Lyalichkina N.A., Peshev L.P., Schukina L.P. Prognostic markers of placental insufficiency in threatened abortion. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2012; (6):206. Available at: www.science-education.ru/106-7495 (in Russian).
8. Nagornaya V.F. Endogenous progesterone and progestins in physiological pregnancy, prevention and treatment of its complications. *Zdorov'e zhenshchiny* 2014; (1):103–109 (in Russian).
9. Dovzhikova I.V. Infringement of hormonogenesis processes in the placenta at the pregnancy complicated by herpetic infection exacerbation. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal= Yakut Medical Journal* 2009; (1):41–44 (in Russian).
10. Cooke D., Wqvist N., Diczfalusy E. Metabolism of pregnanediol in the human foeto-placental unit at midpregnancy. *Acta Endocrinol.* 1967; 56(1):43–55. doi: 10.1530/acta.0.0560043
11. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Modern concepts of progesterone role (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya= Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (60):94–104 (in Russian). doi: 10.12737/20128
12. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015; 132(1):58–61 (in Russian).
13. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Care Med.* 2019; 199:A6173. doi: 10.1164/ajrccmconference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

Информация об авторах:

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория 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

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:

Inna V. Dovzhikova, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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

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

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория 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

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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

*Поступила 02.12.2019
Принята к печати 10.01.2020*

*Received December 02, 2019
Accepted January 10, 2020*

УДК 576.31[611-018.2:618.36]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-86-91

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.Н.Дорофиев

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить структурную организацию соединительной ткани стенки вены сосудов пуповины от серопозитивных к цитомегаловирусу (ЦМВ) женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности. **Материалы и методы.** Проведено исследование активности гликозаминогликанов в соединительной ткани сосудистой стенки вены и содержание эластазы в гомогенате пуповины, полученной при родах в срок 38-39 недель беременности от 35 ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности (основная группа), и от 32 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа). Материалом для гистохимического исследования явились участки венозной стенки сосудов пуповины, прилежащих к плаценте. Активность гликозаминогликанов исследовали по Сиддону, содержание эластазы – методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** В ходе исследования тканевых экстрактов пуповины выявлено увеличение иммуноферментных показателей эластазы в 1,3 раза ($p < 0,001$) в группе ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности. При гистохимическом исследовании тех же пуповин было установлено увеличение интенсивности реакции на кислые гликозаминогликаны, расположенных в субэндотелиальном слое, в межмышечных прослойках соединительной ткани, цитоплазме фибробластов и в гладкомышечных клетках внутреннего слоя мышц вены пуповины. При этом наиболее выраженная реакция на гликозаминогликаны выявлялась в коллагеновых волокнах субэндотелиального слоя вены пуповины. Кроме того выявлялись участки выраженной деструкции и десквамации эндотелиальных клеток. Соединительная ткань субэндотелиального слоя характеризовалась исчезновением извилистости коллагеновых волокон с признаками атрофии и уменьшением числа клеточных элементов в сосудистой стенке. **Заключение.** На основании полученных результатов исследования было показано, что обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности характеризуется увеличением энзиматической активности эластазы и продукции кислых гликозаминогликанов в соединительной ткани Вартона студня, что приводит к деструкции коллагеновых волокон и нарушению каркасности и эластичности сосудистой стенки вены пуповины.

Ключевые слова: эластаза, кислые гликозаминогликаны, соединительная ткань, вена пуповины, цитомегаловирусная инфекция.

STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE UMBILICAL CORD VASCULAR CONNECTIVE TISSUE IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

N.N.Dorofienko

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

SUMMARY. Aim. To study the structural organization of the connective tissue of the vein wall of the umbilical cord

Контактная информация

Николай Николаевич Дорофиев, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория 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: dorofienko-nn@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dorofienko-nn@mail.ru

Для цитирования:

Дорофиев Н.Н. Структурная организация соединительной ткани сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 86–91 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-86-91

For citation:

Dorofienko N.N. Structural organization of the umbilical cord vascular connective tissue in cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):86–91 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-86-91

vessels from seropositive to cytomegalovirus (CMV) women with an exacerbation of infection in the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** There was done the study of the activity of glycosaminoglycans in the connective tissue of the vascular wall of the vein and the content of elastase in the umbilical cord homogenate obtained during childbirth at 38-39 weeks of pregnancy from 35 CMV-seropositive women with an exacerbation of infection in the third trimester of pregnancy (the main group), and from 32 CMV-seronegative women (the control group). The material for the histochemical study was the sections of the venous wall of the umbilical cord vessels adjacent to the placenta. The activity of glycosaminoglycans was studied by Steedman, the content of elastase was studied by enzyme immunoassay. **Results.** The study of umbilical cord tissue extracts revealed a 1.3-fold increase in immune enzyme elastase indices ($p < 0.001$) in the group of CMV-seropositive women with an exacerbation of infection in the third trimester of pregnancy. Histochemical examination of the same umbilical cords revealed an increase in the intensity of the reaction to acidic glycosaminoglycans located in the subendothelial layer, in the intermuscular layers of connective tissue, in the cytoplasm of fibroblasts and in the smooth muscle cells of the inner layer of the umbilical vein muscles. The most pronounced reaction to glycosaminoglycans was detected in the collagen fibers of the subendothelial layer of the umbilical vein. In addition, areas of pronounced destruction and desquamation of endothelial cells were detected. The connective tissue of the subendothelial layer was characterized by the disappearance of the tortuosity of collagen fibers with signs of atrophy and a decrease in the number of cell elements in the vascular wall. **Conclusion.** Based on the results of the study, it was shown that the exacerbation of CMV infection in the third trimester of pregnancy is characterized by an increase in the enzymatic activity of elastase and the production of acid glycosaminoglycans in the connective tissue of Wharton's jelly, which leads to the destruction of collagen fibers and disturbance of the framework and elasticity of the vascular wall of the umbilical vein.

Key words: elastase, acid glycosaminoglycans, connective tissue, umbilical vein, cytomegalovirus infection.

Как известно, артерии представляют собой кровеносные сосуды, имеющие интиму, медию, адвентицию, включающие клеточные и экстрацеллюлярные компоненты. К клеточным компонентам сосудов относятся: клетки эндотелия интимы; гладкие миоциты меди; фибробласты адвентиции; экстрацеллюлярные (внеклеточные) элементы матрикса артерий, которые представлены структурными белками (коллагенами I, III типов, эластином), протеогликанами и гликозаминогликанами, адгезивными и специализированными молекулами (фибронектином, ламином и др.) [1].

Эластаза является основной протеиназой полиморфноядерных лейкоцитов и освобождается из первичных гранул этих клеток в процессе их дегрануляции, она имеет нейтральный оптимум pH и оказывает разрушительное действие на биологические структуры. Протеиназы, в том числе и эластаза, как и активные формы кислорода, при свободнорадикальном окислении относятся к числу факторов деструкции. Если активные формы кислорода главным образом повреждают клеточные мембраны, то эластаза нейтрофилов разрушает внеклеточный матрикс легочной ткани и компоненты сосудистой стенки [2], а именно, коллагены III, VI и VIII генетических типов, протеогликаны, гистоны, основной белок миелина, гемоглобин и множество белков плазмы крови, в том числе факторы гемокоагуляции, фибринолиза, калликреинкининовой системы и комплемента [3].

Важным компонентом экстрацеллюлярных элементов матрикса сосудов являются гликозаминогликаны (кислые мукополисахариды, гиалуроновая кислота), которые принимают участие в клеточной пролиферации, миграции, дифференцировке, созревании структур [1].

Каждая ткань или орган имеют свой характерный набор гликозаминогликанов. В свободном виде последние практически не встречаются. Ковалентно связыва-

ясь с белком, они образуют протеогликаны и определяют их функции. Сульфатированные гликозаминогликаны входят в состав межклеточного вещества вместе с волокнами коллагена, эластина и гликопротеинами, а также являются структурными компонентами клетки (секреторных гранул), клеточных мембран и гликокаликса [4].

Гликозаминогликаны выполняют следующие функции: трофическая – регулируют транспорт воды, солей, аминокислот, липидов, метаболитов в бессосудистых бадитрофных тканях; структурная – обеспечивают правильную укладку тропоколлагена в фибриллах и фибрилл в волокнах коллагена, способствуя специфической структурной организации ткани; регуляторная – участвуют в физиологических и патологических процессах, за счет полианионной структуры сульфатированные гликозаминогликаны могут менять конформацию различных молекул, регулируя продукцию и активность цитокинов, созревание лейкоцитов и других клеток воспалительного ряда. Одним из наиболее важных регуляторных свойств гликозаминогликанов является способность подавлять действие клеточных ферментов, связываясь с их активными центрами и изменяя конформацию, а также способствуют пространственному распределению цитокинов и клеточных ферментов в тканях [5, 6].

Свободные сульфатированные гликозаминогликаны синтезируются при повреждении ткани и оказывают влияние на самые ранние этапы воспалительного процесса. Связывая частично продукты распада, образующиеся свободные кислородные радикалы и часть медиаторов, они также способны блокировать антигенные детерминанты, препятствуя развитию иммунных и аутоиммунных процессов. Все это тормозит интенсивность последующего каскада медиаторов воспаления и количество макрофагов в очаге, тем самым уменьшая воспалительную реакцию ткани на повреж-

дение [4–6].

Следовательно, гликозаминогликаны являются естественными компонентами любой ткани, и в зависимости от качественного и количественного их состава могут регулировать различные физиологические процессы.

Как известно, в формировании патологических процессов соединительной ткани участвуют одновременно как её волокнистая часть, так и межклеточное вещество, поскольку они имеют единый морфологический источник генеза – фибробласты. В нашем исследовании затронут вопрос о состоянии в стенке сосудов пуповины составных элементов соединительной ткани – коллагеновых волокон, гликозаминогликанов, и активности протеолитических ферментов при воспалительном процессе.

Цель исследования – изучить структурную организацию соединительной ткани стенки вены сосудов пуповины от серопозитивных к цитомегаловирусу (ЦМВ) женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Было проведено гистохимическое исследование распределения гликозаминогликанов в соединительной ткани сосудистой стенки вены и определение иммуноферментных показателей эластазы в гомогенате пуповины, полученной при родах в срок 38-39 недель беременности от 35 ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности (основная группа) и от 32 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа).

Верификацию ЦМВ в крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов для определения типоспецифических иммуноглобулинов (Ig) классов М и G и avidности IgG (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Материалом для морфологических и иммуноферментных исследований явились участки венозной стенки сосудов пуповины, прилежащих к плаценте. Для гистохимических исследований материал фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) [7]. Определение активности, кислых гликозаминогликанов проводили по методу Сидмена ализановым синим [8]. Просмотр готового материала осуществляли с помощью светового микроскопа MEIJI (Япония), связанного с компьютером по программе Scion Image (Scion Corp., США).

Для получения гомогената участок пуповины с прилежащей веной срезался скальпелем небольшими пластинками площадью до 1-2 см и толщиной 1 мм. Кусочки ткани помещали в химические стаканы, содержащие 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 мин. и подсушивали на фильтровальной бумаге. Ткань измельчали и гомогенизировали до однородной массы. Гомогенаты замораживали при -20°C в течение суток, затем размораживали и ис-

пользовали для дальнейшего анализа.

Содержание полиморфноядерной лейкоцитарной эластазы в гомогенате пуповины изучали методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов «Bender MedSystems, BMS 269CE PMN elastase ELISA» (Австрия).

Исследования проведены в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года, добровольного информированного согласия на участие в исследовании, а также одобрены комитетом по биоэтической этике ДНЦ ФПД.

Вычисления и статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Полученные результаты оценивали методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех группах распределение было нормальным, поэтому достоверность различий между группами определялось с помощью параметрического критерия (t) Стьюдента. Значения выражали как среднее арифметическое (M) $\pm$ среднее квадратичное отклонение (δ). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым.

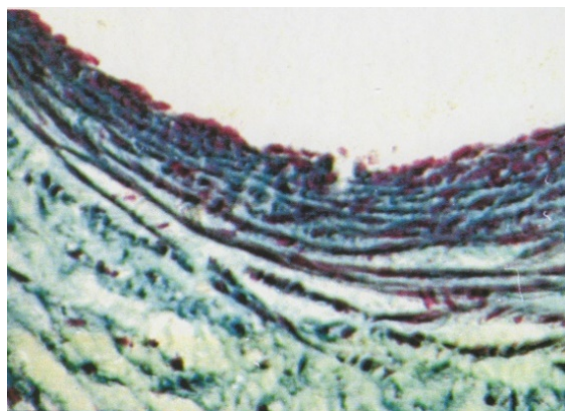
Результаты исследования и их обсуждение

В ходе морфологического исследования парафиновых срезов пуповин от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в третьем триместре беременности, в стенке вены выявлены отек, разволокнение и дистрофические изменения соединительной ткани коллагеновых и эластических волокон, в некоторых случаях с проявлениями признаков их атрофии (рис. 1А). Часто наблюдалось спадение просвета и истончение мышечной оболочки венозного сосуда с пристеночным скоплением эритроцитов (рис. 1Б). Кроме этого, в вене отмечались признаки неспецифического воспалительного процесса, в виде инфильтрации сосудистых оболочек сегментоядерными нейтрофилами и лимфоцитами, что могло свидетельствовать о васкулите [9].

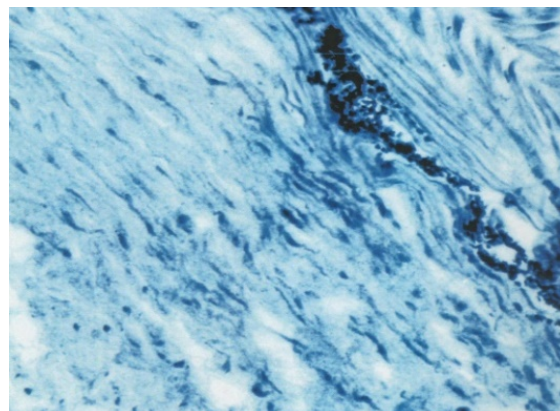
При гистохимическом исследовании стенки вены пуповины у женщин в основной группе, установлено увеличение интенсивности реакции на кислые гликозаминогликаны в субэндотелиальном слое, межмышечных прослойках соединительной ткани, цитоплазме фибробластов и в гладкомышечных клетках внутреннего слоя мышц. При этом наиболее выраженная реакция выявлялась в коллагеновых волокнах, расположенных тонкими разрыхленными пучками в субэндотелиальном слое и прилежащем Варгановом студне (рис. 2).

Множественное увеличение количества кислых гликозаминогликанов позволяет говорить о повреждении соединительной ткани, что приводит к нарушению пространственной организации коллагена, ответственного за формирование компонентов матрикса, а также ферментов, принимающих участие в процессах фибрилlogenеза. Кроме того, обнаруженные изменения в

содержании гликозаминогликанов вероятно явились следствием значительных повреждений тканевых структур в результате формирующегося окислительного стресса, который на фоне воспалительных реакций дестабилизировал репаративные процессы, трофическую и антиоксидантную функции в тканях венозного русла [3].

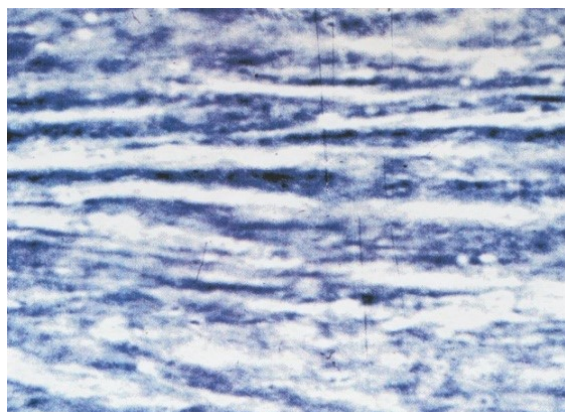


А



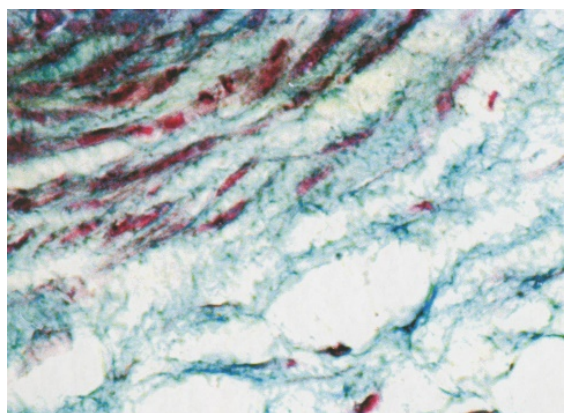
Б

Рис. 1. Вена пуповины. Обострение ЦМВИ в третьем триместре беременности. Окраска альциановым синим. А – стенка сосуда с признаками отека, разволокненности и дистрофическими изменениями в соединительной ткани коллагеновых и эластических волокон. Увеличение: 40×15 . Б – спадение просвета и истончение мышечной оболочки венозного сосуда с пристеночным скоплением эритроцитов. Увеличение: 40×15 .

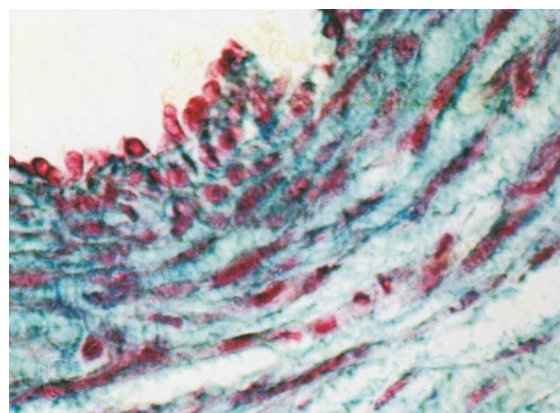


А

Рис. 2. Вена пуповины. Обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности. Окраска альциановым синим. Интенсивная реакция на кислые гликозаминогликаны в коллагеновых волокнах, расположенных тонкими разрыхленными пучками в субэндотелиальном слое и прилежащем Варгановом студне. Увеличение: 40×15 .



А



Б

Рис. 3. Вена пуповины. Обострение ЦМВИ в третьем триместре беременности. Окраска альциановым синим. А – нарушение извилистости волокон, происходит их раздвигание и появляются признаки атрофии, одновременно происходит уменьшение числа клеточных элементов в сосудистой стенке. Увеличение: 40×15 . Б – эндотелиальный монослой с признаками дегенеративно-деструктивных изменений в клетках. Увеличение: 40×15 .

В то же время имеется появление нейтрофилов и лимфоцитов в периваскулярной рыхлой соединительной ткани в сочетании с отеком и дезорганизацией волокнистых структур, что свидетельствует о развитии дисплазии тканевых компонентов сосудистой стенки вены. Подтверждением явилось увеличение продукции полиморфноядерными лейкоцитами эластазы, которая гидролизует компоненты соединительной ткани, коллагены III, VI и VIII генетических типов, протеогликаны, гистоны, основной белок миелина, вызывая деструкцию тканей и образование медиаторов воспаления [10, 11].

При оценке содержания в гомогенате вены пуповины полиморфноядерной лейкоцитарной эластазы у женщин с обострением ЦМВИ выявлено увеличение в 1,3 раза ее показателей ($19,20 \pm 1,0$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($14,70 \pm 0,8$ нг/мл; $p < 0,001$).

По всей вероятности это связано со значительным повышением активности проникновения в сосудистую стенку вены нейтрофилов и выбросом ими в окружающую среду оболочек вены ферментов, в частности, эластазы. Деструктивные процессы, происходящие в соединительной ткани субэндотелиального слоя и адвентиции в результате действия эластазы, характеризовались исчезновением резервной извилистости коллагеновых волокон, происходило их раздвигание с признаками атрофии и уменьшением числа клеточных элементов в сосудистой стенке [12, 13] (рис. 3А). На этом фоне, в эндотелиальном монослое венозных сосудов пуповины клетки в этих участках становятся дистрофически измененными и подвергаются разрушению и десквамации (рис. 3Б).

Кроме того, по мнению исследователей, повреждение сосудистой стенки пуповины может служить причиной поступления в амниотическую полость продуктов жизнедеятельности возбудителя и метаболитов из поврежденных вирусом тканей, способствуя развитию дистрофических и некротических изменений в амниоцитах, приводящих к их десквамации и появлению большого количества инфицированных клеток и

клеточных элементов в амниотической жидкости. Все это может приводить к серьезным осложнениям беременности, влияющим на состояние, как матери, так и плода [14]. Так, по результатам исследования представленных наблюдений следует предполагать развитие воспалительных процессов, вызывающих морфофункциональные нарушения не только сосудов пуповины, но и органов и систем плода, а также различных частей последа. Возможно также, что воспаление венозных сосудов пуповины в сочетании с цитотоксическим действием эластазы, накоплением гликозаминогликанов на фоне обострения ЦМВИ, является одним из ведущих звеньев в патогенезе эндотелиальной дисфункции, приводящей в последующем к нарушению циркуляции крови в сосудах и внутриутробной гипоксии плода.

Заключение

Обострение ЦМВИ в третьем триместре беременности вызывает развитие воспалительных процессов в соединительной ткани вены сосудов пуповины, что проявляется лейкоцитарной инфильтрацией стенки сосуда и отеком. В механизме развития регенеративно-деструктивных процессов в соединительной ткани вены пуповины лежит увеличение уровня эластазы и кислых гликозаминогликанов, что нарушает архитектуру сосудистой стенки и приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Указанные изменения создают предпосылки для нарушения локальной гемодинамики, уменьшения прочности сосудистой стенки, затруднения венозного тока крови и развития застойного полнокровия вены пуповины.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Щетко В.Н., Шлык И.Ф., Поспелова Д.Ю. Роль клеточно-межклеточных взаимоотношений в развитии интимальной гиперплазии внутренней грудной артерии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. 2017. Т.12, №3. С.70–72.
2. Князькова Л.Г., Могутнова Т.А., Зыков И.С., Сидельников С.Г., Ломиворотов В.В. Нейтрофильная эластаза и ее ингибиторы при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009. №1. С.43–47.
3. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях: монография / под ред. Н.С.Парамоновой. Гродно: ГрГМУ, 2017. 132 с.
4. Тахчиди Е.Х., Горбунова К.С. Применение сульфатированных гликозаминогликанов в офтальмологии // Вестник Оренбургского государственного университета. 2012. Т.12, №148. С.201–204.
5. Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани // Научно-практическая ревматология. 2000. Т.38, №2. С.46–55. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2000-1233>
6. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., Freeze H.H., Stanlen P., Bertozzi C.R., Hart G.W., Etzler M.E. Essentials of Glycobiology. New York: Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. 420 p.

7. Луценко М.Т. Микроскопическая и гистологическая техника. Благовещенск, 1976. 118 с.
8. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982. 304 с.
9. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. №1. С.58–61.
10. Cardoso W.V., Sekhon H.S., Hyde D.M., Thurlbeck W.M. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol.147, №4. P.975–981. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.975
11. Hautamaki R.D., Kobayashi D.K., Senior R.M., Shapiro S.D. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice // *Science*. 1997. Vol.277, №5334. P.2002–2004. doi: 10.1126/science.277.5334.2002
12. Щупакова А.Н., Окулич В.К., Беляева Л.Е., Прудникова А.Р. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический маркер развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Вестник ВГМУ. 2016. Т.15, №2. С.17–26.
13. Касимцев А.А., Никель В.В. Структурная организация паравасальной ткани внутриорганов кровеносных сосудов малого круга кровообращения // Успехи современного естествознания. 2009. №7. С.68–70.
14. Павлова Н.Г. Интраамниальная инфекция в патогенезе плацентарной недостаточности и задержки развития плода // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т.56, №S1. С.55–58.

REFERENCES

1. Todorov S.S., Sidorov R.V., Shchetko V.N., Shlyk I.F., Pospelova D.Yu. The role of cell-intercellular relations in the development of intimal hyperplasia in the internal thoracic artery. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im N.I. Pirogova*. 2017; 12(3):70–72 (in Russian).
2. Kniazkova L.G., Mogutnova T.A., Zykov I.S., Sidelnikov S.G., Lomivorotov V.V. Neutrophilic elastase and its inhibitors when performing myocardial revascularization under extracorporeal circulation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya (Circulation Pathology and Cardiac Surgery)* 2009; (1):43–47 (in Russian).
3. Paramonova N.S. editor. The state of the elastase-inhibitory system in children is normal and in certain pathological conditions. Grodno: GrGMU, 2017 (in Russian).
4. Takhchidi E.Kh., Gorbunova K.S. Applying sulfated glycosaminoglycans in ophthalmology. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta* 2012; 12(148):201–204 (in Russian).
5. Panasyuk A.F., Larionov E.V. Hondroitin sulfates and their role in metabolism of chondrocytes and intercellular matrix of cartilage tissue. *Rheumatology Science and Practice* 2000; 38(2):46–55 (in Russian).
6. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., Freeze H.H., Stanlen P., Bertozzi C.R., Hart G.W., Etzler M.E., editors. Essentials of Glycobiology. 2nd edition. New York: Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
7. Lutsenko M.T. Microscopic and histological technique. Blagoveshchensk; 1976 (in Russian).
8. Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. The basic of histology with histological technique. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).
9. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2015; (1):58–61 (in Russian).
10. Cardoso W.V., Sekhon H.S., Hyde D.M., Thurlbeck W.M. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147(4):975–981. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.975
11. Hautamaki R.D., Kobayashi D.K., Senior R.M., Shapiro S.D. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice // *Science* 1997; 277(5334):2002–2004. doi: 10.1126/science.277.5334.2002
12. Shchupakova A.N., Okulich V.K., Belyaeva L.E., Prudnikov A.R. Proteolytic activity of neutrophilic elastase as a prognostic factor of cardiovascular diseases development. *Vestnik VGMU* 2016; 15(2):17–26 (in Russian).
13. Kasimtshev A.A., Nikel' V.V. Structural organization of paravascular tissue of intraorgan blood vessels of the pulmonary circulation. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2009; (7):68–70 (in Russian).
14. Pavlova N.G. Intraamniar infection in the pathogenesis of placental insufficiency and fetal growth retardation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2007; 56(S1):55–58 (in Russian).

Информация об авторах:

Николай Николаевич Дорофиев, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория 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

Author information:

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dorofienkonn@mail.ru

Поступила 19.02.2020
Принята к печати 27.02.2020

Received February 19, 2020
Accepted February 27, 2020

УДК 612.35:616-053.31(-053.18)]578.825.12:616-056.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-92-96

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОГИБШИХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

И.А.Андриевская¹, И.Н.Гориков¹, Л.М.Сомова², Н.А.Ишутина¹, А.Н.Одиреев¹, И.В.Довжикова¹,
Н.Н.Дорофиев¹

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова», 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить функциональное состояние печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших доношенных новорожденных. **Материалы и методы.** Обследовано 59 новорожденных, погибших на 2-5 день жизни. У 25 из них (первая, контрольная группа) не отмечалась внутриутробная вирусная агрессия и инфекции, передающиеся половым путем, на фоне отсутствия негативного влияния среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии у их матерей в период гестации; у 18 (вторая группа, сравнения) не определялись маркеры врожденного инфицирования на фоне обострения цитомегаловирусной инфекции у их матерей во втором триместре беременности; у 16 (третья группа, основная) диагностирована внутриутробная цитомегаловирусная инфекция. Причиной смерти детей в первой группе являлись осложнения родового акта, интранатальная гипоксия, ателектаз и гиалиновые мембраны легких; во второй – внутриутробная, интранатальная и постнатальная гипоксия, а также ателектаз легких; в третьей группе – церебральная ишемия, вентрикуломегалия, псевдокисты сосудистого сплетения и субарахноидальные геморагии, локальная и генерализованная формы врожденной инфекции. В сыворотке крови из пупочной вены биохимическим методом определяли содержание общего белка, альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина, среднемолекулярных пептидов и активность лактатдегидрогеназы. **Результаты.** Установлено, что у новорожденных второй группы в сопоставлении с первой не выявлялись достоверные различия концентрации общего белка и альбуминов. В то же время в третьей группе наблюдалось падение содержания общего белка до $52,8 \pm 1,28$ г/л (в контроле $61,8 \pm 1,42$; $p < 0,05$) и альбуминов до $31,2 \pm 1,34$ г/л (в контроле $38,2 \pm 1,21$ г/л; $p < 0,05$) на фоне максимального роста общего билирубина до $40,0 \pm 2,05$ мкмоль/л (в контроле $26,5 \pm 2,18$ мкмоль/л; $p < 0,001$), непрямого билирубина до $37,9 \pm 2,04$ мкмоль/л (в контроле $24,6 \pm 2,17$ мкмоль/л; $p < 0,001$), прямого билирубина до $2,61 \pm 0,18$ мкмоль/л (в контроле $1,89 \pm 0,07$ мкмоль/л; $p < 0,001$), лактатдегидрогеназы до $267,6 \pm 12,41$ МЕ/л (в контроле $210,6 \pm 10,12$ МЕ/л, $p < 0,001$) и среднемолекулярных пептидов до $0,312 \pm 0,012$ ед. опт. пл. (в контроле $0,278 \pm 0,005$ ед. опт. пл.; $p < 0,001$). **Заключение.** Вышеуказанные биохимические изменения указывают, что в патогенезе нарушения белоксинтезирующей и пигментной функций печени у новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией важная роль отводится преобладанию анаэробных процессов и более выраженной эндотоксемии.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция, функция печени.

FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN DEAD FULL-TERM NEWBORNS

I.A.Andrievskaya¹, I.N.Gorikov¹, L.M.Somova², N.A.Ishutina¹, A.N.Odireev¹, I.V.Dovzhikova¹, N.N.Dorofienko¹

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория 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: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dncfpd@dcfpd.ru

Для цитирования:

Андриевская И.А., Гориков И.Н., Сомова Л.М., Ишутина Н.А., Одиреев А.Н., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н. Функциональное состояние печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших доношенных новорожденных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 92–96 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-92-96

For citation:

Andrievskaya I.A., Gorikov I.N., Somova L.M., Ishutina N.A., Odireev A.N., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Functional state of the liver in congenital cytomegalovirus infection in dead full-term newborns. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):92–96 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-92-96

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

²Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the functional state of the liver in congenital cytomegalovirus infection in dead full-term newborns. **Materials and methods.** 59 newborns who died on the 2-5 day of life were examined. 25 of them (the first, control group) did not have intrauterine viral aggression and sexually transmitted infections against the background of the absence of a negative impact of moderate and severe somatic and obstetric pathology in their mothers during gestation; in 18 (second group, comparison), markers of congenital infection were not determined against the background of an exacerbation of cytomegalovirus infection in their mothers in the second trimester of pregnancy; 16 (the third group, the main group) were diagnosed with intrauterine cytomegalovirus infection. The cause of death of children in the first group was complications of childbirth, intrapartum hypoxia, atelectasis and hyaline membrane lung; in the second one there were utero, intrapartum and postnatal hypoxia, and atelectasis of the lungs; in the third group there was cerebral ischemia, ventriculomegaly, choroid plexus pseudocyst and subarachnoid hemorrhage, local and generalized forms of congenital infection. The content of total protein, albumins, total, indirect, and direct bilirubin, medium-molecular peptides, and lactate dehydrogenase activity were determined in blood serum from the umbilical vein using a biochemical method. **Results.** It was found out that the second group of newborns in comparison with the first group did not show significant differences in the concentration of total protein and albumins. At the same time, in the third group, there was a drop in the total protein content to 52.8 ± 1.28 g/L (in control it was 61.8 ± 1.42 g/L; $p < 0.05$) and albumins to 31.2 ± 1.34 g/L (in control it was 38.2 ± 1.21 g/L; $p < 0.05$) against the background of the maximum increase in total bilirubin to 40.0 ± 2.05 mmol/L (in control it was 26.5 ± 2.18 mmol/L; $p < 0.001$), indirect bilirubin to 37.9 ± 2.04 mmol/L (in control it was 24.6 ± 2.17 mmol/L; $p < 0.001$), direct bilirubin to 2.61 ± 0.18 mmol/L (in control it was 1.89 ± 0.07 mmol/L; $p < 0.001$), lactate dehydrogenase to 267.6 ± 12.41 IU/L (in control it was 210.6 ± 10.12 IU/L, $p < 0.001$) and medium-molecular peptides to 0.312 ± 0.012 units of optical density (in control it was 0.278 ± 0.005 units of optical density; $p < 0.001$). **Conclusion.** The above-mentioned biochemical changes indicate that the predominance of anaerobic processes and more pronounced endotoxemia play an important role in the pathogenesis of disturbances of the liver's protein synthesis and pigment functions in newborns with intrauterine cytomegalovirus infection.

Key words: full-term newborns, congenital cytomegalovirus infection, liver function.

Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у беременных часто сопровождается подавлением синтеза белка и альбуминов, а также изменением пигментного обмена у их новорожденных [1]. Нарушение этих функций печени может снижать выработку антител, оказывать мембранодестабилизирующий и нейротоксический эффекты [2]. Однако до настоящего времени не дается оценка функции гепатобилиарной системы у погибших детей перинатального возраста с антенатальным анамнезом, неотягощенным и отягощенным внутриутробной ЦМВИ.

Цель работы – оценить функциональное состояние печени при врожденной ЦМВИ у погибших доношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования

С помощью биохимических методов исследовали функциональное состояние гепатобилиарной системы у 59 доношенных новорожденных, погибших на 2-5 день жизни. Среди обследованных были выделены три группы. Первую группу (контрольную) составили 25 новорожденных от матерей, не имеющих в период беременности заболеваний, обусловленных респираторными вирусами и инфекциями, передающимися половым путем, среднетяжелой соматической и акушерской патологии. Причиной их смерти являлись внутриутробная, интранатальная и постнатальная гипоксия, ателектаз и гиалиновые мембраны легких. Во вторую группу вошли 18 новорожденных без призна-

ков антенатальной вирусной агрессии, матери которых перенесли обострение ЦМВИ во втором триместре беременности. Их смерть наступила на фоне ante-интра- и постнатальной гипоксии, а также ателектаза легких. Третья группа была представлена 16 новорожденными с врожденной ЦМВИ, которая проявлялась гипертензионно-гидроцефальным синдромом, моноцитозом, везикулезом, пневмонией, гепатитом, менингоэнцефалитом.

Внутриутробное инфицирование диагностировали с применением серологических и морфологических методов. С помощью иммуноферментного анализа выявляли антитела IgM к ЦМВ, четырехкратный рост титра антител IgG к ЦМВ в парах мать-дитя. Выделяли ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях (кровь пуповины, носоглоточный аспират, цереброспинальная жидкость, моча) и в морфологическом материале (плацента, головной мозг, легкие, печень). При патоморфологическом исследовании регистрировали маркеры вирусного поражения и воспаления кровеносных сосудов пуповины, ворсинчатого хориона плаценты и амниотических оболочек.

При рождении у детей в сыворотке пуповинной крови определяли содержание общего белка (г/л), альбуминов (г/л), общего билирубина (мкмоль/л), прямого и прямого билирубина (мкмоль/л), активность лактатдегидрогеназы (МЕ/л) с помощью стандартных наборов на анализаторе фирмы Beckman Coulter, Inc (США). В плазме крови исследовалась концентрация

среднемолекулярных пептидов (ед. опт. пл.) на спектрофотометре СФ-16 при длине волны 280 нм (E280).

Обследование новорожденных осуществлялось с согласия их матерей в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

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 критерия (t) Стьюдента. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

У погибших доношенных новорожденных второй группы по сравнению с первой не обнаруживались достоверные изменения уровня общего белка и альбуминов (табл.). Напротив, в третьей группе в сопоставлении с первой и со второй группами отмечались более низкие показатели общего белка и уровня альбуминов. Это указывало на угнетение их синтеза в гепатоцитах в результате повреждения клеток при прямом контакте с вирусом, а также с токсическими продуктами его метаболизма [1].

Таблица

Изменение белоксинтезирующей и пигментной функций печени у погибших доношенных новорожденных в исследуемых группах

Биохимические показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Общий белок, г/л	61,8±1,42	59,8±1,53 $p_1 > 0,05$	52,8±1,32 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
Альбумины, г/л	38,2±1,21	36,2±1,41 $p_1 > 0,05$	31,2±1,34 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	26,5±2,18	33,6±1,85 $p_1 < 0,05$	40,0±2,05 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	24,6±2,17	27,4±1,82 $p_1 < 0,05$	37,9±2,04 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,89±0,07	1,92±0,15 $p_1 > 0,05$	2,61±0,18 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	210,6±10,12	220,4±11,34 $p_1 > 0,05$	267,6±12,41 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$
Средние молекулярные пептида, ед. опт. пл.	0,278±0,005	0,287±0,011 $p_1 < 0,05$	0,312±0,012 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$

Примечание: p_1 – уровень значимости различий по сравнению с 1 группой; p_2 – то же по сравнению со 2 группой.

Во второй группе показатели общего, непрямого и прямого билирубина были более высокими по сравнению с первой группой. В то же время максимально высокие значения общего, непрямого и прямого билирубина регистрировались у новорожденных третьей группы в сопоставлении с первой (табл.). В развитии гипербилирубинемии у новорожденных важная роль отводится снижению поступления непрямого билирубина через мембрану гепатоцитов, падению активности глюкоронилтрансферазы и уридиндифосфоглюкозодегидрогеназы, более низкой способностью цитолеммы гепатоцитов к выведению билирубина [3].

У новорожденных второй и первой групп не выявлялись различия в активности лактатдегидрогеназы.

Однако у погибших в третьей группе обнаруживалась её более высокая активность в результате преобладания анаэробных реакций [4].

Вторая группа отличалась от первой более высоким содержанием среднемолекулярных пептидов. В то же время их максимально высокая концентрация отмечалась у новорожденных третьей группы в сопоставлении с детьми второй группы (табл.). Рост уровня эндотоксемии способствует нарушению гемодинамических реакций, развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повышению адгезивных свойств тромбоцитов и активации комплемента. Одним из ключевых свойств эндотоксинов является стимуляция выработки фактора-некроза

опухоли-α, который запускает процесс активации эндотелиоцитов кровеносных сосудов, повышает сосудисто-тканевую проницаемость, функциональную активность макрофагов и адгезивные свойства лейкоцитов [5]. Таким образом, у погибших доношенных новорожденных с внутриутробной ЦМВИ регистрируется более выраженное нарушение белоксинтезирующей и пигментной функции печени.

Выводы

1. У погибших в раннем неонатальном возрасте новорожденных с врожденной ЦМВИ в отличие от детей аналогичного возраста, матери которых не имели инфекционных осложнений во втором триместре гестации, в сыворотке пуповинной крови определяется более низкое содержание общего белка и альбуминов. Данные биохимические показатели указывают на подавление белоксинтезирующей функции гепатобилиарной системы в результате прямого и опосредованного влияния антенатальной вирусной инфекции.

2. Новорожденные с врожденной ЦМВИ, погибшие на 2-5 день жизни, в отличие от детей с антенатальным анамнезом, не отягощенным инфекционными заболе-

ваниями и тяжелой акушерской патологией у их матерей в период беременности, имеют более высокий уровень общего, непрямого и прямого билирубина, увеличение концентрации которых происходит в результате более выраженного гепатотропного влияния возбудителя.

3. В патогенезе нарушения белоксинтезирующей и пигментной функций печени у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ в отличие от детей, матери которых перенесли обострение ЦМВИ во втором триместре беременности, не осложненной внутриутробным инфицированием, важная роль отводится преобладанию анаэробных процессов и развитию эндотоксемии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Ишутина Н.А. Состояние белоксинтезирующей и пигментной функции печени у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017. №2. С.15–18.
2. Попова А.С., Крупичкая Л.И., Дубровская В.П., Горностаева А.Б. Состояние функции печени у новорожденных с различными синдромами, развивающимися в раннем постнатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №4. С.28–30.
3. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: в 2-х т. Т.2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 736 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 860 с.
5. Орджоникидзе Н.В., Ушнитская Е.К. Диагностика внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. 2008. №5. С.12–14.

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Ishutina N.A. The state of protein-synthesizing and pigmentary function of liver in newborns born from mothers with citomegalovirus infection. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2017; 149(2):15–18 (in Russian).
2. Popova A.S., Krupichkaya L.I., Dubrovskaya V.P., Gornostayeva A.B. The state of the function of the liver in the neonate with various syndromes developing in the early postnatal period. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2009; 8(4):28–30 (in Russian).
3. Shabalov N.P. Neonatology. 6th edition. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
4. Sherlock S.H., Dooley J.S. Diseases of the liver and biliary system. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 1999 (in Russian).
5. Ordzhonikidze N.V., Ushnitskaya E.K. Diagnosis of intrauterine infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2008; (5):12–14 (in Russian).

Информация об авторах:

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:

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

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория 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: dcfpd@dcfpd.ru

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dncfpd@dncfpd.ru

Лариса Михайловна Сомова, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория клеточной биологии и гистопатологии, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова; e-mail: l_somova@mail.ru

Larisa M. Somova, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Cell Biology and Histopathology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: l_somova@mail.ru

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория 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

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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

Андрей Николаевич Одирев, д-р мед. наук, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulletin.fpd@mail.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulletin.fpd@mail.ru

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория 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

Inna V. Dovzhikova, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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

Николай Николаевич Дорофиев, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория 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

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dorofienkon@mail.ru

Поступила 10.02.2020
Принята к печати 27.02.2020

Received February 10, 2020
Accepted February 27, 2020

УДК (616.36:612.234)615.322:582]577.125.3:616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-97-103

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОАДАПТОГЕНОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ

Н.В.Симонова, В.А.Доровских, Р.А.Анохина, М.А.Штарберг, Б.В.Колесов, Я.Е.Губерштро, А.М.Дамчат

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 снижения токсического повреждения печени четыреххлористым углеродом введением природных антиоксидантов представляет интерес, поскольку поиск антиоксидантных средств с гепатопротекторной активностью является актуальным направлением исследований в экспериментальной фармакологии. **Цель.** Исследовать в эксперименте возможность коррекции свободнорадикального окисления липидов мембран организма крыс пероральным введением фитоадаптогенов. **Материалы и методы.** Животные были разделены на 5 групп, в каждой по 10 крыс: интактные животные (1), которые содержались в стандартных условиях вивария; контрольная группа (2), где животным в течение 3 дней ежедневно подкожно вводили четыреххлористый углерод; подопытные группы (3, 4, 5), где животным перед введением четыреххлористого углерода ежедневно перорально вводили, соответственно, настойки женьшеня, лимонника, аралии в дозе 1 мл/кг. **Результаты.** Установлено, что введение четыреххлористого углерода в течение 3 дней способствует повышению в крови и печени животных содержания гидроперекисей липидов, соответственно, на 23 и 43%, диеновых конъюгатов – на 22 и 39%, малонового диальдегида – на 55 и 79% на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы. Введение крысам фитоадаптогенов в условиях окислительного стресса способствует снижению в плазме крови гидроперекисей липидов на 13-18%, диеновых конъюгатов – на 13-18%, малонового диальдегида – на 19-29% по сравнению с крысами контрольной группы, в печени, соответственно, на 17-25, 17-24 и 32-39%. При анализе влияния фитоадаптогенов на активность компонентов антиоксидантной системы было установлено, что содержание церулоплазмина в крови животных было выше аналогичного показателя у крыс контрольной группы на 26-41%, витамина Е – на 4-23%, в печени, соответственно, на 32-74 и 47-57%. **Заключение.** Таким образом, использование указанных фитоадаптогенов в условиях введения четыреххлористого углерода в организм экспериментальных животных приводит к стабилизации процессов перекисидации на фоне повышения активности основных компонентов антиоксидантной системы.

Ключевые слова: фитоадаптогены, четыреххлористый углерод, перекисное окисление липидов биологических мембран, продукты перекисидации (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), антиоксидантная система.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF PHYTOADAPTOGENS IN TOXIC LIVER DAMAGE BY CARBON TETRACHLORIDE

N.V.Simonova, V.A.Dorovskikh, R.A.Anokhina, M.A.Shtarberg, B.V.Kolesov, Ya.E.Gubershtro, A.M.Damchat

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

SUMMARY. Introduction. The study of the possibility of reducing toxic damage to the liver by carbon tetrachloride by the introduction of natural antioxidants is of interest, since the search for antioxidant agents with hepatoprotective ac-

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., Колесов Б.В., Губерштро Я.Е., Дамчат А.М. Сравнительная эффективность фитоадаптогенов при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.97-103 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-97-103

For citation:

Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Anokhina R.A., Shtarberg M.A., Kolesov B.V., Gubershtro Ya.E., Damchat A.M. Comparative effectiveness of phytoadaptogens in toxic liver damage by carbon tetrachloride. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):97–103 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-97-103

tivity is an important area of research in experimental pharmacology. **Aim.** To study the possibility to correct free radical lipid oxidation of rats' organism membranes with the introduction of the phytoadaptogens. **Materials and methods.** The animals were divided into 5 groups and each of them had 10 rats: intact animals (1) which were held in standard conditions of vivarium; the control group (2) in which rats were given carbon tetrachloride during 3 days daily; the experimental groups (3, 4, 5) in which before the introduction of carbon tetrachloride animals had a daily oral intake of the tincture ginseng, of the tincture schizandra, of the tincture aralia in a dose of 1 ml/kg. **Results.** It was found out that in the blood and in the liver of experimental animals the introduction of carbon tetrachloride during 3 days contributes to the increase of lipid hydroperoxides level (by 23 and 43%, respectively), of diene conjugate (by 22 and 39%), and of malonic dialdehyde (by 55 and 79%) against the decrease of antioxidant system activity in the blood of intact animals. The introduction of the phytoadaptogens to rats in the conditions of oxidative stress contributes to the decrease in the blood of lipid hydroperoxides by 13-18%, of diene conjugates by 13-18%, malonic dialdehyde by 19-29% in comparison with the rats of the control group, in the liver by 17-25, 17-24 and 32-39%, respectively. While analyzing the effect of the phytoadaptogens on the activity of the components of antioxidant system it was shown that the level of ceruloplasmin in the blood of animals was higher by 26-41%, of vitamin E by 4-23% in comparison with the same parameters of the rats of the control group, in the liver by 32-74 and 47-57%, respectively. **Conclusion.** So, the application of the mentioned phytoadaptogens in the conditions of introduction of carbon tetrachloride in the organism of animals under experiment leads to the stabilization of the processes of peroxidation against the increase of antioxidant system activity.

Key words: phytoadaptogens, carbon tetrachloride, biological membranes lipid peroxidation, products of peroxidation (lipid hydroperoxides, diene conjugates, malonic dialdehyde), antioxidant system.

Лекарственное растительное сырье, разрешенное к продаже в аптеках, регламентируется фармакопейными статьями предприятия, а производящие сырье растения называются только официальными. Эти растения служат источником сырья, которое разрешено Министерством здравоохранения Российской Федерации для получения в условиях фармацевтического производства настоек, экстрактов, субстанций биологически активных веществ и индивидуальных природных соединений [1]. К числу таких официальных лекарственных растений, произрастающих на Дальнем Востоке России, разрешенных для использования и включенных в фармакопеи XI и XIII выпусков, а также в Государственный реестр лекарственных средств, относятся Аралия маньчжурская (*Aralia elata* (Miq.) Seem.), Женьшень настоящий (*Panax ginseng* C.A. Mey), Лимонник китайский (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.) [2]. Известно, что данные лекарственные растения и препараты на их основе обладают достаточно большим спектром фармакологических эффектов: адаптогенным, антистрессорным, актопротекторным, антиоксидантным, антигипоксантным, иммуномодулирующим и др., что неоднократно подтверждалось результатами доклинических и клинических исследований [3–8]. Кроме того, в работах ученых была продемонстрирована антигепатотоксическая активность женьшеня и лимонника [9]. Учитывая, что современные условия окружающей среды, погрешности и несбалансированность питания, нерациональный прием лекарственных препаратов предполагают дополнительную нагрузку на печень и повышают вероятность развития патологических процессов и формирования повреждений данного органа, изучение гепатопротекторной активности лекарственных растений Дальнего Востока в сравнительном аспекте, на наш взгляд, представляет интерес.

Цель исследования – изучение сравнительной эффективности фитоадаптогенов при токсическом по-

вреждении печени крыс четыреххлористым углеродом.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом фармакологии Амурской государственной медицинской академии. Эксперимент проводили на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г в течение 7 дней.

Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». При завершении научных исследований выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно приложению №4 к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления животного)»). Исследование одобрено Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

Животные были разделены на 5 групп, в каждой по 10 крыс: 1 группа – интактные крысы, которые содержались в стандартных условиях вивария; 2 группа – контрольная, в которой животным в течение трех дней ежедневно подкожно вводили 50% масляный раствор четыреххлористого углерода (CCl₄) в дозе 2 мл/кг; 3 группа – подопытная, где животным перед подкожным

введением 50% масляного раствора четыреххлористого углерода в дозе 2 мл/кг (введение тетрахлорметана осуществляли в течение трех дней) ежедневно в течение 7 дней перорально вводили настойку женьшеня в дозе 1 мл/кг; 4 группа – подопытная, где животным перед подкожным введением 50% масляного раствора четыреххлористого углерода в дозе 2 мл/кг (введение тетрахлорметана осуществляли в течение трех дней) ежедневно в течение 7 дней перорально вводили настойку лимонника в дозе 1 мл/кг; 5 группа – подопытная, где животным перед подкожным введением 50% масляного раствора четыреххлористого углерода в дозе 2 мл/кг (введение тетрахлорметана осуществляли в течение трех дней) ежедневно в течение 7 дней перорально вводили настойку аралии в дозе 1 мл/кг. Забой животных путем декапитации производили на 8-е сутки. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали, исследуя содержание в крови и печени животных гидроперекисей липидов (ГП), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмينا, витамина Е, каталазы по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [10–12].

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

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали (табл. 1, 2), что введение тетрахлорметана крысам сопровождается активацией процессов ПОЛ и накоплением продуктов перекисидации в крови и печени контрольных животных: увеличением содержания ГП – на 23% (кровь) и 43% (печень) в сравнении с аналогичным показателем в группе интактных крыс; ДК – на 22% (кровь) и 39% (печень); МДА – на 55% (кровь) и 79% (печень), что в очередной раз подтверждает гепатотоксичность четыреххлористого углерода (CCl_4) и возможность использования данной модели токсического стресса в экспериментальной фармакологии [12–16].

В свою очередь, введение фитоадаптогенов на фоне применения CCl_4 сопровождалось снижением содержания продуктов радикального характера в сравнении с показателями в контрольной группе. На фоне применения настойки женьшеня концентрация первичных продуктов перекисидации (ГП и ДК) уменьшилась на 13% (кровь) и 17% (печень), МДА – на 19% (кровь) и 32% (печень), однако важно отметить, что только по последнему параметру различия показателей были достоверны. На фоне введения настойки лимонника содержание ГП и ДК достоверно снизилось на 16% (кровь) и 23% (печень), уровень вторичного продукта перекисидации МДА – на 26 и 41%, соответственно ($p < 0,05$). Использование настойки аралии в экспери-

менте способствовало достоверному уменьшению ГП на 18% (кровь) и 25% (печень), ДК – на 18 и 24%, МДА – на 29 и 39%, соответственно.

Активация процессов ПОЛ при введении четыреххлористого углерода сопровождается напряжением АОС (табл. 3, 4): содержание церулоплазмينا в крови и печени контрольных крыс в сравнении с интактными животными достоверно снизилось на 28% (кровь) и 48% (печень), витамина Е – на 19% (кровь) и 42% (печень), активность каталазы крови – на 26%. Использование фитоадаптогенов для коррекции процессов липоперекисидации, индуцированных введением тетрахлорметана, способствовало повышению активности АОС в крови и печени подопытных животных: на фоне введения настойки женьшеня содержание церулоплазмينا выросло на 26% (кровь) и 32% (печень) по сравнению с аналогичным показателем в группе контрольных крыс; на фоне введения настойки лимонника – на 35 и 65%, соответственно; на фоне введения настойки аралии – на 41 и 74%, соответственно. Уровень витамина Е при использовании настойки женьшеня увеличился на 4% (кровь) и 47% (печень), при использовании настойки лимонника – на 23 и 52%, при использовании настойки аралии – на 21 и 57%, соответственно, относительно контрольных животных. Исследование активности каталазы крови позволило констатировать достоверное повышение данного параметра относительно аналогичного у контрольных крыс на 20% (настойка женьшеня), 24% (настойка лимонника), 21% (настойка аралии).

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают способность фитоадаптогенов приводить к нормализации системы ПОЛ/АОС, причем более выраженный антиоксидантный эффект исследуемых препаратов был зарегистрирован в ткани печени при введении гепатотоксина, что вполне обосновано, поскольку в эксперименте использовали фитопрепараты фармакологической группы Адаптогены. Известно, что амплитуда и направленность модификаций под действием адаптогенов зависят от функционального исходного состояния тканей, а ее конечный результат выражается в оптимизации параметров их функционирования [2]. Чем более глубоки метаболические сдвиги в организме (оргane или ткани), тем более высокую эффективность проявляют данные лекарственные средства. Поскольку в условиях использования тетрахлорметана изменения в системе ПОЛ/АОС более выражены в ткани печени, вполне оправданы результаты наибольшего стабилизирующего влияния фитоадаптогенов на процессы липоперекисидации в данном органе. В свою очередь, гепатопротекторный механизм действия исследуемых лекарственных растений обусловлен наличием в химическом составе флавоноидов и определяется стимуляцией активности РНК-полимеразы и рибосомального синтеза белка в гепатоцитах [5]. Использование лекарственных растений с высоким содержанием флаво-

ноидов способствует ингибированию процессов ПОЛ, оказывая стабилизирующее влияние на биологические мембраны и обладая гепатозащитным действием, препятствует развитию дистрофии, некрозу гепатоцитов, гиперферментемии и холестазу [9]. Кроме того доказано, что гепатопротекторной активностью обладает класс биологически активных веществ Сапонины, причем более высокое содержание сапонинов зарегистри-

ровано в настойке аралии (сумма сапонинов составляет $9,15 \pm 0,06\%$ в пересчете на олеаноловую кислоту), которой уступают по данному показателю настойка лимонника ($7,56 \pm 0,15\%$) и настойка женьшеня ($6,11 \pm 0,27\%$) [3], что коррелирует с полученными нами экспериментальными данными на модели токсического повреждения печени четыреххлористым углеродом.

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	ГП, нмоль/мл	ДК, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл
Интактные крысы (1)	$28,6 \pm 1,2$	$38,0 \pm 2,0$	$4,0 \pm 0,2$
Введение CCl_4 – контроль (2)	$35,2 \pm 1,3^*$	$46,5 \pm 2,2^*$	$6,2 \pm 0,3^*$
Введение CCl_4 и настойки женьшеня (3)	$30,8 \pm 1,2$	$40,4 \pm 2,5$	$5,0 \pm 0,3^{**}$
Введение CCl_4 и настойки лимонника (4)	$29,4 \pm 1,1^{**}$	$39,0 \pm 2,1$	$4,6 \pm 0,3^{**}$
Введение CCl_4 и настойки аралии (5)	$28,8 \pm 1,0^{**}$	$38,2 \pm 2,0^{**}$	$4,4 \pm 0,2^{**}$

Примечание: здесь и далее * – достоверность различия показателей по сравнению с группой интактных животных ($p < 0,05$); ** – достоверность различия показателей по сравнению с группой животных, которым вводили тетрахлорметан ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ в ткани печени экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	ГП, нмоль/г	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г
Интактные крысы (1)	$72,5 \pm 4,2$	$130,8 \pm 8,0$	$7,8 \pm 0,5$
Введение CCl_4 – контроль (2)	$104,0 \pm 6,3^*$	$182,4 \pm 10,5^*$	$14,0 \pm 1,1^*$
Введение CCl_4 и настойки женьшеня (3)	$86,2 \pm 4,8$	$151,2 \pm 9,6$	$9,5 \pm 1,0^{**}$
Введение CCl_4 и настойки лимонника (4)	$80,1 \pm 4,0^{**}$	$140,5 \pm 8,5^{**}$	$8,2 \pm 0,6^{**}$
Введение CCl_4 и настойки аралии (5)	$78,5 \pm 4,1^{**}$	$138,9 \pm 8,6^{**}$	$8,5 \pm 0,6^{**}$

Таблица 3

Содержание компонентов АОС в плазме крови экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	Церулоплазмин, мкг/мл	Витамин Е, мкг/мл	Каталаза, ммоль H_2O_2 $г^{-1}c^{-1}$
Интактные крысы (1)	$22,5 \pm 1,3$	$42,8 \pm 2,3$	$110,5 \pm 5,2$
Введение CCl_4 – контроль (2)	$16,3 \pm 1,0^*$	$34,5 \pm 2,0^*$	$88,0 \pm 4,6^*$
Введение CCl_4 и настойки женьшеня (3)	$20,5 \pm 1,3$	$36,0 \pm 2,4$	$105,8 \pm 4,2^{**}$
Введение CCl_4 и настойки лимонника (4)	$22,0 \pm 1,2^{**}$	$42,5 \pm 2,0^{**}$	$109,0 \pm 4,0^{**}$
Введение CCl_4 и настойки аралии (5)	$23,0 \pm 1,3^{**}$	$41,9 \pm 1,7^{**}$	$106,9 \pm 4,0^{**}$

Таблица 4

Содержание компонентов АОС в ткани печени экспериментальных животных (M±m)

Группы животных	Церулоплазмин, мкг/г	Витамин Е, мкг/г
Интактные крысы (1)	$26,5 \pm 1,4$	$52,4 \pm 3,0$
Введение CCl_4 – контроль (2)	$13,8 \pm 1,0^*$	$30,5 \pm 2,0^*$
Введение CCl_4 и настойки женьшеня (3)	$18,2 \pm 1,5$	$44,8 \pm 2,8^{**}$
Введение CCl_4 и настойки лимонника (4)	$22,8 \pm 1,5^{**}$	$46,5 \pm 3,0^{**}$
Введение CCl_4 и настойки аралии (5)	$24,0 \pm 1,8^{**}$	$48,0 \pm 3,2^{**}$

В целом, экспериментально подтверждена возможность использования фитоадаптогенов для коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением гепатотоксических веществ.

Выводы

1. Введение четыреххлористого углерода лабораторным животным сопровождается повышением содержания продуктов ПОЛ и снижением уровня

основных компонентов АОС в крови и печени крыс.

2. Установлена возможность коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением тетрахлорметана, применением фитоадаптогенов, основанная на снижении уровня первичных и вторичного продуктов ПОЛ в крови и печени животных на фоне повышения содержания церулоплазмينا, витамина Е и активности каталазы. Степень выраженности анти-

оксидантного эффекта у исследуемых лекарственных средств в условиях токсического повреждения печени четыреххлористым углеродом с учетом достоверности и отклонений показателей от контроля эквивалентна следующей последовательности: настойка аралии (более выраженный эффект) > настойка лимонника > настойка женьшеня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горовой П.Г., Балышев М.Е. Возможности и перспективы использования лекарственных растений Российской Федерации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. №3. С.5–14. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.5-14>
2. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением: дис. ... д-ра биол. наук. Благовещенск, 2012. 46 с.
3. Доровских В.А., Симонова Н.В., Коршунова Н.В. Адаптогены в регуляции холодового стресса. Saarbrücken, 2013. 266 с.
4. Доровских В.А., Симонова Н.В., Симонова И.В., Володин Н.Н. Неспецифическая профилактика респираторных заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии. 2015. №4. С.20–25.
5. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б., Проценко А.Е. Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск: СО РАМН, 2003. 328 с.
6. Лашин А.П., Симонова Н.В., Симонова Н.П. Адаптогены в профилактике диспепсии у новорожденных телят // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2013. №8. С.28–32.
7. Лашин А.П., Симонова Н.В., Симонова Н.П. Фитокоррекция окислительного стресса у телят // Ветеринария. 2017. №2. С.46–48.
8. Симонова И.В., Доровских В.А., Симонова Н.В. Фитопрепараты в профилактике заболеваний органов дыхания у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. №55. С.54–58.
9. Аюшиева С.Ц. Основные группы гепатопротекторных препаратов // Сибирское медицинское обозрение. 2006. Т.41, №4. С.16–21.
10. Доровских В.А., Симонова Н.В., Переверзев Д.И., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т.80, №4. С.18–22. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-4-18-22
11. Переверзев Д.И., Доровских В.А., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т.9, №5. С.42–45. doi: 10.17116/kardio20169542-45
12. Симонова Н.В., Доровских В.А., Бондаренко Д.А., Носаль Л.А., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность ремаксолола и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т.81, №7. С.29–33. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33
13. Кушнерова Н.Ф., Федорев С.А., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г., Кулеш Н.И., Мищенко Н.П., Веселова М.В., Момот Т.В. Гепатопротекторные свойства изофлавоноидов из корней *Maackia amurensis* при экспериментальном поражении печени четыреххлористым углеродом // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т.77, №2. С.26–30.
14. Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А., Юртаева Е.Ю., Володина И.В., Колесов Б.В. Сравнительная эффективность синтетического и природного антиоксидантов при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.67. С.64–69. doi: 10.12737/article_5a9f269bb59ec6.60222914
15. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Момот Т.В. Гепатопротекторная активность экстракта из ягод жимолости при интоксикации четыреххлористым углеродом у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т.77, №10. С.26–30.
16. Li J.Y., Cao H.Y., Liu P., Cheng G.H., Sun M.Y. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review // Biomed. Res. Int. 2014: 872139. doi: 10.1155/2014/872139

REFERENCES

1. Gorovoy P.G., Balyshev M.E. Possibilities and prospect applications of medicinal plants in Russian Far East. *Pacific Medical Journal* 2017; (3):5–14 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.5-14>
2. Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of lipid peroxidation of membranes induced by ultraviolet irradiation: PhD (DSc) thesis (Biol.). Blagoveshchensk; 2012 (in Russian).

3. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Korshunova N.V. Adaptogens in the regulation of cold stress. Saabrukken; 2013 (in Russian).
4. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Simonova I.V., Volodin N.N. Non-specific prophylaxis of respiratory diseases in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2015; 4:20–25 (in Russian).
5. Zenkov N.K., Kandalintseva N.V., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B., Prosenko A.E. Phenolic Bioantioxidant. Novosibirsk: SB RAMS; 2003 (in Russian).
6. Lashin A.P., Simonova N.V., Simonova N.P. Adaptogens in the prevention of dyspepsia in newborn calves. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* 2013; 8:28–32 (in Russian).
7. Lashin A.P., Simonova N.V., Simonova N.P. Phytocorrection of oxidation stress of calves. *Veterinariya* 2017; 2:24–26 (in Russian).
8. Simonova I.V., Dorovskikh V.A., Simonova N.V. Phytopreparations in prophylaxis of respiratory diseases in children. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; (55):54–58 (in Russian).
9. Ayushieva S.Ts. The basic groups of hepatoprotectors. *Sibirskoye medicinskoye obozreniye* 2006; 41(4):16–21 (in Russian).
10. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Pereverzev D.I., Shtarberg M.A. Comparative effectiveness of cytoflavin and its constituent components in experimental oxidative stress. *Eksp. Klin. Farm.* 2017; 4:18–22 (in Russian). doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-4-18-22
11. Pereverzev D.I., Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Shtarberg M.A. Effectiveness of Cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2016; 5:42–45 (in Russian). doi: 10.17116/kardio20169542-45
12. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Bondarenko D.A., Nosal' L.A., Shtarberg M.A. Comparative effectiveness of remaxol and reamberin for carbon tetrachloride-induced hepatic injury treatment in experiment. *Eksp. Klin. Farm.* 2018; 7:29–33 (in Russian). doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33
13. Kushnerova N.F., Fedoreev S.A., Fomenko S.E., Sprygin V.G., Kulesh N.I., Mishchenko N.P., Veselova M.V., Momot T.V. Hepatoprotective properties of isoflavonoids from roots of *Maackia amurensis* on experimental carbon tetrachloride-induced hepatic damage. *Eksp. Klin. Farm.* 2014; 77(2):26–30 (in Russian).
14. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A., Yurtaeva E.Yu., Volodina I.V., Kolesov B.V. Comparative effectiveness of synthetic and natural antioxidants in toxic liver damage by carbon tetrachloride. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (67):64–69 (in Russian). doi: 10.12737/article_5a9f269bb59ec6.60222914
15. Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Sprygin V.G., Momot T.V. Hepatoprotective activity of honeysuckle fruit extract in carbon tetrachloride intoxicated rats. *Eksp. Klin. Farm.* 2014; 77(10):26–30 (in Russian).
16. Li J.Y., Cao H.Y., Liu P., Cheng G.H., Sun M.Y. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. *Biomed. Res. Int.* 2014; id 872139. doi: 10.1155/2014/872139

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

Раиса Афанасьевна Анохина, канд. мед. наук, старший преподаватель, кафедра 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

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

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

Богдан Владимирович Колесов, студент 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Bogdan V. Kolesov, 6th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Яна Евгеньевна Губерштро, студентка 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Yana E. Gubershtro, 6th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Айслана Мергеновна Дамчат, студентка 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Aislana M. Damchat, 6th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

*Поступила 11.12.2019
Принята к печати 10.01.2020*

*Received December 11, 2019
Accepted January 10, 2020*

УДК (616.248+616.24-008.811.6-036.12)616-001.19:611-018.61).7(.001.5)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-104-114

МЕХАНИЧЕСКИЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ СИНДРОМОМ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Ю.Афанасьева, Д.Е.Наумов

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

РЕЗЮМЕ. В настоящем обзоре обобщены и проанализированы результаты современных экспериментальных исследований, указывающих на участие механического стресса, как независимого ключевого фактора, в формировании ремоделирования дыхательных путей у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, в частности бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Механизмы, модулирующие структурную перестройку респираторного тракта, рассмотрены на уровне эпителия, фибробластов и гладкомышечных клеток дыхательных путей. Уделено внимание возможным молекулярным механизмам, опосредующим воздействие механического стресса на дыхательные пути в условиях повышенного бронхиального сопротивления. Рассмотрено возможное участие в процессе ремоделирования каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP), обладающих механорецепторными свойствами. Эти каналы широко экспрессированы в респираторном тракте и могут оказывать влияние на формирование структурных изменений бронхиальной стенки при БА и ХОБЛ под воздействием механических сил, приводящих к деформации тканей. На сегодняшний день отсутствуют эффективные средства фармакотерапии, предотвращающие ремоделирование дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ, что делает изучение роли механорецепторов в этом патологическом процессе чрезвычайно актуальным.

Ключевые слова: резистивное дыхание, ремоделирование, механический стресс, бронхиальный эпителий, бронхиальная астма, ХОБЛ, каналы с транзитным рецепторным потенциалом, TRP.

MECHANICAL STRESS AS A FACTOR OF AIRWAY REMODELING IN CHRONIC RESPIRATORY DISEASES WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME (REVIEW)

E.Yu.Afanas'eva, D.E.Naumov

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

SUMMARY. This review summarizes and analyzes the results of modern experimental studies indicating the involvement of mechanical stress as an independent key factor in the formation of airway remodeling in patients with chronic obstructive lung diseases, in particular asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The mechanisms modulating the structural changes of the respiratory tract are described at the level of the respiratory epithelium, fibroblasts, and smooth muscle cells. Attention is paid to possible molecular mechanisms mediating the effect of mechanical stress on the respiratory tract under conditions of increased bronchial resistance. Possible participation of transient receptor potential (TRP) channels with mechanoreceptor properties in the process of remodeling is reviewed. These channels are widely expressed in the respiratory tract and can affect the formation of structural changes in the bronchial wall in asthma and COPD under the influence of mechanical forces leading to tissue deformation. To date, there are no effective pharmacotherapy

Контактная информация

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией 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: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, MD, PhD (Med.), Head of 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: denn1985@bk.ru

Для цитирования:

Афанасьева Е.Ю., Наумов Д.Е. Механический стресс как фактор ремоделирования дыхательных путей при хронических респираторных заболеваниях, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 104-114. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-104-114

For citation:

Afanaseva E.Yu., Naumov D.E. Mechanical stress as a factor of airway remodeling in chronic respiratory diseases with bronchial obstruction syndrome (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):104-114 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-104-114

agents that may prevent airway remodeling in patients with asthma and COPD, what makes the study of the role of the mechanoreceptors in this pathological process extremely relevant.

Key words: resistive breathing, remodeling, mechanical stress, bronchial epithelium, asthma, COPD, transient receptor potential channels, TRP.

Высокая распространенность бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляет серьезную клиническую и социальную проблему. Кроме того, распространенность этих заболеваний увеличивается со временем, возможно, из-за улучшения диагностических возможностей и фенотипирования БА и ХОБЛ [1]. Приблизительно 14% детей и 8,6% взрослых в возрасте от 18 до 45 лет во всем мире страдают БА. Оценки, полученные в ходе глобальных аналитических исследований, свидетельствуют о том, что БА затрагивает 235-334 млн человек [2]. Мировая распространенность ХОБЛ варьирует от 8,4 до 15% (около 384 млн человек) и продолжается увеличиваться [3]. Несмотря на доступность фармакологических подходов к терапии, которые изложены в национальных и международных рекомендациях, наблюдается рост инвалидизации и смертности от БА и ХОБЛ [1]. Отчасти это связано с возникающим процессом ремоделирования в дыхательных путях, которое является отличительной чертой патофизиологии данных заболеваний, и приводит к прогрессирующему снижению вентиляционной функции легких [4, 5].

В настоящее время в большинстве работ термин «ремоделирование дыхательных путей» имеет довольно широкое определение. Так, под ремоделированием подразумевают любое изменение состава, распределения, толщины, массы, объема и/или количества структурных компонентов в стенке дыхательных путей при респираторной патологии, не характерное для дыхательных путей здоровых людей [6, 7]. В литературе хорошо задокументированы возникающие структурные изменения в процессе ремоделирования для различных тканей бронхиальной стенки у пациентов с БА. К примеру, в эпителиальном слое – это гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны, в перибронхиальной интерстициальной ткани – субэпителиальный фиброз, в гладкой мускулатуре – гиперплазия и/или гипертрофия, в нервной ткани – рост нейритов, в бронхиальной сосудистой сети – дисфункция барьерной функции эндотелия, ангиогенез [6]. При ХОБЛ структурная реорганизация дыхательных путей заметно отличаются по сравнению с БА. При этом ремоделирование является общепризнанной особенностью ХОБЛ, а его величина напрямую зависит от степени тяжести заболевания. Патологические изменения, наблюдающиеся в легких у пациентов с ХОБЛ, характеризуются возрастанием плотности кровеносных сосудов, увеличением подслизистых и слизистых желез, гиперсекрецией слизи, метаплазией эпителиальных клеток, деструкцией терминальных и респираторных бронхиол, разрушением стенок альвеол, а также нейтрофильным воспале-

нием и инфильтрацией CD8+ Т-лимфоцитами. В свою очередь, толщина стенки дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ связана с тяжестью течения заболевания, и утолщение прогрессирует за счет гиперплазии либо гипертрофии каждого из её структурных элементов (эпителий, собственная пластинка, гладкие мышцы и адвентиция) [8, 9]. Несмотря на накопленные данные, указывающие на то, что ремоделирование дыхательных путей является причиной прогрессирующего снижения функции легких при обструктивных заболеваниях, эффективные методы лечения, направленные на коррекцию данного патофизиологического процесса, по-прежнему отсутствуют [6].

На протяжении более 15 лет в экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных на людях и животных, изучается эффект механического стресса, возникающего на фоне постоянной или проходящей обструкции бронхов, как основного причинного фактора в развитии ремоделирования дыхательных путей [10–17]. Если ранее считалось, что ремоделирование является следствием наличия персистирующего воспаления в респираторном тракте, то в настоящее время в научной литературе имеются убедительные данные, позволяющие полагать, что процесс ремоделирования дыхательных путей у больных хроническими заболеваниями дыхательной системы, сопровождающимися увеличением инспираторного и/или экспираторного бронхиального сопротивления, может быть инициирован механическим стимулом [12, 13]. Вопреки сложившемуся представлению, исследователями было показано, что механический стресс, создаваемый во время дыхания в условиях сопротивления воздушному потоку, напрямую воздействует на эпителиальные и гладкомышечные клетки респираторного тракта, вызывая их деформацию и запуская каскад биохимических реакций с высвобождением цитокинов. Такой механический стимул может обособленно формировать профибротическую среду и являться важным звеном в формировании ремоделирования у больных БА и ХОБЛ [6, 13, 18]. Сила сокращения гладкомышечных клеток во время бронхоспазма является достаточной, чтобы провоцировать структурную реорганизацию респираторного тракта с помощью процессов, не зависящих от воспалительного звена. Таким образом, клетки дыхательных путей могут быть не просто вторичными эффекторными клетками, реагирующими на уже имеющийся воспалительный процесс, а, напротив, являться независимым патогенетическим звеном в формировании хронического бронхообструктивного заболевания. Этот факт демонстрирует высокую актуальность дальнейшего изучения данной проблемы [6, 12, 19].

Роль бронхиального эпителия в процессе ремоделирования

При изучении потенциальных патологических механизмов, лежащих в основе ремоделирования, особую роль отводят респираторному эпителию. На сегодняшний день, очевидно, что эпителий, который находится в прямом контакте с вдыхаемым воздухом, представляет собой нечто большее, чем просто пассивный физический барьер. Эпителий, выстилающий дыхательные пути, выполняет роль поддержания гомеостаза легких и модулирует воспаление дыхательных путей, продуцируя как про-, так и противовоспалительные цитокины, влияя на миграцию лейкоцитов в подслизистой дыхательных путей и их просвете, пролиферацию миофиibroбластов и активность гладкомышечных клеток [6]. Эпителиальные клетки дыхательных путей способны растягиваться и расслабляться во время нормального дыхательного цикла, но они так же чрезвычайно чувствительны к воздействию механических стимулов [13, 19]. В условиях обструктивной патологии легких механическое воздействие на респираторный эпителий чаще вызвано бронхоспазмом. Как известно, при этом происходит деформация стенки дыхательных путей в виде «розетки», создающая поля напряжений. В экспериментах *in vitro* было показано, что респираторный эпителий, подвергающийся такому механическому воздействию, увеличивает экспрессию генов, ассоциированных с ремоделированием дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ, в частности эндотелина-1, эндотелина-2, TGF β 1, TGF β 2, FGF2 [11, 13, 19, 20].

Роль фибробластов, гладкомышечной и поперечно-полосатой мускулатуры в формировании ремоделирования

Потенциальная роль гладкомышечных клеток дыхательных путей в патогенезе ремоделирования была неоднократно рассмотрена многими исследователями. Известно, что при БА и ХОБЛ происходит увеличение массы гладкой мускулатуры дыхательных путей, за счет либо увеличения числа клеток (гиперплазия), либо увеличения объема клеток (гипертрофия) или комбинации того и другого, а так же дополнительной миграции миофиibroбластов в бронхиальную стенку [6]. В настоящее время относительно мало известно о поведении фибробластов легких и гладкомышечных клеток при сжимающей нагрузке. В экспериментальных моделях культивируемые фибробласты и клетки гладкой мускулатуры подвергались растягивающему напряжению, что приводило к увеличению пролиферации и фибробластов и миоцитов, возрастанию продукции белка за счет увеличения доли сократительных белков, таких как миозин, киназа легкой цепи миозина и десмин, по сравнению с контрольными клетками, которые не подвергались механическому воздействию. Хотя эти результаты и демонстрируют чувствительность гладкомышечных клеток и фибробластов к деформации,

влияние бронхоспазма на физиологию данных клеток гораздо сложнее моделировать и интерпретировать [11, 13]. Тем не менее, исследователи делают попытки изучения каскада механомолекулярных связей, который запускается при воздействии сжимающей нагрузки на эпителиальные и гладкомышечные клетки [19]. O.Kilic et al. [21] в своих исследованиях показали, что механический стимул, имитирующий бронхоспастическую стимуляцию на микрофизиологической модели дыхательных путей, вызывает заметное сокращение и замедленное расслабление гладких мышц, что опосредовано дискордантной экспрессией генов циклооксигеназы в эпителиальных клетках и регулируется механосенсором и ко-активатором транскрипции YAP1.

Известно, что дыхание с добавочным инспираторным сопротивлением требует усиленных мышечных сокращений. Поэтому, поперечно-полосатая мускулатура, принимающая участие в дыхании, как и гладкая, подвергается высокому механическому напряжению. Во время резистивного дыхания увеличивается нагрузка на дыхательные мышцы, в это время они усиленно сокращаются, что приводит к большому отрицательному внутригрудному давлению во время вдоха. В совокупности это вызывает механическую деформацию диафрагмы [15, 22, 23]. Есть данные, что при таком воздействии происходит механохимическая реакция, результатом которой является внутриклеточная активация окислительного стресса и экспрессия IL4, IL6, IL10, IL1 β , IFN γ , TNF α . При этом продукция IL6 и IL1 β увеличивалась в наибольшей степени [17, 24].

Биохимические маркеры ремоделирования

Основываясь на ранее проведенных исследованиях можно предположить, что некоторые матриксные металлопротеиназы (ММР), особенно ММР9, также могут участвовать в ремоделировании дыхательных путей [25, 26]. ММР составляют большое семейство Zn²⁺-зависимых эндопротеиназ. До настоящего времени было идентифицировано, по меньшей мере, 25 различных членов семейства ММР. Продуцируется ММР9 в основном макрофагами и нейтрофилами, а также эпителиальными клетками, тучными клетками, фибробластами и гладкими миоцитами. Из-за своей широкой субстратной специфичности, помимо расщепления компонентов внеклеточного матрикса, ММР9 может также модулировать активность различных биологических факторов, включая другие протеиназы (например, ММР13), их ингибиторы (α 1-антитрипсин) или цитокины [25]. Кроме того, есть данные, что уровень активности ММР9, полученной из образцов бронхоальвеолярного лаважа пациентов с ХОБЛ, зависел от степени бронхиальной обструкции, увеличивался с нарастанием степени тяжести заболевания. Активность ММР9 также имела отрицательную корреляцию с ОФВ₁ [27].

В экспериментальной модели *in vitro* на культуре эпителиальных клеток бронхов человека механический стресс индуцировал экспрессию MMP9. Циклическое механическое напряжение клеток гладких мышц дыхательных путей также приводило к увеличению экспрессии MMP-1, -2 и -3 [14, 28]. В исследованиях D.Toumpanakis et al. [22], проведенных на трахеостомизированных крысах, которые дышали с добавочным инспираторным сопротивлением 3 и 6 часов, проводили забор и анализ бронхоальвеолярного лаважа после теста с резистивным дыханием. Через 6 часов в образцах отмечалось достоверное увеличение киназы MAPK p38, TNF α и MIP2 α , количества макрофагов и нейтрофилов, а введение SB203580 (ингибитор MAPK p38) блокировало эффекты инспираторного резистивного дыхания [22, 28]. Однако основные выводы данных исследований заключаются в том, что в здоровом легком крысы добавочное сопротивление на вдохе увеличивает проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, нарушает механику дыхательной системы, сдвигая кривую давление-объем вправо и вниз (то есть делает легкое менее растяжимым). Это приводит к активации матриксных металлопротеиназ (MMP9 и MMP12) в ткани легких и их острому повреждению (разрушению альвеол, потере функциональной способности, снижению эластичности и эмфиземе), и, как следствие, дыхательной недостаточности [14, 15]. С учетом этого можно предположить, что при тяжелых обострениях ХОБЛ на фоне бронхоспазма и прогрессирующего нарушения бронхиальной проходимости может наблюдаться схожая тенденция повреждения ткани легких, способствующего развитию гипоксической дыхательной недостаточности в результате воздействия большого отрицательного внутригрудного давления после сильных сокращений инспираторных мышц [15]. К тому же, параллельно с возникающим бронхоспазмом, обострение ХОБЛ или БА уже само по себе вызывает переменное сужение дыхательных путей, увеличивая механическое сдавление клеток дыхательных путей в разы за счет воспаления, отека слизистой бронхов, гиперсекреции слизи, гиперплазии бокаловидных клеток, запуская продукцию провоспалительных цитокинов [29, 30].

Возможная роль TRP-каналов в эффектах механического стресса

Как уже было сказано, в организме человека имеется множество эффекторных клеток, в том числе и в дыхательных путях, которые подвергаются эндо- или экзогенному механическому воздействию, что сопровождается активацией ряда сигнальных путей. Эти пути трансформируют механическое воздействие в биологические сигналы. Члены семейства каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) широко распространены в мембранах клеток и органелл и являются важным звеном в этом процессе. По этой причине изучение роли TRP каналов с точки зрения их

механочувствительности в контексте патогенеза БА и ХОБЛ весьма актуально.

На сегодняшний день механорецепторные свойства были обнаружены у многих TRP каналов, среди которых: TRPC1, TRPC3, TRPC5, TRPC6, TRPM3, TRPM4, TRPV1, TRPV2, TRPV4 и TRPA1 [40–46]. Несмотря на это, работы, рассматривающие роль механочувствительных TRP в формировании различных эффектов механического стресса, немногочисленны.

Канал TRPC1 – единственный, для которого к настоящему времени проведены эксперименты, оценивающие потенциальное участие в ремоделировании дыхательных путей при действии механической стимуляции. Установлено, что циклическая деформация растяжения приводит к увеличению экспрессии TRPC1, IL13 и MMP9 в эпителиоидных клетках 16HBE. Нокдаун TRPC1 либо его блокада специфическим антагонистом заметно ослабляли наблюдаемые эффекты. При этом экспрессия IL13 и MMP9 была индуцирована вторично, за счет увеличения концентрации внутриклеточного Ca²⁺, которая, в свою очередь, была следствием активации TRPC1 [31]. В другом исследовании подавление экспрессии TRPC1 у сенсibilизированных альбумином лабораторных животных уменьшало развитие признаков ремоделирования, включая снижение толщины бронхиальной стенки, гипертрофию и гиперплазию гладкой мускулатуры бронхов, а также снижение депозиции внеклеточного матрикса и степени воспалительной инфильтрации. Как и в эксперименте *in vitro* угнеталась экспрессия IL13, MMP9 и TGF β 1 [47].

Другой канал – TRPC3, экспрессированный в гладкомышечных клетках, опосредовал увеличение их пролиферативной активности под действием липополисахаридов, при этом блокада или нокдаун TRPC3 подавляли пролиферацию клеток [48]. Позже, аналогичный эффект наблюдали на модели БА у лабораторных животных [37].

TRPC5 является полимодальным каналом и был идентифицирован как Ca²⁺-проницаемый механочувствительный ионный канал, экспрессируемый сенсорными нейронами. Проведенные исследования показали, что TRPC5, стабильно экспрессируемый на клеточной линии HEK293, способен активироваться в гипотонических условиях при снижении осмотического давления до 240 мОсм, что сопровождалось увеличением концентрации внутриклеточных ионов кальция. Подобная реакция зависела от целостности кортикальной сети актиновых филаментов и не отмечалась в условиях отсутствия экспрессии TRPC5 [35]. Известно, что TRPC5, расположенные на эндотелиальных клетках, по-видимому, могут принимать участие в стимуляции ангиогенеза [49].

Эффекты активации TRPC6 могут сопровождаться развитием интерстициального фиброза с участием фактора транскрипции NFAT [50], а также способствовать пролиферации гладкомышечных клеток при действии

никотина, что имеет большое значение в патогенезе ХОБЛ [51].

Каналы ваниллоидного подсемейства также могут являться посредниками в процессах ремоделирования. Так, в модели БА у мышей блокада TRPV1 приводила к снижению гиперплазии бокаловидных клеток, уменьшению экспрессии альфа-гладкомышечного актина и депозиции коллагена [52]. Кроме того, активность TRPV1, экспрессированных на гладкомышечных клетках, способна угнетать их апоптоз и стимулировать пролиферацию [53].

Канал TRPV2 необходим для продукции такого важно фактора ремоделирования, как TGFβ1, а также образования альфа-гладкомышечного актина миофибробластами. Специфическая блокада TRPV2 ингибировала секрецию TGFβ1 кератиноцитами и дифференцировку фибробластов [54].

Наконец, для канала TRPV4 был накоплен наибольший массив данных, указывающий на его важную роль в формировании фибротических процессов в различных органах и тканях [55]. В частности, экспрессия TRPV4 увеличивается при идиопатическом легочном фиброзе, а мыши, нокаутные по гену *TRPV4*, были защищены от фиброза легких, индуцированного блеомицином. У данных мышей в меньшей степени отмечались отложение коллагена и дифференцировка миофибробластов, что было обусловлено снижением активности TGFβ1 [56].

Информация об участии в процессах ремоделирования каналов TRPM3 и TRPM4 в настоящее время отсутствует, а для TRPA1 достаточно скудная. Существующие работы свидетельствуют о преимущественной роли данного катионного канала в дифференцировке и пролиферации фибробластов и сопряженности его активности с TGFβ1-сигналингом. Было установлено, что нокаут TRPA1 в фибробластах роговицы сопровождается снижением экспрессии TGFβ1, IL6 и альфа-гладкомышечного актина – маркера миофибробластов [57]. Поэтому, вероятно, что TRPA1 может опосредовать индуцированный механическим раздражением фиброз стенок дыхательных

путей.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что эффекты механического стресса на дыхательные пути реализуются на различных уровнях, и всегда сопровождаются структурной трансформацией тканей респираторного тракта, с вовлечением в патологический процесс целого ряда транскрипционных факторов и цитокинов. При этом важную роль в сигнальной трансдукции механического стимула внутрь клетки, вероятно, играют механочувствительные TRP каналы, экспрессированные на респираторном эпителии, гладкомышечных клетках и фибробластах. Также важно, что для большинства механорецепторов TRP была продемонстрирована та или иная роль в различных аспектах ремоделирования тканей. Учитывая сказанное, предметом будущих исследований должны стать уточнение и верификация сигнальных событий, ассоциированных с ремоделированием дыхательных путей, и возникающих при активации TRP каналов механическим стимулом *in vitro* и *in vivo*. Особенно актуальными остаются исследования, выполненные в условиях реальной клинической патологии, поскольку модельная патология на основе клеточных культур и у лабораторных животных, несмотря на контролируемость условий, часто не учитывает особенностей течения соответствующих патологических процессов у людей.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект №18-75-10028).

Funding Sources

The study was supported by Russian Science Foundation (project No.18-75-10028).

ЛИТЕРАТУРА

1. Carr T.F., Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity // World Allergy Organ. J. 2016. Vol.9, №1. P.41. doi: 10.1186/s40413-016-0131-2
2. Rehman A., Amin F., Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review // J. Pak. Med. Assoc. 2018. Vol.68, №12. P.1823–1827
3. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis // J. Glob. Health. 2015. Vol.5, №2. P.020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415
4. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // Lancet. 2018. Vol.391. P.783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
5. Russell R.J., Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine // Clin. Sci. (Lond). 2017. Vol.131, №14. P.1723–1735. doi: 10.1042/CS20160253
6. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters // Cell Tissue Res. 2017. Vol.367, №3. P.551–569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8
7. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches // Curr. Opin. Pulm.

Med. 2018. Vol.24, №1. P.56–62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000441

8. Hartley R.A., Barker B.L., Newby C., Pakkal M., Baldi S., Kajekar R., Kay R., Laurencin M., Marshall R., Sousa A.R., Parmar H., Siddiqui S., Gupta S., Brightling C.E. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol.137, №5. P.1413–1422. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.001

9. Jones R.L., Noble P.B., Elliot J.G., James A.L. Airway remodelling in COPD: It's not asthma! // *Respirology.* 2016. Vol.21, №8. P.1347–1356. doi: 10.1111/resp.12841

10. O'Halloran K.D. Blood flow to limb muscles during submaximal dynamic exercise with resistive breathing: Use it or lose it? // *Exp. Physiol.* 2019. Vol.104, №2. P.165–167. doi: 10.1113/EP087483

11. Tschumperlin D.J., Drazen J.M. Mechanical stimuli to airway remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, Suppl.2. P.90–94. doi: 10.1164/ajrccm.164.supplement_2.2106060

12. Gosens R., Grainge C.. Bronchoconstriction and airway biology: potential impact and therapeutic opportunities // *Chest.* 2015. Vol.147, №3. P.798–803. doi: 10.1378/chest.14-1142.

13. Santus P., Pecchiari M., Tursi F., Valenti V., Saad M., Radovanovic D. The Airways' Mechanical Stress in Lung Disease: Implications for COPD Pathophysiology and Treatment Evaluation // *Can. Respir. J.* 2019. 2019:P.1–8. doi: 10.1155/2019/3546056

14. Toumpanakis D., Noussia O., Sigala I., Litsiou E., Loverdos K., Zacharatos P., Karavana V., Michailidou T., Magkou C., Zhou Z., Theocharis S., Vassilakopoulos T. Inspiratory resistive breathing induces MMP-9 and MMP-12 expression in the lung // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015. Vol.308, №7. P.683–692. doi: 10.1152/ajplung.00133.2014

15. Vassilakopoulos T., Toumpanakis D. Can resistive breathing injure the lung? Implications for COPD exacerbations // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11, P.2377–2384. doi: 10.2147/COPD.S113877

16. Toumpanakis D., Kastis G.A., Zacharatos P., Sigala I., Michailidou T., Kouvela M., Glynos C., Divangahi M., Roussos C., Theocharis S.E., Vassilakopoulos T. Inspiratory resistive breathing induces acute lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.182. P.1129–1136. doi: 10.1164/rccm.201001-0116OC

17. Vassilakopoulos T., Divangahi M., Rallis G., Kishta O., Petrof B., Comtois A., Hussain S.N. Differential cytokine gene expression in the diaphragm in response to strenuous resistive breathing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol.170. P.154–161. doi: 10.1164/rccm.200308-1071OC

18. Grainge C.L., Lau L.C., Ward J.A., Dulay V., Lahiff G., Wilson S., Holgate S., Davies D.E., Howarth P.H. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol.364, №21. P.2006–2015. doi: 10.1056/NEJMoa1014350

19. Lan B., Mitchel J.A., O'Sullivan M.J., Park C.Y., Kim J.H., Cole W.C., Butler J.P., Park J.A. Airway epithelial compression promotes airway smooth muscle proliferation and contraction // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018. Vol.315, №5. P.645–652. doi: 10.1152/ajplung.00261.2018

20. Yu Q., Li M. Effects of Mechanical Stretch on Expression of Airway Remodeling Associated Factors in Human Bronchial Epithelioid Cells // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2016. Vol.33, №5. P.923–930. doi: 10.13287/j.1001-9332.201805.005

21. Kilic O., Yoon A., Shah S.R., Yong H.M., Ruiz-Valls A., Chang H., Panettieri R.A.Jr., Liggett S.B., Quiñones-Hinojosa A., An S.S., Levchenko A. A microphysiological model of the bronchial airways reveals the interplay of mechanical and biochemical signals in bronchospasm // *Nat. Biomed. Eng.* 2019. Vol.7. P.532–544. doi: 10.1038/s41551-019-0366-7

22. Toumpanakis D., Vassilakopoulou V., Mizi E., Chatzianastasiou A., Loverdos K., Vraila I., Perlikos F., Tsoukalas D., Giannakopoulou C.E., Sotiriou A., Dettoraki M., Karavana V., Vassilakopoulos T. p38 Inhibition Ameliorates Inspiratory Resistive Breathing-Induced Pulmonary Inflammation // *Inflammation.* 2018. Vol.41, №5. P.1873–1887. doi: 10.1007/s10753-018-0831-6

23. Zuo L., Hallman A.H., Yousif M.K., Chien M.T. Oxidative stress, respiratory muscle dysfunction, and potential therapeutics in chronic obstructive pulmonary disease // *Front Biol. (Beijing).* 2012. Vol.7. P.506–513. doi:10.1007/s11515-012-1251-x

24. Loverdos K., Toumpanakis D., Litsiou E., Karavana V., Glynos C., Magkou C., Theocharis S., Vassilakopoulos T. The differential effects of inspiratory, expiratory, and combined resistive breathing on healthy lung // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11, P.1623–1638. doi: 10.2147/COPD.S106337

25. Grzela K., Litwiniuk M., Zagorska W., Grzela T. Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9 // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2016. Vol.64, №1. P.47–55. doi: 10.1007/s00005-015-0345-y

26. Liu X.J., Bao H.R., Zeng X.L., Wei J.M.. Effects of resveratrol and genistein on nuclear factor κ B, tumor necrosis factor α and matrix metalloproteinase 9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Mol. Med. Rep.* 2016. Vol.13, №5. P.4266–4272. doi: 10.3892/mmr.2016.5057

27. Górka K., Soja J., Jakiela B., Plutecka H., Gross-Sondej I., Ćmiel A., Mikrut S., Łoboda P., Andrychiewicz A., Jurek P., Śladek K. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016. Vol.126, №6. P.402–410. doi: 10.20452/pamw.3461
28. Kuwabara Y., Kobayashi T., D'Alessandro-Gabazza C.N., Toda M., Yasuma T., Nishihama K., Takeshita A., Fujimoto H., Nagao M., Fujisawa T., Gabazza E.C. Role of Matrix Metalloproteinase-2 in Eosinophil-Mediated Airway Remodeling // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. P.2163. doi: 10.3389/fimmu.2018.02163
29. Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease // *Annu. Rev. Pathol.* 2009. Vol.4. P.435–459. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145
30. Barnes P.J., Burney P.G., Silverman E.K., Celli B.R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015. Vol.1. P.15076. doi: 10.1038/nrdp.2015.76
31. Yu Q., Li M. Effects of transient receptor potential canonical 1 (TRPC1) on the mechanical stretch-induced expression of airway remodeling-associated factors in human bronchial epithelioid cells // *J. Biomech.* 2017. Vol.51. P.89–96. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.12.002
32. Garrison S.R., Dietrich A., Stucky C.L. TRPC1 contributes to light-touch sensation and mechanical responses in low-threshold cutaneous sensory neurons // *J. Neurophysiol.* 2012. Vol.107, №3. P.913–922. doi: 10.1152/jn.00658.2011
33. Huang Y.W., Chang S.J., Harn H.I., Huang H.T., Lin H.H., Shen M.R., Tang M.J., Chiu W.T. Mechanosensitive store-operated calcium entry regulates the formation of cell polarity // *J. Cell. Physiol.* 2015. Vol.230, №9. P.2086–2097. doi: 10.1002/jcp.24936
34. Pu Q., Zhao Y., Sun Y., Huang T., Lin P., Zhou C., Qin S., Singh B.B., Wu M. TRPC1 intensifies house dust mite-induced airway remodeling by facilitating epithelial-to-mesenchymal transition and STAT3/NF- κ B signaling // *FASEB J.* 2019. Vol.33, №1. P.1074–1085. doi: 10.1096/fj.201801085R
35. Shen B., Wong C.O., Lau O.C., Woo T., Bai S., Huang Y., Yao X. Plasma membrane mechanical stress activates TRPC5 channels // *PLoS One.* 2015. Vol.10, №4. P.e0122227. doi: 10.1371/journal.pone.0122227
36. Welsh D.G., Morielli A.D., Nelson M.T., Brayden J.E. Transient receptor potential channels regulate myogenic tone of resistance arteries // *Circ. Res.* 2002. Vol.90, №3. P.248–250. doi: 10.1161/hh0302.105662
37. Xu B.M., Zhang J.H., Wang J.L., Xiao J.H. TRPC3 overexpression and intervention in airway smooth muscle of ovalbumin-induced hyperresponsiveness and remodeling // *Cell. Biol. Int.* 2018. Vol.42, №8. P.1021–1029. doi: 10.1002/cbin.10970
38. Meng Q., Fang P., Hu Z., Ling Y., Liu H. Mechanotransduction of trigeminal ganglion neurons innervating inner walls of rat anterior eye chambers // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015. Vol.309, №1. P.1–10. doi: 10.1152/ajpcell.00028.2015.
39. Alonso-Carabajo L., Alpizar Y.A., Startek J.B., López-López J.R., Pérez-García M.T., Talavera K. Activation of the cation channel TRPM3 in perivascular nerves induces vasodilation of resistance arteries // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019. Vol.129. P.219–230. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.003
40. Sexton J.E., Desmonds T., Quick K., Taylor R., Abramowitz J., Forge A., Kros C.J., Birnbaumer L., Wood J.N. The contribution of TRPC1, TRPC3, TRPC5 and TRPC6 to touch and hearing // *Neurosci. Lett.* 2016. №610. P.36–42. doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.052
41. Son A.R., Yang Y.M., Hong J.H., Lee S.I., Shibukawa Y., Shin D.M. Odontoblast TRP channels and thermo/mechanical transmission // *J. Dent. Res.* 2009. Vol.88, №11. P.1014–1019. doi: 10.1177/0022034509343413.
42. Earley S., Waldron B.J., Brayden J.E. Critical role for transient receptor potential channel TRPM4 in myogenic constriction of cerebral arteries // *Circ. Res.* 2004. Vol.95, №9. P.922–929.
43. Feng N.H., Lee H.H., Shiang J.C., Ma M.C. Transient receptor potential vanilloid type 1 channels act as mechanoreceptors and cause substance P release and sensory activation in rat kidneys // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. Vol.294, №2. P.F316–325.
44. Mihara H., Suzuki N., Yamawaki H., Tominaga M., Sugiyama T. TRPV2 ion channels expressed in inhibitory motor neurons of gastric myenteric plexus contribute to gastric adaptive relaxation and gastric emptying in mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. Vol.304, №3. P.G235–240. doi: 10.1152/ajpgi.00256.2012
45. Liedtke W., Tobin D.M., Bargmann C.I., Friedman J.M. Mammalian TRPV4 (VR-OAC) directs behavioral responses to osmotic and mechanical stimuli in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol.100, Suppl.2. P.14531–14536
46. Kwan K.Y., Allchorne A.J., Vollrath M.A., Christensen A.P., Zhang D.S., Woolf C.J., Corey D.P. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction // *Neuron.* 2006. Vol.50, №2. P.277–289.
47. Li N., He Y., Yang G., Yu Q., Li M. Role of TRPC1 channels in pressure-mediated activation of airway remodeling // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, №1. P.91. doi: 10.1186/s12931-019-1050-x
48. Chen X.X., Zhang J.H., Pan B.H., Ren H.L., Feng X.L., Wang J.L., Xiao J.H. TRPC3-mediated Ca(2+) entry con-

tributes to mouse airway smooth muscle cell proliferation induced by lipopolysaccharide // *Cell. Calcium*. 2016. Vol.60, №4. P.273–281. doi: 10.1016/j.ceca.2016.06.005

49. Zhu Y., Gao M., Zhou T., Xie M., Mao A., Feng L., Yao X., Wong W.T., Ma X. The TRPC5 channel regulates angiogenesis and promotes recovery from ischemic injury in mice // *J. Biol. Chem.* 2019. Vol.294, №1. P.28–37. doi: 10.1074/jbc.RA118.005392

50. Lin B.L., Matera D., Doerner J.F., Zheng N., Del Camino D., Mishra S., Bian H., Zeveleva S., Zhen X., Blair N.T., Chong J.A., Hessler D.P., Bedja D., Zhu G., Muller G.K., Ranek M.J., Pantages L., McFarland M., Netherton M.R., Berry A., Wong D., Rast G., Qian H.S., Weldon S.M., Kuo J.J., Sauer A., Sarko C., Moran M.M., Kass D.A., Pullen S.S. In vivo selective inhibition of TRPC6 by antagonist BI 749327 ameliorates fibrosis and dysfunction in cardiac and renal disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019. Vol.116, №20. P.10156–10161. doi: 10.1073/pnas.1815354116

51. Hong W., Peng G., Hao B., Liao B., Zhao Z., Zhou Y., Peng F., Ye X., Huang L., Zheng M., Pu J., Liang C., Yi E., Peng H., Li B., Ran P. Nicotine-Induced Airway Smooth Muscle Cell Proliferation Involves TRPC6-Dependent Calcium Influx Via $\alpha 7$ nAChR // *Cell. Physiol. Biochem*. 2017. Vol.43, №3. P.986–1002. doi: 10.1159/000481651

52. Choi J.Y., Lee H.Y., Hur J., Kim K.H., Kang J.Y., Rhee C.K., Lee S.Y. TRPV1 Blocking Alleviates Airway Inflammation and Remodeling in a Chronic Asthma Murine Model // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018. Vol.10, №3. P.216–224. doi: 10.4168/aair.2018.10.3.216

53. Zhao L., Zhang X., Kuang H., Wu J., Guo Y., Ma L. Effect of TRPV1 channel on the proliferation and apoptosis in asthmatic rat airway smooth muscle cells // *Exp. Lung Res.* 2013. Vol.39, №7. P.283–294. doi: 10.3109/01902148.2013.813610

54. Ishii T., Uchida K., Hata S., Hatta M., Kita T., Miyake Y., Okamura K., Tamaoki S., Ishikawa H., Yamazaki J. TRPV2 channel inhibitors attenuate fibroblast differentiation and contraction mediated by keratinocyte-derived TGF- β 1 in an in vitro wound healing model of rats // *J. Dermatol. Sci.* 2018. Vol.90, №3. P.332–342. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.03.003

55. Zhan L., Li J. The role of TRPV4 in fibrosis // *Gene*. 2018. Vol.642. P.1–8. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.067

56. Rahaman S.O., Grove L.M., Paruchuri S., Southern B.D., Abraham S., Niese K.A., Scheraga R.G., Ghosh S., Thodeti C.K., Zhang D.X., Moran M.M., Schilling W.P., Tschumperlin D.J., Oltman M.A. TRPV4 mediates myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis in mice // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol.124, №12. P.5225–5238. doi: 10.1172/JCI75331

57. Okada Y., Shirai K., Reinach P.S., Kitano-Izutani A., Miyajima M., Flanders K.C., Jester J.V., Tominaga M., Saika S. TRPA1 is required for TGF- β signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma // *Lab. Invest.* 2014. Vol.94, №9. P.1030–1041. doi: 10.1038/labinvest.2014.85

REFERENCES

1. Carr T.F., Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity. *World Allergy Organ. J.* 2016; 9(1):41. doi: 10.1186/s40413-016-0131-2

2. Rehman A., Amin F., Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *J. Pak. Med. Assoc.* 2018; 68(12):1823–1827.

3. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415

4. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet*. 2018; 391:783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1

5. Russell R.J., Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin. Sci. (Lond)*. 2017; 131(14):1723–1735. doi: 10.1042/CS20160253

6. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.* 2017; 367(3):551–569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8

7. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1):56–62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000441

8. Hartley R.A., Barker B.L., Newby C., Pakkal M., Baldi S., Kajekar R., Kay R., Laurencin M., Marshall R., Sousa A.R., Parmar H., Siddiqui S., Gupta S., Brightling C.E. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(5):1413–1422. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.001

9. Jones R.L., Noble P.B., Elliot J.G., James A.L. Airway remodelling in COPD: It's not asthma! *Respirology* 2016; 21(8):1347–1356. doi: 10.1111/resp.12841

10. O'Halloran K.D. Blood flow to limb muscles during submaximal dynamic exercise with resistive breathing: Use it or lose it? *Exp. Physiol.* 2019; 104(2):165–167. doi: 10.1113/EP087483

11. Tschumperlin D.J., Drazen J.M. Mechanical stimuli to airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;

164(S2):90–94. doi: 10.1164/ajrccm.164.supplement_2.2106060

12. Gosens R., Grainge C.. Bronchoconstriction and airway biology: potential impact and therapeutic opportunities. *Chest*. 2015; 147(3):798–803. doi: 10.1378/chest.14-1142

13. Santus P., Pecchiari M., Tursi F., Valenti V., Saad M., Radovanovic D. The Airways' Mechanical Stress in Lung Disease: Implications for COPD Pathophysiology and Treatment Evaluation. *Can. Respir. J.* 2019; 2019:1–8. doi: 10.1155/2019/3546056

14. Toumpanakis D., Noussia O., Sigala I., Litsiou E., Loverdos K., Zacharatos P., Karavana V., Michailidou T., Magkou C., Zhou Z., Theocharis S., Vassilakopoulos T. Inspiratory resistive breathing induces MMP-9 and MMP-12 expression in the lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308(7):683–692. doi: 10.1152/ajplung.00133.2014

15. Vassilakopoulos T., Toumpanakis D. Can resistive breathing injure the lung? Implications for COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:2377–2384. doi: 10.2147/COPD.S113877

16. Toumpanakis D., Kastis G.A., Zacharatos P., Sigala I., Michailidou T., Kouvela M., Glynos C., Divangahi M., Roussos C., Theocharis S.E., Vassilakopoulos T. Inspiratory resistive breathing induces acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182:1129–1136. doi: 10.1164/rccm.201001-0116OC

17. Vassilakopoulos T., Divangahi M., Rallis G., Kishta O., Petrof B., Comtois A., Hussain S.N. Differential cytokine gene expression in the diaphragm in response to strenuous resistive breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170:154–161. doi: 10.1164/rccm.200308-1071OC

18. Grainge C.L., Lau L.C., Ward J.A., Dulay V., Lahiff G., Wilson S., Holgate S., Davies D.E., Howarth P.H. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(21):2006–2015. doi: 10.1056/NEJMoa1014350

19. Lan B., Mitchel J.A., O'Sullivan M.J., Park C.Y., Kim J.H., Cole W.C., Butler J.P., Park J.A. Airway epithelial compression promotes airway smooth muscle proliferation and contraction. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018; 315(5):645–652. doi: 10.1152/ajplung.00261.2018

20. Yu Q., Li M. Effects of Mechanical Stretch on Expression of Airway Remodeling Associated Factors in Human Bronchial Epithelioid Cells. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2016; 33(5):923–930. doi: 10.13287/j.1001-9332.201805.005

21. Kilic O., Yoon A., Shah S.R., Yong H.M., Ruiz-Valls A., Chang H., Panettieri R.A.Jr., Liggett S.B., Quiñones-Hinojosa A., An S.S., Levchenko A. A microphysiological model of the bronchial airways reveals the interplay of mechanical and biochemical signals in bronchospasm. *Nat. Biomed. Eng.* 2019; 7:532–544. doi: 10.1038/s41551-019-0366-7

22. Toumpanakis D., Vassilakopoulou V., Mizi E., Chatzianastasiou A., Loverdos K., Vraïla I., Perlikos F., Tsoukalas D., Giannakopoulou C.E., Sotiriou A., Dettoraki M., Karavana V., Vassilakopoulos T. p38 Inhibition Ameliorates Inspiratory Resistive Breathing-Induced Pulmonary Inflammation. *Inflammation* 2018; 41(5):1873–1887. doi: 10.1007/s10753-018-0831-6

23. Zuo L., Hallman A.H., Yousif M.K., Chien M.T. Oxidative stress, respiratory muscle dysfunction, and potential therapeutics in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Biol. (Beijing)* 2012; 7:506–513. doi:10.1007/s11515-012-1251-x

24. Loverdos K., Toumpanakis D., Litsiou E., Karavana V., Glynos C., Magkou C., Theocharis S., Vassilakopoulos T. The differential effects of inspiratory, expiratory, and combined resistive breathing on healthy lung. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:1623–1638. doi: 10.2147/COPD.S106337

25. Grzela K., Litwiniuk M., Zagorska W., Grzela T. Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)* 2016; 64(1):47–55. doi: 10.1007/s00005-015-0345-y

26. Liu X.J., Bao H.R., Zeng X.L., Wei J.M.. Effects of resveratrol and genistein on nuclear factor κ B, tumor necrosis factor α and matrix metalloproteinase 9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol. Med. Rep.* 2016; 13(5):4266–4272. doi: 10.3892/mmr.2016.5057

27. Górka K., Soja J., Jakiela B., Plutecka H., Gross-Sondej I., Ćmiel A., Mikrut S., Łoboda P., Andrychiewicz A., Jurek P., Śladek K. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126(6):402–410. doi: 10.20452/pamw.3461

28. Kuwabara Y., Kobayashi T., D'Alessandro-Gabazza C.N., Toda M., Yasuma T., Nishihama K., Takeshita A., Fujimoto H., Nagao M., Fujisawa T., Gabazza E.C. Role of Matrix Metalloproteinase-2 in Eosinophil-Mediated Airway Remodeling. *Front. Immunol.* 2018; 9:2163. doi: 10.3389/fimmu.2018.02163

29. Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2009; 4:435–459. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145

30. Barnes P.J., Burney P.G., Silverman E.K., Celli B.R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2015; 1:15076. doi: 10.1038/nrdp.2015.76

31. Yu Q., Li M. Effects of transient receptor potential canonical 1 (TRPC1) on the mechanical stretch-induced ex-

- pression of airway remodeling-associated factors in human bronchial epithelioid cells. *J. Biomech.* 2017; 51:89–96. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.12.002
32. Garrison S.R., Dietrich A., Stucky C.L. TRPC1 contributes to light-touch sensation and mechanical responses in low-threshold cutaneous sensory neurons. *J. Neurophysiol.* 2012; 107(3):913–922. doi: 10.1152/jn.00658.2011
33. Huang Y.W., Chang S.J., Harn H.I., Huang H.T., Lin H.H., Shen M.R., Tang M.J., Chiu W.T. Mechanosensitive store-operated calcium entry regulates the formation of cell polarity. *J. Cell. Physiol.* 2015; 230(9):2086–2097. doi: 10.1002/jcp.24936
34. Pu Q., Zhao Y., Sun Y., Huang T., Lin P., Zhou C., Qin S., Singh B.B., Wu M. TRPC1 intensifies house dust mite-induced airway remodeling by facilitating epithelial-to-mesenchymal transition and STAT3/NF- κ B signaling. *FASEB J.* 2019; 33(1):1074–1085. doi: 10.1096/fj.201801085R
35. Shen B., Wong C.O., Lau O.C., Woo T., Bai S., Huang Y., Yao X. Plasma membrane mechanical stress activates TRPC5 channels. *PLoS One* 2015; 10(4):e0122227. doi: 10.1371/journal.pone.0122227
36. Welsh D.G., Morielli A.D., Nelson M.T., Brayden J.E. Transient receptor potential channels regulate myogenic tone of resistance arteries. *Circ. Res.* 2002; 90(3):248–250. doi: 10.1161/hh0302.105662
37. Xu B.M., Zhang J.H., Wang J.L., Xiao J.H. TRPC3 overexpression and intervention in airway smooth muscle of ovalbumin-induced hyperresponsiveness and remodeling. *Cell. Biol. Int.* 2018; 42(8):1021–1029. doi: 10.1002/cbin.10970
38. Meng Q., Fang P., Hu Z., Ling Y., Liu H. Mechanotransduction of trigeminal ganglion neurons innervating inner walls of rat anterior eye chambers. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2015; 309(1):1–10. doi: 10.1152/ajpcell.00028.2015
39. Alonso-Carbajo L., Alpizar Y.A., Startek J.B., López-López J.R., Pérez-García M.T., Talavera K. Activation of the cation channel TRPM3 in perivascular nerves induces vasodilation of resistance arteries. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019; 129:219–230. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.003
40. Sexton J.E., Desmonds T., Quick K., Taylor R., Abramowitz J., Forge A., Kros C.J., Birnbaumer L., Wood J.N. The contribution of TRPC1, TRPC3, TRPC5 and TRPC6 to touch and hearing. *Neurosci. Lett.* 2016; 610:36–42. doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.052
41. Son A.R., Yang Y.M., Hong J.H., Lee S.I., Shibukawa Y., Shin D.M. Odontoblast TRP channels and thermo/mechanical transmission. *J. Dent. Res.* 2009; 88(11):1014–1019. doi: 10.1177/0022034509343413
42. Earley S., Waldron B.J., Brayden J.E. Critical role for transient receptor potential channel TRPM4 in myogenic constriction of cerebral arteries. *Circ. Res.* 2004; 95(9):922–929.
43. Feng N.H., Lee H.H., Shiang J.C., Ma M.C. Transient receptor potential vanilloid type 1 channels act as mechanoreceptors and cause substance P release and sensory activation in rat kidneys. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 294(2):F316–F325.
44. Mihara H., Suzuki N., Yamawaki H., Tominaga M., Sugiyama T. TRPV2 ion channels expressed in inhibitory motor neurons of gastric myenteric plexus contribute to gastric adaptive relaxation and gastric emptying in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013; 304(3):G235–240. doi: 10.1152/ajpgi.00256.2012
45. Liedtke W., Tobin D.M., Bargmann C.I., Friedman J.M. Mammalian TRPV4 (VR-OAC) directs behavioral responses to osmotic and mechanical stimuli in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100(Suppl.2):14531–14536.
46. Kwan K.Y., Allchorne A.J., Vollrath M.A., Christensen A.P., Zhang D.S., Woolf C.J., Corey D.P. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron* 2006; 50(2):277–289.
47. Li N., He Y., Yang G., Yu Q., Li M. Role of TRPC1 channels in pressure-mediated activation of airway remodeling. *Respir. Res.* 2019; 20(1):91. doi: 10.1186/s12931-019-1050-x
48. Chen X.X., Zhang J.H., Pan B.H., Ren H.L., Feng X.L., Wang J.L., Xiao J.H. TRPC3-mediated Ca(2+) entry contributes to mouse airway smooth muscle cell proliferation induced by lipopolysaccharide. *Cell. Calcium* 2016; 60(4):273–281. doi: 10.1016/j.ceca.2016.06.005
49. Zhu Y., Gao M., Zhou T., Xie M., Mao A., Feng L., Yao X., Wong W.T., Ma X. The TRPC5 channel regulates angiogenesis and promotes recovery from ischemic injury in mice. *J. Biol. Chem.* 2019; 294(1):28–37. doi: 10.1074/jbc.RA118.005392
50. Lin B.L., Matera D., Doerner J.F., Zheng N., Del Camino D., Mishra S., Bian H., Zeveleva S., Zhen X., Blair N.T., Chong J.A., Hessler D.P., Bedja D., Zhu G., Muller G.K., Ranek M.J., Pantages L., McFarland M., Netherton M.R., Berry A., Wong D., Rast G., Qian H.S., Weldon S.M., Kuo J.J., Sauer A., Sarko C., Moran M.M., Kass D.A., Pullen S.S. In vivo selective inhibition of TRPC6 by antagonist BI 749327 ameliorates fibrosis and dysfunction in cardiac and renal disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019; 116(20):10156–10161. doi: 10.1073/pnas.1815354116
51. Hong W., Peng G., Hao B., Liao B., Zhao Z., Zhou Y., Peng F., Ye X., Huang L., Zheng M., Pu J., Liang C., Yi E., Peng H., Li B., Ran P. Nicotine-Induced Airway Smooth Muscle Cell Proliferation Involves TRPC6-Dependent Calcium Influx Via $\alpha 7$ nAChR. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 43(3):986–1002. doi: 10.1159/000481651
52. Choi J.Y., Lee H.Y., Hur J., Kim K.H., Kang J.Y., Rhee C.K., Lee S.Y. TRPV1 Blocking Alleviates Airway Inflammation and Remodeling in a Chronic Asthma Murine Model. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10(3):216–224.

doi: 10.4168/air.2018.10.3.216

53. Zhao L., Zhang X., Kuang H., Wu J., Guo Y., Ma L. Effect of TRPV1 channel on the proliferation and apoptosis in asthmatic rat airway smooth muscle cells. *Exp. Lung Res.* 2013; 39(7):283–294. doi: 10.3109/01902148.2013.813610

54. Ishii T., Uchida K., Hata S., Hatta M., Kita T., Miyake Y., Okamura K., Tamaoki S., Ishikawa H., Yamazaki J. TRPV2 channel inhibitors attenuate fibroblast differentiation and contraction mediated by keratinocyte-derived TGF- β 1 in an in vitro wound healing model of rats. *J. Dermatol. Sci.* 2018; 90(3):332–342. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.03.003.

55. Zhan L., Li J. The role of TRPV4 in fibrosis. *Gene* 2018; 642:1–8. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.067

56. Rahaman S.O., Grove L.M., Paruchuri S., Southern B.D., Abraham S., Niese K.A., Scheraga R.G., Ghosh S., Thodeti C.K., Zhang D.X., Moran M.M., Schilling W.P., Tschumperlin D.J., Olman M.A. TRPV4 mediates myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(12):5225–5238. doi: 10.1172/JCI75331

57. Okada Y., Shirai K., Reinach P.S., Kitano-Izutani A., Miyajima M., Flanders K.C., Jester J.V., Tominaga M., Saika S. TRPA1 is required for TGF- β signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma. *Lab. Invest.* 2014; 94(9):1030–1041. doi: 10.1038/labinvest.2014.85

Информация об авторах:

Евгения Юрьевна Афанасьева, младший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgeniyananev@yandex.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

Author information:

Evgeniya Yu. Afanas'eva, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyananev@yandex.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

Поступила 02.03.2020
Принята к печати 12.03.2020

Received March 02, 2020
Accepted March 12, 2020

УДК (575.113:577.15)57.088.6:(577.152.287+577.112.384.4)]616.233/.24(0.48.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125

РОЛЬ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ СЕМЕЙСТВА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ (GSTS) В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. В современной пульмонологии хронические неспецифические заболевания легких рассматриваются как мультифакториальные заболевания, в основе которых лежит повышенная чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды, в манифестации которых существенную роль играет генетическая компонента и, в частности, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTS). Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой семейство ферментов, участвующих в детоксикации. Гены, кодирующие белки GSTA1, GSTM1, GSTP1 и GSTT1 являются полиморфными, что может привести к полной или частичной потере активности фермента и являться предрасполагающим фактором к развитию у чувствительных людей различных патологических изменений. **Цель.** Обзор литературы, содержащей данные об исследовании ассоциации риска развития бронхолегочной патологии у носителей полиморфных генов, кодирующих ферменты второй фазы системы детоксикации ксенобиотиков семейства глутатион-трансфераз для представления современного состояния вопроса, понимания направления исследований и нерешенных проблем. **Материалы и методы.** Осуществлен анализ публикаций, содержащих результаты исследования ассоциации риска развития бронхолегочной патологии у носителей полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков семейства GSTS. **Результаты.** Данные анализа свидетельствуют об ассоциации и неблагоприятном влиянии функционально неполноценных аллелей генов семейства глутатион-S-трансфераз (GSTM1(0), GSTP1(s) и GSTT1(0)) на течение бронхиальной астмы. Однако результаты работ, посвященных изучению ассоциации различных вариантов генетического полиморфизма с риском развития астмы, оставляют много не до конца решенных и спорных вопросов, в связи с наблюдаемой дифференциальной чувствительностью людей к разным средовым факторам, наличием этнических различий, сочетания функционально неполноценных вариантов нескольких генов. **Заключение.** Оценка вклада полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков в формирование фенотипов бронхолегочной патологии у детей способствует совершенствованию и оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (GSTS), бронхолегочные заболевания.

POLYMORPHISMS OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION GENES OF THE GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE FAMILY (GTSS). REVIEW

E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, E.B.Nagovitsyna, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

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

Контактная информация

Елена Владимировна Книжникова, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, 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: 1904lenok@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Knizhnikova, MD, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, 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: 1904lenok@mail.ru

Для цитирования:

Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTS) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 115–125 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125

For citation:

Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes of the glutathione-S-transferase family (GTSS). Review. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; 75:115–125 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125

SUMMARY. Introduction. In modern pulmonology, chronic non-specific lung diseases are considered as multifactorial diseases. They are based on increased sensitivity to environmental factors. A significant role in the manifestation of lung diseases is played by genetic component, in particular, xenobiotic biotransformation enzyme genes of the glutathione-s-transferase family (GSTS). Glutathione-s-transferases (GST) are a family of enzymes involved in detoxification. Genes encoding the proteins GSTA1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1 are polymorphic, this can lead to complete or partial loss of enzyme activity and be a predisposing factor for the development of various pathological changes in sensitive people. **Aim.** A review containing data on the association of the risk of developing lung diseases in carriers of polymorphic genes encoding the second phase enzymes of the xenobiotic detoxification system of the glutathione transferase family to present the current state of the issue, to understand the direction of research and unresolved problems. **Materials and methods.** There was made an analysis of publications containing the results of a study of the association of the risk of lung diseases in carriers of polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes of the GTSS family. **Results.** The analysis data indicate the association and adverse effect of functionally defective alleles of the genes of the glutathione-s-transferase family (GSTM1 (0), GSTP1 (s) and GSTT1 (0)) on the course of bronchial asthma. The results of studies on the associations of various variants of genetic polymorphism and the development of bronchial asthma are associated with the differential sensitivity of people to various environmental factors, the presence of ethnic differences, combinations of functionally defective variants of several genes. **Conclusion.** Evaluation of the role of polymorphisms of xenobiotics biotransformation genes in the study of phenotypes of lung disease in children helps to improve and optimize diagnostic and therapeutic measures.

Key words: xenobiotics biotransformation enzyme genes (GSTS), lung diseases.

Болезни органов дыхания являются значимой проблемой в педиатрии, занимая первое место в структуре патологии детей и подростков, существенно влияя на качество их жизни. По прогнозам ВОЗ через 30 лет хроническая патология легких выйдет на первое место в мире, и займет первое место среди причин смертности, опередив рак и сердечно-сосудистые заболевания [1, 2].

В современной пульмонологии хронические неспецифические заболевания легких рассматриваются как многофакторные (мультифакториальные) заболевания, в основе которых лежит повышенная чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды, в манифестации которых существенную роль играет генетическая компонента, и, в первую очередь, однонуклеотидные замены – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism – полиморфизм одного нуклеотида). Полиморфизм, затрагивающий смысловые части генов, нередко приводит к замене аминокислот и к появлению белков с новыми функциональными свойствами [3].

Генетическая вариабельность, ограниченная одним видом, получила название генетического полиморфизма. Каждый генетический локус характеризует определенный уровень изменчивости, что выражается наличием различных вариантов гена (аллелей) у разных индивидуумов [4].

Изменения в последовательности ДНК (мутации) могут приводить к появлению альтернативных вариантов генов. Если мутация встречается с частотой более 1,5-3% и не приводит к явным фенотипическим проявлениям болезни, ее рассматривают как полиморфизм. Генетический полиморфизм в геноме человека в 95% случаев связан с SNP. Именно SNP особенно важны для молекулярной диагностики болезней и количество исследований, связанных с анализом генетической предрасположенности, интенсивно увеличивается [3, 5, 6].

Важное направление современных медико-генети-

ческих исследований – изучение полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, осуществляющих контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений и ассоциированных с рядом многофакторных заболеваний [7]. Потенциально экогенетические факторы окружающей среды действуют не на всё население, а только на ту его часть, которая генетически предрасположена, т.е. имеет мутации [7]. Система обезвреживания с участием глутатиона и GSTs играет важную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является надежным защитным механизмом клетки [8]. Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов ферментов повышает восприимчивость организма, поэтому в зависимости особенностей генома различные индивидуумы могут обладать устойчивостью или повышенной чувствительностью к действию повреждающих факторов [9, 10].

Система метаболизма ксенобиотиков включает процессы: активации (фаза I), детоксикации (фаза II) и элиминации ксенобиотиков. Их активность индуцируется при поступлении в организм различных ксенобиотиков. Первая стадия биотрансформации обеспечивается семейством ферментов цитохромов P450 (монооксигеназы), микросомальной эпоксидгидролазой, эстеразами, амилазами, алкогольдегидрогеназами и альдегиддегидрогеназами, некоторыми другими ферментами классов оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ. Главная функция ферментов этой фазы – преобразование ксенобиотиков в промежуточные короткоживущие электрофильные метаболиты с генотоксическими свойствами, поэтому изменения их активности по причине мутаций в генах могут вызывать патологические реакции. В ходе I фазы окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает молекулу реакционно-способной

и более растворимой в воде. В процессе II стадии детоксикации реактивные промежуточные метаболиты соединяются с эндогенными лигандами, образуя полярные соединения и преобразуются в гидрофильные продукты, которые затем легко выводятся из организма. К ферментам, вовлечённым во вторую фазу биотрансформации, относятся глутатион-S-трансферазы (GST), N-ацетилтрансферазы (NAT), глюкуронозил-трансферазы (UDF), эпоксид гидролазы и метилтрансферазы и др. [3, 7].

Глутатион (GSH) присутствует в высоких концентрациях во всех органах и тканях, в том числе высоко его содержание в слизи, покрывающей эпителий легких, которая является первой линией защиты дыхательных путей от экзогенных токсинов вдыхаемого воздуха. Он относится к водорастворимым антиоксидантам, является ключевым детерминантом окислительно-восстановительной сигнализации, жизненно важным для детоксикации ксенобиотиков и регулирует пролиферацию клеток, апоптоз, иммунную функцию и фиброгенез, защищает от окислительного стресса [11]. У человека выделяют несколько классов глутатион-S-трансфераз: alpha (A), kappa (K), mu (M), omega (O), pi (P), theta (T) и микросомальные [12]. Эти ферменты катализируют реакцию конъюгации окисленного глутатиона, тем самым вовлекаясь в процесс защиты организма против вредных экзогенных субстратов, таких, как канцерогены, лекарственные препараты и токсины окружающей среды, а также продуктов эндогенного происхождения и играют ключевую роль в процессах обезвреживания чужеродных веществ в клетках всех живых существ [8, 13, 14]. Отсюда понятна значимость изучения генетических систем, кодирующих ферменты GSTs.

Гены ферментов биотрансформации отличаются высоким полиморфизмом и существуют в большом количестве изоформ с различающейся и перекрывающейся субстратной специфичностью [3]. Эффективность действия всей системы детоксикации обеспечивается слаженной работой ферментов каждой фазы. Совместное функционирование первых двух фаз детоксикации обеспечивает обезвреживание десятков тысяч ксенобиотиков всех химических классов, причем разные аллели этих генов могут кодировать белки, различающиеся по уровню ферментативной активности. Полиморфизм, выявленный в генах данного семейства, может оказывать свое непосредственное влияние на активность кодируемых ферментов, что может приводить к изменениям в клеточном метаболизме и дает повод начать изучение генетического полиморфизма в популяциях при поиске ассоциации генотипа с такими признаками, как риск развития различных заболеваний и ответ организма на действие определенных факторов среды [15, 16]. Наблюдаемая дифференциальная чувствительность разных людей к средовым факторам в зависимости от индивидуальных наследственных особенностей сводится к адаптивному

процессу или дезадаптации, сопровождающейся проявлением мультифакториальных болезней [7, 8, 17].

Во многих исследованиях наличие мутантных вариантов, снижающих или блокирующих экспрессию генов, связывают с повышенным риском развития заболеваний, особенно онкологических [18–20]. Мутантные аллели генов *GSTT1* и *GSTM1* характеризуются наличием протяженных делеций, следствием чего является полное отсутствие соответствующих ферментов. Отсюда их нередко называют «нулевыми аллелями». Было обнаружено, что наличие у индивидов «нулевого» генотипа (0/0) может оказывать влияние на развитие рака легких [21, 22]. Риск развития рака легкого в якутской популяции ассоциирован с нулевым генотипом гена *GSTM1* [23]. Однако после корректировки по возрасту, расе, полу и бытовой экспозиции табачного дыма в годах A.S.Wenzlaff et al. не выявили достоверной ассоциации между одиночными или комбинациями генотипов *GSTM1*, *GSTT1* или *GSTP1* и риском развития рака легких. Тем не менее, у «пассивных» курильщиков, подвергшихся воздействию в течение 20 и более лет, носительство нулевого генотипа *GSTM1* было связано с 2,3-кратным увеличением риска [24, 25].

Другим значимым многофакторным заболеванием бронхолегочной системы, где функциональные полиморфизмы генов глутатион-S-трансфераз, изменяющие экспрессию ферментов, могут послужить пусковым механизмом развития патологии, является бронхиальная астма (БА). Данные о том, что у 2-15% пациентов с БА основной причиной заболевания является воздействие на ткани легкого органических и неорганических химических соединений, привели к активному поиску связи полиморфизма генов-кандидатов из универсальной группы генов системы детоксикации ксенобиотиков, продукты которых при взаимодействии с факторами внешней среды могут приводить к формированию фенотипа БА [3, 26].

Показано, что из всех типов глутатион-S-трансфераз именно *GSTP1* преимущественно экспрессируется в альвеолах, альвеолярных макрофагах и периферических бронхиолах легких [27] и известен как один из легочных антиоксидантов [28], и, следовательно, функциональные полиморфизмы этого гена, изменяющие экспрессию фермента, могут быть задействованы в развитии заболеваний дыхательной системы. *GSTP1* является особенно привлекательным геном-кандидатом БА и атопии [29–31]. Установлена ассоциация аллеля Val полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с повышенным риском тяжелого течения бронхиальной астмы [32]. Однако некоторые авторы ассоциируют генотип GG полиморфного локуса *GSTP1* маркером повышенного риска развития БА только у мужчин [33]. Результаты мета-анализа суммарных данных отметили повышенный риск развития астмы у лиц с нулевым генотипом *GSTM1* [34].

Многочисленные исследования свидетельствуют о

более высоком риске развития бронхолегочных заболеваний при сочетанном полиморфизме различных генов, чем нарушение в 1 гене. Гомозиготы по «нулевым» аллелям сразу двух генов *GSTM10/0* и *GSTT10/0* являются факторами риска развития БА. Суммация дефектов в системе семейства глутатион-S-трансферазы очевидно способствует персистирующему, тяжелому течению БА у детей. Показано, что при астме, протекающей в составе ограниченного аллергического поражения респираторного тракта у детей, не имеющих семейной аллергологической наследственности, генетически детерминированные дефекты выработки ферментов детоксикации ксенобиотиков *GSTT1* и *GSTM1* являются ведущим звеном патогенеза заболевания [35–38]. Нарушения ферментной активности GST снижает их детоксикационную функцию и приводит к накоплению в организме ксенобиотиков, в частности, в бронхах. Это предопределяет активацию эффекторных клеток местной защиты дыхательных путей (эозинофилов и нейтрофилов) и их накопления [39, 40].

В целом, несмотря на некоторые противоречия, имеющиеся сегодня, данные свидетельствуют о заметном вкладе полиморфизма генов ферментов биотрансформации в развитие атопии и ассоциированных с ней заболеваний. Особенно это справедливо для полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1*, «нулевые» генотипы которых проявляют ассоциацию с атопическими заболеваниями и признаками практически во всех проведенных исследованиях [41].

Публикаций, оценивающих потенциальные связи между полиморфизмами GST и клиническими расстройствами при других заболеваниях дыхательной системы немного. В ряде исследований показано, что генетический полиморфизм генов ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков, вносит определенный вклад в развитие бронхолегочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [42, 43]. Риск развития ХОБЛ был повышен среди носителей нулевого гаплотипа *GSTT1* и *GSTM1* [44]. Однако ряд авторов не выявили таких ассоциаций [45, 46]. R.B.Lakhdar et al. также делают вывод, что нулевой аллель *GSTM1*, вероятно, не является независимым фактором риска ХОБЛ, но связан с эмфиземой, в то время как ген *GSTT1* не связан с болезнью [47]. Хотя другие исследователи считают, что полиморфные локусы *GSTT1* играют важную роль в развитии ХОБЛ у жителей Республики Башкортостан [48].

Много внимания было уделено исследованию ассоциаций полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков у больных хроническим бронхитом.

Маркером устойчивости к развитию заболевания у рабочих профессионального хронического бронхита является гетерозиготный генотип локуса *GSTP1* (313A>G) [49]. Полученные данные согласуются с результатами анализа ассоциации данного локуса с развитием ХОБЛ и хронических бронхолегочных заболеваний у детей, когда маркером риска является генотип AA локуса *GSTP1* (313A>G), а гетерозиготный генотип является маркером устойчивости к развитию бронхолегочной патологии [50, 51]. Повышение частоты генотипа GG локуса A313G гена *GSTP1* было выявлено у больных муковисцидозом и детей с рецидивирующими бронхитами [52, 53]. Однако C.S.P.Lima et al. [54] у пациентов с муковисцидозом, проживающих в юго-восточной части Бразилии, не выявили такой зависимости.

Установлена положительная ассоциация между присутствием в генотипе делеционных вариантов генов системы детоксикации семейства глутатион-S-трансфераз M1 и T1 и риском формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных [55–58]. При исследовании других классов GST, M.H.Manar et al. [59] показали причастность также и *GSTP1* к формированию хронического повреждения бронхолегочной системы у недоношенных новорожденных.

Таким образом, несмотря на некоторые различия, связанные с популяционными, клиническими и методическими особенностями, результаты генетического исследований свидетельствуют о важности роли генов системы детоксикации в патогенезе бронхолегочных заболеваний. При этом результаты мета-анализов не смогли продемонстрировать однозначности ассоциаций [60]. Поэтому продолжение исследований роли полиморфизмов генов детоксикации для решения задач персонализированной медицины с оценкой вклада полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков в формирование фенотипов бронхолегочной патологии является актуальной проблемой у детей и будет способствовать совершенствованию и оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г.. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.31–35. <https://doi.org/10.12737/21436>
2. Мизерницкий Ю.Л. Клинические аспекты эволюции хронической бронхолегочной патологии: реалии и пер-

спективы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т.63, №4. С.248–250. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2018>

3. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С.Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.

4. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В., Бычкова Л.С. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков // Информационный вестник ВОГиС. 2006. Т.10, №1. С.97–105.

5. Леонов Д.В., Устинов Е.М., Деревянная В.О., Кислицкий В.М., Самсонова С.К., Алаторцева М.Е., Маркелова А.Н., Высоцкая В.В., Чурикова Т.С., Трофимкина Ю.В., Майорова А.О., Лейкам С.Е., Антипенко Д.В., Михайловский А.И., Григорьев Д.А., Бородин П.Е., Бородин Е.А. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования // Амурский медицинский журнал. 2017. №2(18). С.62–67. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2017.2.62-67>

6. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири // Медицинская генетика. 2019. Т.18, №2. С.24–34. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34>.

7. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека // Экологическая генетика. 2003. Т.1, №1. С.16–21. <https://doi.org/10.17816/ecogen1016-21>

8. Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology // Biochim. Biophys. Acta. 2013; Vol.1830, Iss.5. P.3267–3288. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>

9. Беляева Е.В., Ершова О.А. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы класса Пи у подростков из этнической группы бурят, проживающих в Иркутской области // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Т.1, №5. С.165–169. <https://doi.org/10.12737/23418>

10. Feero W.G., Gutmacher A.E. Genomics, Personalized Medicine, and Pediatrics // Acad. Pediatr. 2014. Vol.14, №1. P.14–22. doi: 10.1016/j.acap.2013.06.008

11. Lu S.C. Glutathione synthesis // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1830, Iss.5. P.3143–3153. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>

12. Mannervik B., Awasthi Y. C., Boardt Ph. G., Hayes J.D., Di Ilio C., Ketterer B., Listowsky I., Morgenstern R., Muramatsu M., Pearson W.R., Pickett C. B., Sato K., Widersten M., Wolf C.R. Nomenclature for human glutathione transferases // Biochem. J. 1992. Vol.282, Pt 1. P.305–308. <https://doi.org/10.1042/bj2820305> Kenneth D.T., Danyelle M.T. Regulatory functions of glutathione S-transferase P1-1 unrelated to detoxification. Drug Metab. Rev. 2011. Vol.43, №2. P.179–193. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.552912>

14. Tew K.D., Manevich Y., Grek C., Xiong Y., Uys J., Townsend D.M. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol.51, №2. P.299–313. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013>

15. Сетко Н.П., Булычева Е.В. Современные аспекты поиска маркеров чувствительности при действии факторов среды обитания на организм человека (обзор) // Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т.V, №4(20). С.4–16.

16. Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации // Вестник Ивановской медицинской академии. 2014. Т.19, №4. С.50–58.

17. García-Giménez J.L., Markovic J., Dasib F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H., Pallardó F.V. Nuclear glutathione // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1830, Iss.5. P.3304–3316. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.10.005>

18. Даурова Л.В., Биттуева М.М., Боготова З.И., Джамбетова П.М., Паритов А.Ю., Гидова Э.М., Хандохов Т.Х., Ситников М.Н. Изменчивость в гене *GSTP1* у больных раком молочной железы в Кабардино-Балкарии // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25831>

19. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т.15, №3. С.448–461.

20. Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Смирнов В.Ю. Казицкая А.С., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Колбаско А.В. Анализ полиморфизма генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков (*GSTM1* и *GSTT1*) у шорского и пришлого населения Кемеровской области: к проблеме различий в показателях смертности от злокачественных новообразований // Медицина в Кузбассе. 2017. Т.16, №4. С.18–23.

21. Казьмина Н.В. Закономерности изменения метаболизма лимфоцитов, легочной ткани и полиморфизм генов у больных раком легкого: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2010. 30 с.

22. Carlsten C., Sagoo G.S., Frodsham A.J., Burke W., Higgins J.P. Glutathione S-Transferase M1 (*GSTM1*) Polymorphisms and Lung Cancer: A Literature-based Systematic HuGE Review and Meta-Analysis // Am. J. Epidemiol. 2008. Vol.167, №7. P.759–774. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm383>

23. Николаев В.М., Иванова Ф.Г., Чирикова Н.К., Александрова Е.Н., Григорьева Л.В., Хуснутдинова Э.К., Федорова С.А. Изучение полиморфизма генов *GSTT1* и *GSTM1* у больных раком легкого в Республике Саха (Якутия)

// Фундаментальные исследования. 2014. №11-9. С.1949–1953. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35875>

24. Wenzlaff A.S., Cote M.L., Bock C.H., Land S.J., Schwartz A.G. *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* polymorphisms, environmental tobacco smoke exposure and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study // *Carcinogenesis*. 2005. Vol.26, №2. P.395–401. doi: 10.1093/carcin/bgh326.

25. Русинова Г.Г., Азизова Т.В., Вязовская Н.С., Глазкова И.В. Гурьянов М.Ю., Осовец С.В. Роль полиморфизмов генов фазы II биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз и семейства N-ацетилтрансфераз в предрасположенности к раку легкого у работников ПО “Маяк” // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014. Т.54, №4). С.350–359. doi: 10.7868/S0869803114040109

26. Алимова Ю.Б., Желенина Л.А., Галустян А.Н., Коростовцев Д.С., Иващенко Т.Э. Генетическая гетерогенность и фенотипы бронхиальной астмы у детей // *Вопросы практической педиатрии*. 2012. Т.7. №6. С.14–18.

27. Ishii T., Matsuse T., Igarashi H., Masuda M., Teramoto S., Ouchi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1 // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001. Vol.280, №6. P.1189–1195. [https://doi: 10.1152/ajplung.2001.280.6.L1189](https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.6.L1189)

28. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response // *Mutat. Res.* 2000. Vol.464, №1. P.65–76. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00167-9

29. Дедков А.А., Богомазов А.Д., Иванов В.П., Полоников А.В., Булгакова И.В., Куприянова Я.С. Исследование связи полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* с развитием atopической бронхиальной астмы у детей в Курской области // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2011. №1. С.31–35.

30. Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Кузнецова М.С., Наговицына Е.Б. Ассоциации полиморфизмов Ile105Val и Ala114Val гена *GSTP1* у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями // XVII Международный конгресс «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения»: сб. науч. трудов. Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2018. С.71–72.

31. MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D., Bergström A., Brunekreef B., Chan-Yeung M., Klümper C., Fuertes E., Gehring U., Gref A., Heinrich J., Herbarth O., Kerkhof M., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Pershagen G., Postma D.S., Thiering E., Tiesler C.M., Carlsten C. *GSTP1* and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study // *Environ. Health Perspect.* 2014. Vol.122 №4. P.418–424. [https://doi: 10.1289/ehp.1307459](https://doi.org/10.1289/ehp.1307459)

32. Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Кутлина Т.Г., Валова Я.В., Кудояров Э.Р., Идиятуллина Э.Ф. Анализ ассоциации полиморфного локуса rs1138272 гена *GSTP1* с бронхиальной астмой и особенностями ее течения // *Кубанский Научный Медицинский Вестник*. 2017. Т.24, №3. С.71–75. [https://doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-71-75](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-3-71-75)

33. Шагалина А.У., Селезнева Л.И., Хамидуллина С.Г., Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б. Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*) с бронхиальной астмой в республике Башкортостан // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012. Т.7, №1. С.98–102.

34. Василос Л.В., Кырстя О.Н., Иващенко Т.Э., Кожокару А.Н., Асеев М.В., Арамэ М.Г., Хородиштяну-банух А.И., Савоскина Д.В. Риск развития бронхиальной астмы и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (*GSTM1* и *GSTT1*) у представителей молдавской и других этнических групп: мета-анализ // *Российский Аллергологический Журнал*. 2014. №1. С.39–44.

35. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В., Федосеев Г.Б. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза atopической бронхиальной астмы // *Медицинская генетика*. 2008. Т.7, №10(76). С.3–13.

36. Куропатенко М.В., Иващенко Т.Э., Галустян А.Н., Желенина Л.А. Вклад полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте // *Медицинский академический журнал*. 2016. Т.16, №2. С.72–81.

37. Останкова Ю.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С., Лаврова О.В. Сравнительный анализ комплекса генов, принимающих участие в развитии бронхиальной астмы // *Медицинская Иммунология*. 2015. Т.17, №3S. С.71–72.

38. Castro M., Ferreira J., Sarmiento D., Carvalho C., Matos A., Bicho M. *GSTT1* and *GSTM1* null polymorphisms in bronchial asthma // *ERJ Open Research*. 2019. Vol.5 (Suppl.2). PP230. [https://doi: 10.1183/23120541.lungscienceconference-2019.PP230](https://doi.org/10.1183/23120541.lungscienceconference-2019.PP230)

39. Безруков Л.А., Колоскова Е.К., Галушинская А.В. Гиперчувствительность бронхов у детей с нейтрофильным фенотипом бронхиальной астмы при полиморфизме генов *GSTM1* и *GSTT1* // *Клиническая медицина*. 2014. Т.92, №9. С.51–53.

40. Галушинская А.В. Риск развития нейтрофильного воспаления бронхов у детей, болеющих бронхиальной астмой, при делеционном полиморфизме генов *GSTT1* и *GSTM1* // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12298> (дата обращения: 11.09.2019).

41. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика atopии: современное состояние // *Информационный вестник ВОГиС*. 2006. Т.10, №3. С.492–503.

42. Кобытина Г. Ф., Ахмадишина Л. З., Кочетова О. В., Бурдюк О.В., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных локусов генов метаболизма токсических соединений и свободных радикалов с развитием и прогрессированием хронической обструктивной болезни легких // Медицинская генетика. 2013. Т.12, №8. С.32–42.
43. Невзорова В.А., Вахрушева С.Е., Тилик Т.В., Исаева М.П. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы *GSTP1* и микросомальной эпоксидгидролазы *EPHX1* у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2013. № 1. С. 32–37. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-32-37>
44. Faramawy M.M., Mohammed T.O., Hossaini A.M., Kashem R.A., Abu Rahma R.M. Genetic polymorphism of *GSTT1* and *GSTM1* and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // J. Crit. Care. 2009. Vol.24, №3. P.7–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.06.004>
45. Hu G., Zhou Y., Hu J., Shi Z., Ran P., Yao W., Li B. Meta- and pooled analyses of the effect of glutathione S-transferase M1 and T1 deficiency on chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2008. Vol.12, №12. P.1474–1481.
46. Mehrotra S., Sharma A., Sharma J.K., Kumar S., Kar P., Sardana S. Polymorphism of Glutathione S-Transferase M1 and T1 gene LOCI in COPD // Int. J. Immunogenet. 2010. Vol.37, №4. P.263–267. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00918.x>
47. Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Ben Chibani J., Haj Khelil A. Association of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population // Biochem. Genet. 2010. Vol.48, №7–8. P.647–657. <https://doi.org/10.1007/s10528-010-9346-z>
48. Кобытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Целоусова О.В., Загидуллин Ш.З., Викторова Т.В. Анализ полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной защиты и их связь с развитием хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Башкортостан // Генетика. 2009. Т.45. №5. С.850–858.
49. Ахмадишина Л.З., Кобытина Г.Ф., Кочетова О.В., Викторова Т.В. Анализ ген (*CYP1A2*, *CYP2F1*, *NQO1*, *UGT2B7*, *CAT*, *GSTP1*)-средовых взаимодействий при профессиональном хроническом бронхите // Экологическая генетика. 2014. Т.12, №2. С.47–59.
50. Захаренков В.В., Гафаров Н.И., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С. Распределение биохимических и молекулярно-генетических маркеров генов у работников угледобывающих предприятий Кузбасса, больных хроническим пылевым бронхитом // Acta Biomedica Scientifica. 2012. №1(83). С.93–97.
51. Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Kutlina T.G., Valova Y.V., Kudoyarov E.R., Karimov D.D. Evaluation of the role of polymorphic locus of RS1138272 *GSTP1* gene in the development of complications in patients with chronic bronchitis // European Journal of Medicine. 2018. Vol.5, №1. P.50–55. <https://doi.org/10.13187/ejm.s.b.2018.1.50>
52. Кобытина Г.Ф., Янбаева Д.Г., Викторова Т.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и P1 у больных с муковисцидозом и хроническими заболеваниями дыхательной системы // Генетика. 2004. Т.40, №3. С.401–408.
53. Marson F.A.D.L., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Polymorphisms in the glutathione pathway modulate cystic fibrosis severity: a cross-sectional study // BMC Medical Genetics. 2014; Vol.15. P.27. doi: 10.1186/1471-2350-15-27
54. Lima C.S.P., Ortega M.M., Marson F.A.L., Zulli R., Ribeiro A.F., Bertuzzo C.S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and glutathione S-transferase null genotypes in cystic fibrosis patients in Brazil // J. Bras. Pneumol. 2012. Vol.38, №1. P.50–56. doi: 10.1590/S1806-37132012000100008
55. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. №3. С.50–68.
56. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Фетисова И.Н., Харламова Н.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т.63, №10. С.658–660. <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-658-660>
57. Karagianni P., Rallis D., Fidani L., Porpodi M., Kalinderi K., Tsakalidis C., Nikolaidis N. Glutathione-S-Transferase P1 polymorphisms association with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // Hippokratia. 2013. Vol.17, №4. P.363–367.
58. Wang X., Li W., Liu W., Cai B., Cheng T., Gao C., Mo L., Yang H., Chang L. *GSTM1* and *GSTT1* Gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population // Gene. 2014; Vol.533, №1. P.48–51. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.004>
59. Manar M.H., Brown M.R., Gauthier T.W., Brown L.A. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia // J. Perinatol. 2004. Vol.24. P.30–35. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211020>
60. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics // Curr. Opin. Genet. Dev. 2009. Vol.19. P.279–282. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.05.001>

REFERENCES

1. Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk Kray. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (61):31–35 (in Russian). [https://doi: 10.12737/21436](https://doi.org/10.12737/21436)
2. Misernitsky Yu.L. Clinical aspects of the evolution of chronic bronchopulmonary pathology: realities and prospects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(4):248–250 (in Russian). [https://doi: 10.21508/1027-4065-congress-2018](https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2018)
3. Baranov V.S., editor. The genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg: N-L; 2009 (in Russian).
4. Spitsyn V.A., Makarov S.V., Pai G.V., Bychkovskaya L.S. Polymorphism in human genes associated with biotransformation of xenobiotics. *Vavilov Journal of genetics and breeding* 2006; 10(1):97–105 (in Russian).
5. Leonov D.V., Ustinov E.M., Dereviannaya V.O., Kislitsky V.M., Samsonova S.K., Alatorseva M.E., Markelova A.N., Vysotskaya V.V., Churikova T.S., Trofimkina Yu.V., Mayorova A.O., Leikam S.E., Antipenko D.V., Mikhailovsky A.I., Grigoriev D.A., Borodin P.E., Borodin E.A. Genetic polymorphism. Value. Methods of research. *Amur Medical Journal* 2017; (2):62–67 (in Russian). [https://doi: 10.22448/AMJ.2017.2.62-67](https://doi.org/10.22448/AMJ.2017.2.62-67)
6. Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Voronina E.N., Filipenko M.L. Distribution of polymorphic variants of genes for xenobiotic biotransformation *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* in populations of native inhabitants and Russians of Eastern Siberia. *Medical Genetics* 2019; 18(2):24–34 (in Russian). [https://doi:10.25557/2073-7998.2019.02.24-34](https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34)
7. Bochkov N.P. Ecological genetics of the human. *Ecological genetics* 2003; 1(1):16–21 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/ecogen1016-21>
8. Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1830(5):3267–3288. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>
9. Belyaeva E.V., Yershova O.A. Polymorphism of gene glutathion-S-transferase Pi in teenagers from Buryat ethnic group living in the Irkutsk region. *Acta Biomedica Scientifica* 2016; 1(5):165–169 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/23418>
10. Feero W.G., Guttmacher A.E. Genomics, Personalized Medicine, and Pediatrics. *Acad. Pediatr.* 2014; 14(1):14–22 [doi: 10.1016/j.acap.2013.06.008](https://doi.org/10.1016/j.acap.2013.06.008)
11. Lu S.C. Glutathione synthesis. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1830(5):3143–3153. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>
12. Mannervik B., Awasthi Y. C., Board P. G., Hayes J.D., Di Ilio C., Ketterer B., Listowsky I., Morgenstern R., Muramatsu M., Pearson W.R., Pickett C. B., Sato K., Widersten M., Wolf C.R. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem. J.* 1992; 282(Pt 1):305–308. [https://doi: 10.1042/bj2820305](https://doi.org/10.1042/bj2820305)
13. Kenneth D.T., Danyelle M.T. Regulatory functions of glutathione S-transferase P1-1 unrelated to detoxification. *Drug Metab. Rev.* 2011; 43(2):179–193. [https://doi:10.3109/03602532.2011.552912](https://doi.org/10.3109/03602532.2011.552912)
14. Tew K.D., Manevich Y., Grek C., Xiong Y., Uys J., Townsend D.M. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51(2):299–313. [https://doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013)
15. Setko N.P., Bulycheva E.V. Modern aspects of searching markers of sensitivity under the action of environmental factors on the human (overview). *Orenburgskiy Meditsinskiy Vestnik* 2017; 5(4):4–16 (in Russian).
16. Fetisova I.N., Mezinsky S.S., Chasha T.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. Gene polymorphism of detoxication system. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy* 2014; 19(4):50–58 (in Russian).
17. García-Giménez J.L., Markovic J., Dasí F., Queval G., Schnaubelt D., Foyer C.H., Pallardó F.V. Nuclear glutathione. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1830(5):3304–3316. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.10.005>
18. Daurova L.V., Bittueva M.M., Bogotova Z.I., Dzhambetova P.M., Paritov A.Yu., Gidova E.M., Handokhov T.Kh., Sitnikov M.N. Variability in the *GSTP1* gene in patients with breast cancer in Kabardino-Balkaria. *Modern problems of science and education* 2016; 6 (in Russian). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25831>
19. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A., Ermolenko N.A., Voronina E.N., Filipenko M.L. Polymorphisms of the *GSTM1*, *GSTT1*, and *CYP2D6* xenobiotic biotransformation genes, which are possible risk markers of cancer in populations of indigenous ethnic groups and Russians of North Siberia. *Russian Journal of Genetics: Applied Research* 2012 (2):7–17. <https://doi.org/10.1134/S2079059712010091>
20. Luzina F.A., Doroshilova A.V., Smirnov V.Yu., Kazitskaya A.S., Gulyaeva O.N., Yadykina T.K., Kolbasko A.V. Analysis of polymorphism of the genes of the phase II of xenobiotics biotransformation (*GSTM1*, *GSTT1*) in the shorians and alien population of the Kemerovo region: the problem of the differences in mortality rate from malignant neoplasms. *Medicine in Kuzbass* 2017; 16(4):18–23 (in Russian).
21. Kaz'mina N.V. Patterns of changes in the metabolism of lymphocytes, lung tissue and gene polymorphism in patients with lung cancer: abstract of PhD thesis (Biol.). Irkutsk; 2010 (in Russian).

22. Carlsten C., Sagoo G.S., Frodsham A.J., Burke W., Higgins J.P. Glutathione S-Transferase M1 (*GSTM1*) Polymorphisms and Lung Cancer: A Literature-based Systematic HuGE Review and Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(7):759–774. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm383>
23. Nikolaev V.M., Ivanova F.G., Chirikova N.K., Aleksandrova E.N., Grigoreva L.V., Khusnutdinova E.K., Fedorova S.A. Study of *GSTT1* and *GSTM1* genes polymorphism in lung cancer patients and healthy controls in the Republic of Sakha (Yakutia). *Fundamental research* 2014; (11-9):1949–1953 (in Russian). Available at: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35875>
24. Wenzlaff A.S., Cote M.L., Bock C.H., Land S.J., Schwartz A.G. *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* polymorphisms, environmental tobacco smoke exposure and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis* 2005; 26(2):395–401. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh326>
25. Rusinova G. G., Azizova T. V., Vyazovskaya N. S., Glazkova I. V. Gur'yanov M. Yu., Osovets S. V. Role of Gene Polymorphisms of Phase II of Xenobiotic Biotransformation from Families of Glutathione-S-Transferase and N-Acetyltransferase in Susceptibility to Lung Cancer Among Mayak Workers. *Radiation biology. Radioecology* 2014; 54(4):350–359 (in Russian). doi: 10.7868/S0869803114040109
26. Alimova Y.B., Zhelenina L.A., Galustyan A.N., Korostovtsev D.S., Ivashchenko T.E. Genetic heterogeneity and phenotypes of bronchial asthma in children. *Clinical Practice in Pediatrics* 2012; 7(6):14–18 (in Russian).
27. Ishii T., Matsuse T., Igarashi H., Masuda M., Teramoto S., Ouchi Y. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280(6):L1189–L1195. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.6.L1189>
28. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutat. Res.* 2000; 464(1):65–76. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(99\)00167-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(99)00167-9)
29. Dedkov A.A., Bogomazov A.D., Ivanov V.P., Polonikov A.V., Bulgakova I.V., Kupriyanova Ya.S. Study of connection between polymorphism Ile105Val of the *GSTP1* gene and risk of atopic bronchial asthma at children of Kursk region. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2011; 1:31–35 (in Russian).
30. Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Kuznetsova M.S., Nagovitsyna E.B. Association of Ile105Val and Ala114Val *GSTP1* polymorphisms in children with chronic bronchopulmonary diseases. In: Proceedings of XVII International Congress "Evidence-based medicine is the foundation of modern healthcare". Khabarovsk: IPKSZ; 2018:71–72 (in Russian).
31. MacIntyre E.A., Brauer M., Melén E., Bauer C.P., Bauer M., Berdel D., Bergström A., Brunekreef B., Chan-Yeung M., Klümper C., Fuertes E., Gehring U., Gref A., Heinrich J., Herbarth O., Kerkhof M., Koppelman G.H., Kozyrskyj A.L., Pershagen G., Postma D.S., Thiering E., Tiesler C.M., Carlsten C. *GSTP1* and TNF Gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: the traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ. Health Perspect.* 2014; 122(4):418–424. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307459>
32. Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Kutlina T.G., Valova Y. V., Idiyatullina E.F. Analysis of the association of polymorphic locus rs1138272 of *GSTP1* gene with bronchial asthma and peculiarities of its course. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2017; 24(3):71–75 (in Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-3-71-75>
33. Shagalina A.U., Seleznyeva L.I., Khamidullina S.G., Mukhammadiyeva G.F., Bakirov A.B. Association study of polymorphisms of glutathion-s-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1*) with bronchial asthma in Bashkortostan. *Meditinskiiy vestnik Bashkortostana= Medical Bulletin of Bashkortostan* 2012; 7(1):98–102 (in Russian).
34. Vasilos L.V., Kyrstya O.N., Ivashchenko T.E., Kozhokaru A.N., Aseyev M.V., Arama M.G., Horodishtyanu-Banuh A.I., Savoskina D.V. Polymorphism in genes encoding xenobiotic-metabolizing enzymes (*GSTM1* and *GSTT1*) and the risk of asthma onset in moldovan and other ethnic groups: a meta-analysis. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal.* 2014; 1:39–44 (in Russian).
35. Baranov V.S., Ivashenko T.E., Lavrova O.V., Fedoseev G.B. Some genetic aspects of atopic bronchial asthma development. *Medicinskaâ genetika* 2008; 7(10):3–13 (in Russian).
36. Kuropatenko M.V., Ivaschenko T.E., Galustian A.N., Zhelenina L.A. The contribution of gene polymorphism of the xenobiotic detoxication system to the development of bronchial asthma phenotypes in childhood. *Meditinskiiy zhurnal* 2016; 16(2):72–81 (in Russian).
37. Ostankova Yu.V., Ivashchenko T.E., Baranov V.S., Lavrova O.V. Comparative analysis of the complex of genes involved in the development of bronchial asthma. *Meditinskaya immunologiya* 2015; 17(3S):71–72 (in Russian).
38. Castro M., Ferreira J., Sarmiento D., Carvalho C., Matos A., Bicho M. *GSTT1* and *GSTM1* null polymorphisms in bronchial asthma. *ERJ Open Research* 2019; 5(Suppl.2):PP230. <https://doi.org/10.1183/23120541.lungscienceconference-2019.PP230>
39. Bezrukov L.A., Koloskova E.K., Galushchinskaya A.V. Bronchial hypersensitivity in children with the neutrophilic phenotype of bronchial asthma and *GSTM1* and *GSTT1* gene polymorphism. *Klinicheskaya Meditsina* 2014; 92(9):51–53 (in Russian).
40. Galuschinskaya A.V. The risk of neutrophilic bronchi inflammation developing among children affected by bronchial asthma and deletion polymorphism of *GSTT1* and *GSTM1* genes. *Modern problems of science and education* 2014;

2 (in Russian). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12298>

41. Freidin M.B., Bragina E.Yu., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Genetics of atopy: current state. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* 2006; 10(3):492–503 (in Russian).

42. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Burduk Y.V., Zagidullin Sh.Z., Victorova T.V. Association of the genes involved in xenobiotic and antioxidant metabolism pathways with development and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Medicinskâ genetika* 2013; 12(8):32–42 (in Russian).

43. Nevzorova V.A., Vakhrusheva S.E., Tilik T.V., Isaeva M.P. Polymorphism of *GSTP1* and *EPHX1* genes in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease stages I and II. *Russian Pulmonology* 2013; (1):32–37 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-32-37>

44. Faramawy M.M., Mohammed T.O., Hossaini A.M., Kashem R.A., Abu Rahma R.M. Genetic polymorphism of *GSTT1* and *GSTM1* and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Crit. Care* 2009; 24(3):7–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.06.004>

45. Hu G., Zhou Y., Hu J., Shi Z., Ran P., Yao W., Li B. Meta- and pooled analyses of the effect of glutathione S-transferase M1 and T1 deficiency on chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12(12):1474–1481.

46. Mehrotra S., Sharma A., Sharma J.K., Kumar S., Kar P., Sardana S. Polymorphism of Glutathione S-Transferase M1 and T1 gene LOCI in COPD. *Int. J. Immunogenet.* 2010; 37(4):263–267. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00918.x>

47. Lakhdar R., Denden S., Knani J., Leban N., Daimi H., Hassine M., Lefranc G., Ben Chibani J., Haj Khelil A. Association of *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population. *Biochem. Genet.* 2010; 48(7-8):647–657. <https://doi.org/10.1007/s10528-010-9346-z>

48. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Cilousova O.S., Zagidullin Sh. Z., Victorova T. V. Polymorphism of the Genes for Antioxidant Defense Enzymes and their Association with the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Population of Bashkortostan. *Russian Journal of Genetics* 2009; 45(5):850–858 (in Russian).

49. Akhmadishina L.Z., Korytina G.F., Kochetova O.V., Viktorova T.V. Gene (*CYP1A2*, *CYP2F1*, *NQO1*, *UGT2B7*, *CAT*, *GSTP1*) – environment interactions analysis in occupational chronic bronchitis. *Russian Journal of Genetics: Applied Research* 2015; (5): 507–516. <https://doi.org/10.1134/S2079059715050020>

50. Zakharenkov V.V., Gafarov N.I., Panev N.I., Kucher A.N., Freydn M.B., Rudko A.A., Yadikina T.K., Kazitskaya A.S. Distribution of biochemical and molecular-genetic markers of genes in workers of coal mining enterprises of Kuzbass region suffering from chronic dust bronchitis. *Acta Biomedica Scientifica* 2012; (1):93-97 (in Russian).

51. Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Kutlina T.G., Valova Y.V., Kudoyarov E.R., Karimov D.D. Evaluation of the role of polymorphic locus of RS1138272 *GSTP1* gene in the development of complications in patients with chronic bronchitis. *European Journal of Medicine.* 2018; 5(1): 50–55. <https://doi.org/10.13187/ejm.s.b.2018.1.50>

52. Korytina G.F., Yanbaeva D.G., Victorova T.V. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and P1 in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory diseases. *Russian Journal of Genetics.* 2004; 40(3):401–408 (in Russian).

53. Marson F.A.D.L., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Polymorphisms in the glutathione pathway modulate cystic fibrosis severity: a cross-sectional study. *BMC Medical Genetics* 2014; 15:27. doi: 10.1186/1471-2350-15-27

54. Lima C.S.P., Ortega M.M., Marson F.A.L., Zulli R., Ribeiro A.F., Bertuzzo C.S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and glutathione S-transferase null genotypes in cystic fibrosis patients in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38(1):50–56. doi: 10.1590/S1806-37132012000100008

55. Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Ogorodova L.M. Molecular genetic mechanisms of bronchopulmonary dysplasia development. *Neonatology: news, opinions, training* 2015; 3:50–68 (in Russian).

56. Mezhtinskij S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Fetisova I.N., Kharlamova N.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. The polymorphism of detoxification system genes in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2018; 63(10):658–660 (in Russian). <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-658-660>

57. Karagianni P., Rallis D., Fidani L., Porpodi M., Kalinderi K., Tsakalidis C., Nikolaidis N. Glutathione-S-Transferase P1 polymorphisms association with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Hippokratia* 2013; 17(4):363–367.

58. Wang X., Li W., Liu W., Cai B., Cheng T., Gao C., Mo L., Yang H., Chang L. *GSTM1* and *GSTT1* Gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population. *Gene* 2014; 533(1):48–51. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.004>

59. Manar M.H., Brown M.R., Gauthier T.W., Brown L.A. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol.* 2004; 24:30–35. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211020>

60. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 19:279–282. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.05.001>

Информация об авторах:

Елена Владимировна Книжникова, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 1904lenok@mail.ru

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: evseeewa@yandex.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр 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 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Elena V. Knizhnikova, MD, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 1904lenok@mail.ru

Galina P. Evseeva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, 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: evseeewa@yandex.ru

Elena B. Nagovitsyna, MD, PhD (Med.), Leading staff scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, 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

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 10.02.2020
Принята к печати 24.02.2020

Received February 10, 2020
Accepted February 24, 2020

УДК 612.235(618.3-06+616.24-002).(001.5)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-126-136

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.С.Абулдинов

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

РЕЗЮМЕ. В статье представлен краткий обзор литературы о кислородтранспортной функции у беременных с внебольничной пневмонией. На сегодняшний день не расшифрованы причины увеличения частоты тяжелых осложнений и летальных исходов пневмоний у беременных. Особое место среди возбудителей внебольничной пневмонии у беременных занимают вирусы гриппа. Беременные рассматриваются как самостоятельная группа риска по развитию у них неблагоприятных исходов заболевания. В течение физиологически протекающей беременности повышается восприимчивость к респираторным инфекциям и увеличивается вероятность развития осложнений в результате существенного повышения газо- и энергообмена. Во время беременности включается ряд компенсаторных механизмов, способствующих оптимальному, более интенсивному режиму работы органов дыхания. Это обеспечивает нормальное течение беременности и родов. При внебольничной пневмонии включение компенсаторных механизмов становится затруднительным или невозможным. Нарушения функции внешнего дыхания с развитием гипоксии, изменением энергетического обмена, нарушения иммунного статуса, а также наличие инфекционно-воспалительного очага, сопутствующие заболевания органов дыхания, могут оказать неблагоприятное влияние на течение беременности. В свою очередь, ряд акушерских осложнений и гинекологических заболеваний могут вызвать серьезные нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Минимальные изменения уровней PaO_2 и PaCO_2 у матери могут свидетельствовать о тяжелой респираторной дисфункции и нарушении оксигенации плода даже в отсутствие яркой клинической картины. В литературе недостаточно сведений о состоянии кислородтранспортной функции и гемодинамики в фетоплацентарном комплексе при пневмонии в зависимости от срока гестации. Нет достаточного количества данных о течении беременности и осложнениях со стороны плода в зависимости от вида возбудителя, срока беременности и тяжести течения инфекционного процесса. Большой интерес представляет состояние фетоплацентарной системы у женщин с пневмонией.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, беременность, физиологическая иммуносупрессия, кислородный статус, транспорт кислорода.

FEATURES OF BLOOD OXYGEN TRANSPORT FUNCTION OF PREGNANT WOMEN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA (REVIEW)

A.S.Abuldinov

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

SUMMARY. This article presents a brief review on blood oxygen-transport-function of pregnant women with community-acquired pneumonia. At this moment, the reasons of the increased number of severe complications and fatal outcomes among pregnant women with pneumonia have not been identified. Influenza viruses take a special place among the causative agents of community-acquired pneumonia of pregnant women. Pregnant women are considered as an independent risk group due to the development of adverse outcomes of the disease. During physiological pregnancy, susceptibility to respiratory infections and the probability of complications increase as a result of significant increase in gas and energy exchange. During pregnancy, a number of compensatory mechanisms are activated to facilitate optimal, more intensive functioning of the respiratory system. This provides a normal course of pregnancy and childbirth. In case of com-

Контактная информация

Антон Сергеевич Абулдинов, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: abuldinov@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Anton S. Abuldinov, MD, Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: abuldinov@yandex.ru

Для цитирования:

Абулдинов А.С. Особенности кислородтранспортной функции крови у беременных с внебольничной пневмонией (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.126-136 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-126-136

For citation:

Abuldinov A.S. Features of blood oxygen transport function of pregnant women with community-acquired pneumonia (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ*=*Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):126-136 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-126-136

munity-acquired pneumonia, the activating of compensatory mechanisms becomes difficult or impossible. Respiratory disorders with hypoxia, changes in energy metabolism, immune status disorders and the presence of an infectious and inflammatory focus associated with respiratory diseases may have a negative effect on pregnancy. In turn, a number of obstetric complications and gynecological diseases can cause serious disorders of the respiratory and cardiovascular systems. Minimal changes in the mother's PaO_2 and PaCO_2 levels may indicate severe respiratory dysfunction and fetal oxygenation disorders even in the absence of a vivid clinical picture. The amount of information in literature on the state of oxygen transport function and hemodynamics in the fetoplacental complex while suffering from pneumonia depending on the period of gestation period is insufficient. There is not enough data on the course of pregnancy and fetal complications caused by different types of pathogen, stage of pregnancy and severity of infectious process. The condition of the fetoplacental system of women with pneumonia is of great interest.

Key words: community-acquired pneumonia, pregnancy, physiological immunosuppression, oxygen status, blood oxygen transport.

Сложившиеся представления о внебольничной пневмонии невозможно рассматривать как совершенную и логически завершённую теорию. В настоящее время остаются нерешёнными сложные вопросы диагностики, не расшифрованы причины увеличения частоты тяжёлых осложнений и летальных исходов пневмоний, нет полной ясности в отношении пневмонии у беременных [1].

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов лёгких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Для прогнозирования на основе патогенетической модели наиболее вероятной этиологии пневмонии, с целью назначения рациональной эмпирической антибактериальной терапии, создана и повсеместно применяется так называемая этиопатогенетическая рубрификация пневмоний: внебольничные (распространённые, бытовые) пневмонии; госпитальные (внутрибольничные, нозокомиальные) пневмонии; аспирационные пневмонии; пневмонии у лиц с тяжёлыми дефектами иммунитета [2].

В клинических рекомендациях Российского респираторного общества приводится следующее определение внебольничной пневмонии (ВП) – это острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, то есть вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода, отделениях длительного медицинского наблюдения больше 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в лёгких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Из многочисленных микроорганизмов лишь немногие обладают повышенной вирулентностью и способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать

воспалительную реакцию в дистальных отделах. К числу таких возбудителей в первую очередь относят пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) – 30-50% случаев заболевания [3].

Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. К редким (3-5%) возбудителям ВП относятся *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, другие энтеробактерии. Практика показывает, что у взрослых пациентов, переносящих ВП, нередко выявляется микст-инфекция. Так, примерно у половины больных (особенно у лиц молодого возраста) с пневмококковой этиологией заболевания одновременно удастся выявить серологические признаки активной микоплазменной или хламидийной инфекций [4, 5].

Среди других возбудителей ВП в последнее время упоминаются респираторные вирусы (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус), но в действительности в общей популяции они нечасто вызывают непосредственное поражение респираторных отделов лёгких и фигурируют в серологических тестах как сопровождающая параллельная инфекция [6]. Тем не менее, грипп служит причиной так называемой «дополнительной смертности», в период подъёма эпидемической заболеваемости, связанной с пневмониями [7].

Эпидемический грипп и, в целом, вирусные респираторные инфекции, безусловно, рассматриваются как ведущий фактор риска воспаления лёгких, являясь своеобразным проводником бактериальной инфекции. Однако вызываемые вирусами гриппа патологические изменения в лёгочной ткани представляют в первую очередь геморрагический отёк, а пневмония бактериальная является вторичной и развивается как осложнение. Естественно, что у беременных женщин риск развития таких осложнений ещё более высок. По данным ряда авторов, наиболее частыми осложнениями у беременных с ВП являются угроза прерывания беременности (68,4%), развитие фетоплацентарной недостаточности (60,5%), внутриутробная гипоксия плода (44,7%), нарушение маточно-плацентарного кровообращения (36,8%). Существует зависимость между сро-

ком гестации, в котором беременная перенесла пневмонию, и частотой развития осложнений для матери и плода: в I триместре – у 31,6%, во II триместре – у 23,7%, в III триместре – у 21,1% [8].

Эпидемиологические исследования по изучению этиологии ВП у беременных свидетельствуют о сходстве перечня видов микроорганизмов с таковыми, вызывающими заболевания у небеременных взрослых женщин [9]. Абсолютное большинство результатов проведенных исследований свидетельствуют о доминирующей роли пневмококка в этиологии ВП у беременных.

Среди потенциальных возбудителей ВП у беременных особое место занимает вирус гриппа А, что объясняется более высокой летальностью при гриппе по сравнению с небеременными женщинами. Беременные женщины рассматриваются как самостоятельная группа риска по развитию у них неблагоприятных исходов заболевания, что характеризуется более высокими показателями летальности по сравнению с общей популяцией, возросшим числом преждевременных родов и преждевременного оперативного родоразрешения, выполнявшихся по неотложным показаниям, а также увеличением случаев антенатальной гибели плода [10, 11].

Пневмококки, как и многие другие бактерии, являются обычными обитателями полости рта и верхних дыхательных путей. Проникновению их в дистальные отделы респираторного тракта препятствуют защитные структуры организма. Ведущее значение в патогенезе пневмоний имеют факторы, нарушающие динамическое равновесие между макро- и микроорганизмами. Чаще всего таковыми являются переохлаждение (расстройства микроциркуляции и нарушение мукоцилиарного клиренса), острая респираторно-вирусная инфекция (угнетение местных защитных факторов), очаговая инфекция, переутомление, гиповитаминоз, стрессовые ситуации, десинхронозы и другие факторы, снижающие резистентность организма.

Таким образом, причина развития первичной пневмонии заключается в воздействии на организм одного или нескольких факторов, проявляющихся в нарушениях иммунитета и системы неспецифической резистентности. Персистирующая микрофлора аспирируется при дыхании в нижележащие дистальные отделы респираторного тракта. Ингаляция микробного аэрозоля – менее часто наблюдаемый путь развития ВП. Он играет основную роль при инфицировании нижних отделов дыхательных путей облигатными возбудителями, например, *Legionella* spp. Гематогенный и лимфогенный пути инфицирования встречаются довольно редко и только при вторичных пневмониях. Попадая в респираторную зону и не встречая противодействия, бактерии интенсивно репродуцируются и активизируются. Выделяемые пневмококками ферменты (гемолизины, гиалуронидаза и лейкоцидин) приводят к резкому повышению сосуди-

стой проницаемости и началу альвеолярной экссудации. На данном этапе инфекция распространяется от альвеолы к альвеоле через поры Кона, а также через каналы Lambert, соединяющие бронхиолы с близлежащими альвеолами смежных ацинусов. Ограничивают миграцию микроорганизмов лишь плотные листки висцеральной плевры, поэтому воспалительный процесс даже при крупозной пневмонии ограничивается обычно одной долей, сопровождаясь, однако, перифокальной реакцией плевры сначала в виде отложения фибрина, что обуславливает появление болевого синдрома, а затем появления небольшого количества жидкости. Иногда это приводит к развитию пара- или метатравматического плеврита [12–14].

Экссудативный процесс в альвеолах претерпевает несколько фаз, характеризующихся последовательным поступлением в просвет плазмы и отложением фибрина, выходом эритроцитов и лейкоцитов. Период повышения сосудистой проницаемости сопровождается попаданием в артериальную кровь возбудителей и их токсинов. Таким образом, начальный период заболевания характеризуется транзиторной бактериемией артериального русла, при которой происходит естественная санация крови в капиллярной сети, что исключает возможность гематогенного реинфицирования легких. Однако именно это обстоятельство и вызывает клинические признаки интоксикации и обуславливает изменения лабораторных показателей воспаления. Гиперэргическая реакция, наблюдаемая при крупозной пневмонии, главным образом в виде гемодинамических нарушений, обусловлена анафилактическим ответом сенсibilизированного к пневмококку организма.

В случае, когда распространение возбудителей происходит преимущественно перибронхиально, а дальнейшая трансальвеолярная миграция блокирована мобилизованными защитными резервами, либо в результате своевременно начатого лечения, пневмонический процесс локализуется на уровне очагов размером 1-2 см в диаметре, иногда с тенденцией к слиянию. Однако зона инфильтрации в таких случаях обычно не превышает 1-2 сегментов, а участок раздражения плевры соответствует площади проекции этих сегментов. Реакция организма в таких случаях характеризуется как нормо- или гипозэргическая.

После того как экссудация пойдет на убыль, наступает фаза снижения сосудистой проницаемости вплоть до существенного уменьшения интенсивности капиллярного кровообращения не только в зоне инфильтрации, но и перифокально в прилегающих к очагу участках легочной ткани. Этот период характеризуется прогрессивным уменьшением признаков интоксикации и соответствует началу разрешения пневмонического процесса. Вместе с тем наблюдаются изменения со стороны бронхов пораженного участка легких: воспалительный отек слизистой оболочки, скопление густой вязкой мокроты приводят к значительному нарушению дренажной функции дыхательных путей. По данным

эндоскопических исследований, более чем у половины больных пневмонией проксимальные отделы бронхов, дренирующих пораженные сегменты, частично или полностью обтурированы слизистой пробкой. Это обстоятельство может стать ведущим фактором, препятствующим разрешению пневмонического процесса в респираторной зоне, так как в условиях снижения кровообращения и оттока лимфы основным путем эвакуации экссудата из альвеол является ретроградный – трансбронхиальный. Тем не менее постепенная нормализация всех указанных механизмов приводит к исчезновению пневмонической инфильтрации и восстановлению дренажной функции. Неосложнённое течение пневмонии при адекватном лечении приводит, как правило, к полному выздоровлению без формирования морфологических или функциональных дефектов. У беременных нарушение дренажа бронхиального дерева в условиях сниженного иммунитета нередко приводит к деструктивным осложнениям, вызванным активизацией сопутствующей микрофлоры, в первую очередь, стафилококков, обладающих мощной системой протеаз. Разрушение структурных элементов легочной ткани влечет за собой образование абсцессов, пневмоторакса, пиопневмоторакса, а также способствует возникновению внелегочных осложнений. В случае неблагоприятного течения пневмония часто завершается формированием участков пневмосклероза, плевральных спаек. С учетом описанных особенностей патогенеза ВП очевидно, что её этиология в подавляющем большинстве случаев связана с микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, состав которой зависит от внешней среды, возраста пациента и общего состояния здоровья [15].

Вирусы гриппа обладают тропностью к эпителию дыхательных путей. Они размножаются в клетках цилиндрического эпителия и вызывают их дегенеративные изменения, используя содержимое клеток для построения новых вирусных частиц. Массированный выход зрелых вирусов в межклеточное пространство нередко сопровождается гибелью эпителиальных клеток. Вирусы гриппа высвобождаются из клеток через их апикальные поверхности, что ограничивает распространение вируса во внутренние среды организма и определяет его преимущественный тропизм к эпителию респираторного тракта [16, 17]. При легком и среднетяжелом течении заболевания в инфекционный процесс преимущественно вовлечены верхние дыхательные пути и трахея, а в тяжелых и летальных случаях наблюдается поражение дистальной части бронхиального дерева и альвеол [18]. При этом репликация вируса происходит в альвеолоцитах, что напрямую, а также опосредованно через воспалительный ответ хозяина, приводит к повреждению альвеол [19].

Макроскопические черты гриппозной инфекции неспецифичны. Слизистая дыхательных путей в различной степени гиперемирована, цианотичная, пораженные отделы легких уплотнены, иногда наблюдается

отёк. В слизистой полости носа обычно наблюдается катаральное воспаление с умеренно выраженной гиперемией, лимфоидной инфильтрацией собственной пластинки, разрыхлением и десквамацией покровного эпителия. Наиболее постоянно выявляется поражение трахеи и бронхов в виде простого катарального воспаления, сопровождаемого дистрофическими изменениями поверхностных слоев респираторного эпителия с исчезновением ресничек, набуханием, вакуолизацией цитоплазмы, разрыхлением эпителиального пласта и последующей десквамацией пораженных клеток. Поражение мелких бронхов и бронхиол описывается как «некротизирующий бронхит и бронхиолит», который включает тотальное слущивание эпителия и формирование гиалиновых мембран на их внутренней поверхности, а в некоторых случаях – деструкцию и массивную нейтрофильную инфильтрацию их стенок [20]. Имеются также указания на облитерирующий бронхиолит [21]. Морфологические изменения в респираторных отделах легких включают скопление отечной жидкости в просветах альвеол с примесью фибрина, эритроцитов и десквамированных пневмоцитов с пикнотичными ядрами, утолщение альвеолярных перегородок вследствие полнокровия капилляров, интерстициального отека и лейкоцитарной инфильтрации. В целом, данные изменения описываются как вирусная пневмония [22–24].

Обсуждая вопросы патогенеза ВП у беременных следует указать на имеющее место во втором и в третьем триместрах угнетение материнского клеточного иммунитета, включающее снижение лимфоцитарного пролиферативного ответа, падение активности естественных киллеров, ограничение пула циркулирующих Т-хелперов, уменьшение лимфоцитарной цитотоксической активности, а также способность трофобласта продуцировать вещества, блокирующие распознавание матерью антигенов гистосовместимости плода. Гормональные изменения, сопровождающие естественное течение беременности, включая повышение уровня прогестерона, человеческого гонадотропина, α -фетопротеина и кортизола, могут также угнетать клеточный иммунитет [25, 26]. Все вышеуказанное может способствовать развитию ряда специфических инфекций, включая вирусные, грибковые, микобактериальные. Иммуносупрессия, направленная на сохранение аллоантигенного плода, усиливается по мере увеличения срока гестации [27].

Физиологическая иммуносупрессия относит беременных к группе лиц особенно восприимчивых к цитомегаловирусу (ЦМВ), как условно патогенному возбудителю [28, 29]. Поэтому среди беременных женщин довольно часто (от 3 до 28%, а по некоторым данным, до 79,2% случаев) выявляются инфицированные ЦМВ лица. Ещё большая встречаемость сероположительных лиц (в 95-98% наблюдений) отмечена у женщин с отягощенным акушерским анамнезом [30–33]. И хотя ЦМВ инфекция у беременных в большинстве

случаев протекает бессимптомно, имеется риск внутриутробного заражения развивающегося плода; он особенно высок (35-50%) в случаях первичного инфицирования. Так, по результатам исследований, проведенных А.И.Ожевым [34], 96% из обследованных беременных были серопозитивными в отношении ЦМВ, и 86,8% рожденных ими детей оказались инфицированными. Аналогичные наблюдения описаны и другими авторами. Установлено, что у иммунонекомпromетированных лиц первичное инфицирование протекает бессимптомно, клинические проявления заболевания отсутствуют. Лишь у 5% взрослых первичная инфекция начинается как острый локализованный процесс и проявляется мононуклеозоподобным синдромом (наблюдается субфебрильная температура, миалгия, головные боли, боли в горле). Гораздо реже первичное инфицирование протекает по типу быстро (в течение нескольких недель) прогрессирующего гепатита. В дальнейшем инфекция протекает латентно [35–37]. У иммунонекомпromетированных лиц чаще развивается генерализованная форма инфекции, при которой возможно поражение различных органов. Длительная персистенция ЦМВ в организме человека способствует еще большему угнетению функций иммунной системы и создает предпосылки для развития бактериальных осложнений. Поражение органов дыхания включает развитие бронхита, бронхиолита, интерстициальной пневмонии. Воспалительные процессы в легких часто протекают со стафилококковыми осложнениями и нередко сопровождаются абсцедированием [38, 39].

Так же в течение беременности уменьшается общий объем легких, их дыхательная экскурсия, повышается на 10% частота дыхания, что делает беременных более восприимчивыми к респираторным инфекциям и более уязвимыми в плане развития осложнений, как со стороны легких, так и генерализованных инфекций.

Во время беременности существенно повышаются газо- и энергообмен. Возрастающая потребность организма в кислороде обеспечивается компенсаторным увеличением частоты, глубины дыхания, минутной вентиляции и изменением легочных объемов. Изменению подвергается форма грудной клетки, которая несколько расширяется, а реберный угол увеличивается на 35-50%. Наблюдаются более высокое стояние диафрагмы и в связи с этим уменьшение объема легких, полностью не компенсирующееся увеличением диаметра грудной клетки. Это приводит к снижению остаточного объема легких, функциональной остаточной емкости. Жизненная емкость легких не меняется. Наиболее ранние изменения внешнего дыхания – это увеличение дыхательного объема до 40% за счет уменьшения резервного объема выдоха и возрастание максимальной вентиляции легких на больших сроках на 40-50%, что в конечном итоге увеличивает альвеолярную вентиляцию в среднем на 70%. Вследствие

этого оксигенация крови возрастает на 17-20% (до 104-108 мм рт. ст.). К концу первого триместра гестации адаптационные процессы в легких и почках у беременных приводят к изменениям кислотно-щелочного равновесия, гипервентиляция создает условия для развития слабого компенсированного (вследствие повышенной экскреции бикарбоната почками) респираторного алкалоза с рН в пределах 7,4-7,47, рСО₂ – 27-32 мм рт. ст. и бикарбоната – 18-21 ммоль/л [26, 40]. В третьем триместре гестации ввиду высокого стояния диафрагмы происходит углубление реберно-диафрагмального синуса, в связи с чем у каждой второй беременной развивается одышка. Вызванное увеличением дыхательного объема уменьшение резервного объема выдоха приводит к тому, что остаточный объем легких будет приближаться к функциональной остаточной емкости, создавая условия для коллапса мелких бронхов в нижележащих отделах во время нормального дыхания. Это способствует нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и развитию гипоксии. Показатели проходимости бронхов (объем форсированного выдоха в первую секунду, пиковая скорость выдоха при беременности не меняются. Данные изменения приводят к тому, что в случае развития пневмонии каждой пятой беременной требуется респираторная поддержка.

Таким образом, во время беременности включается ряд компенсаторных механизмов, способствующих оптимальному, более интенсивному режиму работы органов дыхания, что обеспечивает нормальное течение беременности и родов. При ВП включение указанных компенсаторных механизмов становится затруднительным или невозможным, что приводит к различным осложнениям как во время беременности, так и в родах. Осложнения гестации обусловлены развитием системного воспаления, оксидативного стресса, ДВС-синдрома у матери, приводящими к нарушениям всех функций плаценты, гипоксии, внутриутробному инфицированию плода, прерыванию беременности, кровотечению в родах [41].

Кислородный статус обеспечивается согласованным взаимодействием системы легочного газообмена, системы транспорта кислорода от альвеолокапиллярной мембраны до тканей, потребляющих кислород и системой утилизации кислорода тканями. Нарушение функционирования любого из этих звеньев сопровождается компенсаторными процессами, направленными на предупреждение развития гипоксического состояния. Система легочного газообмена характеризуется прежде всего параметрами газового состава крови, а также соотношением РаО₂/FiO₂, альвеоло-артериальным градиентом по кислороду, внутрileгочным шунтом, концепцией вентиляционно-перфузионного соотношения. Система транспорта кислорода оценивается насыщением гемоглобина кислородом, содержанием кислорода в артериальной крови и системной доставкой кислорода. Оценка утилизации кислорода

тканями является достаточно сложной проблемой. Основная трудность состоит в том, что практически все тесты и параметры, на основе которых оценивается кислородная потребность и фактическое потребление кислорода тканями, являются производными величинами, которые необходимо рассчитать исходя из множества других критериев [42]. Кислородный метаболизм напрямую связан с адаптационной реакцией организма. Особенно актуальным является сохранение транспорта кислорода и кислотно-основных параметров как одной из важнейших констант гомеостаза. Недостаточное поступление кислорода в клетки организма приводит к снижению синтеза АТФ и, следовательно, к метаболическим, функциональным и морфологическим нарушениям вплоть до гибели клеток.

Транспорт кислорода обеспечивается в основном гемоглобином, с которым связано примерно 80% всего кислорода, и только небольшая его часть растворена в крови в свободном состоянии. Кислород обратимо связывается с четырьмя атомами железа в молекуле гемоглобина, преобразуя дезоксигемоглобин в оксигемоглобин. Основной силой, определяющей связывание кислорода с гемоглобином, является напряжение кислорода в лёгочных капиллярах. Основным показателем количества кислорода, связанного с гемоглобином, является насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2), или сатурация гемоглобина. Каждая молекула кислорода может присоединять четыре молекулы кислорода, когда все участки молекулы гемоглобина заняты кислородом – молекула гемоглобина насыщена кислородом на 100%. Насыщение гемоглобина кислородом зависит от его парциального давления (PaO_2). Эта зависимость не является линейной. При превышении значения PaO_2 60 мм рт. ст. наблюдается фаза плато, для которой характерно максимальное насыщение гемоглобина кислородом (нормальные значения). Для оценки способности гемоглобина связывать O_2 предложен довольно интересный и ценный параметр, который обозначается P50. Этот параметр обозначает значение парциального давления кислорода в артериальной крови, при котором насыщение гемоглобина кислородом равно 50%, и, у здоровых людей, в среднем колеблется от 23 до 28 мм рт. ст. Снижение этого параметра означает увеличение аффинитета гемоглобина к кислороду, увеличение напротив, означает, что сродство гемоглобина к кислороду снижено. На изменение сродства гемоглобина к кислороду влияют несколько факторов. При снижении pH крови кривая диссоциации гемоглобина смещается вправо (повышение P50), при увеличении – кривая смещается влево. Концентрация двуокиси углерода влияет на кривую диссоциации гемоглобина кислородом двояким образом: с одной стороны, концентрация rCO_2 приводит к накоплению в крови карбаминовых соединений, которые влияют на сродство гемоглобина к кислороду; низкая их концентрация сдвигает кривую

вправо, повышение концентрации – влево. Вместе с тем, влияние CO_2 на pH крови всё же преобладает. Температура так же влияет на сродство гемоглобина к кислороду, хотя в меньшей степени, чем указанные выше показатели. Гипертермия вызывает повышение P50. На аффинитет гемоглобина к кислороду влияет и концентрация органических фосфатов, например, 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов, основного органического субстрата в эритроцитах. Его уменьшение повышает сродство гемоглобина к кислороду и сдвигает кривую диссоциации вправо, понижение концентрации обладает противоположным эффектом. Содержание кислорода в крови представляет собой суммарное количество кислорода, связанного с гемоглобином, и кислорода, растворённого в крови. Поскольку растворимость кислорода в крови крайне низка, содержание его в крови определяется почти исключительно кислородом, связанным с гемоглобином. Гемоглобин – наиболее важная детерминанта, которая определяет кислородную ёмкость крови.

Кислородтранспортная функция крови зависит и от морфофункционального состояния мембран эритроцитов, определяющих деформируемость клетки, участвующей в доставке кислорода к тканям организма. Деформируемость эритроцитов обеспечивает поток крови на уровне микроциркуляторного русла и тем самым способствует насыщению тканей кислородом. При сохранении свойств к деформации эритроциты повышают перенос в ткани кислорода, а при ухудшении этих свойств снижается тканевое парциальное давление кислорода. Способность эритроцитов к деформации определяется внутренней вязкостью, вязкоэластическими свойствами мембраны и отношением площади клетки к её объёму [43]. Эффективность переноса кровью кислорода зависит не только от чисто количественных параметров красной крови, но и от её качественных характеристик. Оценка состояния кислородтранспортной системы крови человека представляется перспективной при использовании наряду с традиционными гематологическими параметрами таких дополнительных показателей, как газовый состав крови, количество и соотношение разных фракций нормального гемоглобина и его дериватов.

Транспорт кислорода через плаценту зависит от соотношения кровотока в маточной артерии и кровотока в пуповине. К концу беременности значение PO_2 в материнской крови в плацентарных лакунах составляет почти 50 мм рт. ст., а значение PO_2 в крови плода перед её оксигенацией в плаценте составляет около 30 мм рт. ст. Следовательно, градиент парциальных давлений, обеспечивающий движение кислорода через плаценту, составляет около 20 мм рт. ст. Кривая диссоциации фетального оксигемоглобина смещена влево, в то время как кривая диссоциации оксигемоглобина матери – вправо; эти изменения способствуют доставке кислорода к плоду. CO_2 свободно проходит через плаценту. Гипервентиляция матери повышает градиент, способ-

ствующий диффузии CO_2 от плода в кровоток матери. Сродство к CO_2 у фетального гемоглобина ниже, чем у гемоглобина матери. Дефицит транспорта кислорода, возникающий как вследствие его недостатка, так и при его нормальном и даже избыточном содержании в тканях, лежит, в частности, в основе клинических проявлений хронической гипоксии плода. Недостаток кислорода оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта и инициирует свободнорадикальные процессы. В трофобласте нарушается нормальное течение метаболических процессов. Активные кислородные радикалы и продукты перекисидации вызывают истощение энергетических резервов клеток и нарушение структуры маточно-плацентарных сосудов. В результате активизируются процессы анаэробного гликолиза, нарушается синтез АТФ, в тканях плода тормозится липолиз, развиваются гипогликемия, гипоинсулинемия.

Нарушения функции внешнего дыхания с развитием гипоксии, изменением энергетического обмена, нарушениями иммунного статуса, а также наличие инфекционно-воспалительного очага, сопутствующие различным заболеваниям органов дыхания, могут оказать неблагоприятное влияние на течение беременности и повышать риск материнской и перинатальной смертности [44, 45]. В свою очередь, ряд акушерских осложнений и гинекологических заболеваний могут

вызвать серьезные нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Даже минимальные изменения уровней PaO_2 и PaCO_2 у матери могут свидетельствовать о тяжелой респираторной дисфункции и нарушении оксигенации плода даже в отсутствие яркой клинической картины [46].

В литературе недостаточно сведений о течении беременности и осложнениях со стороны плода в зависимости от вида возбудителя, срока беременности и тяжести течения инфекционного процесса. Большой интерес представляет состояние фетоплацентарной системы у женщин с пневмонией.

Анализ литературы показал, что в настоящее время крайне мало исследований состояния кислородтранспортной функции и гемодинамики в фетоплацентарном комплексе при пневмонии в зависимости от срока гестации.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сильвестров В. П. История изучения пневмонии // Терапевтический архив. 2000. Т.72, №3. С.32–35.
2. Бартлет Дж. Инфекции дыхательных путей: пер. с англ. М.-СПб: БИНОМ–Невский диалект, 2000. 192 с.
3. Чучалин А. Г. Пневмония – актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т.25, №2. С.143–150. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142
4. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., van der Werf T.S., Lo-Ten-Foe J.R., Postma M.J., Hak E. The role of streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2013. Vol.32, №3. P.305–316. doi: 10.1007/s10096-012-1778-4
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика, 2002. 488 с.
6. Казанцев В.А. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 112 с.
7. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии // Русский медицинский журнал. 1999. Т.7. №17. С.825–829.
8. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 112 с.
9. Гучев И.А., Раков А.Л., Синопальников А.И. Влияние химиопрофилактики на заболеваемость пневмонией в организованном коллективе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т.324, №3. С.54–61.
10. Lim B.H., Mahmood T.A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and pregnancy // J. Obstet. Gynecol. India. 2011. Vol.61, №4. P.386–393. doi: 10.1007/s13224-011-0055-2
11. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., Fry A.M., Seib K., Callaghan W.M., Louie J., Doyle T.J., Crockett M., Lynfield R., Moore Z., Wiedeman C., Anand M., Tabony L., Nielsen C.F., Waller K., Page S., Thompson J.M., Avery C., Springs C.B., Jones T., Williams J.L., Newsome K., Finelli L., Jamieson D.J. Pandemic H1N1 influenza in pregnancy working group. pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States // JAMA. 2010. Vol.303, №15. P. 1517–1525. doi:10.1001/jama.2010.479
12. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // Thorax. 2012. Vol.67. №1. P.71–79. doi: 10.1136/thx.2009.129502
13. Сильвестров В. П., Федотов П.И. Пневмония. М.: Медицина, 1987. 248 с.
14. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Каминский В.В. Внебольничные стафилококковые пневмонии // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т.3, №2. С.44–46.
15. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., Bass J.B., Broughton W.A., Campbell G.D., Dean N., File T., Fine M.J., Gross P.A., Martinez F., Marrie T.J., Plouffe J.F., Ramirez J., Sarosi G.A., Torres A., Wilson R., Yu V.L.; American

Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.163, №7. P.1730–1754. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.at1010

16. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol.75, №1. P.5–17. doi: 10.1189/jlb.0703315

17. Tamura S., Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004. Vol.57, №6. P.236–247.

18. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections // *Annu. Rev. Pathol.* 2008. Vol.3. P.499–522. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316

19. Basu A., Shelke V., Chadha M., Kadam D., Sangle S., Gangodkar S., Mishra A. Direct imaging of pH1N1 2009 influenza virus replication in alveolar pneumocytes in fatal cases by transmission electron microscopy // *J. Electron. Microsc.* (Tokyo). 2011. Vol.60, №1. P.89–93. doi: 10.1093/jmicro/dfq081

20. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D., da Silva L.F., Schout D., Galas F.R., Alves V.A., Malheiros D.M., Auler J.O. Jr, Ferreira A.F., Borsato M.R., Bezerra S.M., Gutierrez P.S., Caldini E.T., Pasqualucci C.A., Dolhnikoff M., Saldiva P.H. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.181, №1. P.72–79. doi: 10.1164/rccm.200909-1420OC

21. Capelozzi V.L., Parra E.R., Ximenes M., Bammann R.H., Barbas C.S., Duarte M.I. Pathological and ultrastructural analysis of surgical lung biopsies in patients with swine-origin influenza type A/H1N1 and acute respiratory failure // *Clinics (Sao Paulo)*. 2010. Vol.65, №12. P.1229–1237. doi: 10.1590/S1807-59322010001200003

22. Guarner J., Shieh W.J., Dawson J., Subbarao K., Shaw M., Ferebee T., Morken T., Nolte K.B., Freifeld A., Cox N., Zaki S.R. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs // *Am. J. Clin. Pathol.* 2000. Vol.114. №2. P.227–233. doi: 10.1309/HV74-N24T-2K2C-3E8Q

23. Kuiken T., Taubenberger J. Pathology of human influenza revisited // *Vaccine*. 2008. Vol.26, Suppl.4. P.D59–D66. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.025

24. Bal A., Suri V., Mishra B., Bhalla A., Agarwal R., Abrol A., Ratho R. K., Joshi K. Pathology and virology findings in cases of fatal influenza A H1N1 virus infection in 2009–2010 // *Histopathology*. 2012. Vol.60. №2. P.326–335. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04081.x

25. Архипов В.В., Валеев Р.Ш., Махмудходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Тимошина Е.Л., Фассахов Р.С., Цой А.Н. Заболевания легких при беременности / под ред. А.Г.Чучалина, В.И.Краснопольского, Р.С.Фассахова. М.: Атмосфера, 2002. 88 с.

26. Протопопова Н.В., Самчук П.М., Суховская В.В. Физиологические изменения в организме женщины при беременности: Руководство по акушерству и гинекологии. Иркутск: ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2005. 122 с.

27. Саиджалилова Д.Д., Худайбергенова И.К. Перинатальные осложнения беременных, перенесших пневмонию в различные сроки гестации // *Биология и интегративная медицина*. 2016. №5. С.63–68.

28. Никонов А.П., Асранкулова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // *Гинекология*. 2007. Т.9, №1. С.46–49.

29. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // *Акушерство и гинекология*. 2002. №3. С.59–63.

30. Долгих Т.И., Черешнев В.А., Назарова О.И. Распространенность и диагностика оппортунистических инфекций, вызванных цитомегаловирусом и парвовирусом В19 у больных с вторичными иммунодефицитами // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004. №1. С.24–27.

31. Сижажева А.М. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции // *Инновационная наука*. 2015. №12-2. С.289–292.

32. Кистенева Л.Б., Мартынов К.А., Хижнякова Т.М., Чешик С.Г. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // *Вопросы вирусологии*. 2003. Т.48, №6. С.4–8.

33. Краснов В. В., Малышева Е. Б. Цитомегаловирусная инфекция (скрытая угроза). Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. 64 с..

34. Ожегов А.И., Мякишева Л.С. Распространенность цитомегаловирусной инфекции у детей // *Российский педиатрический журнал*. 1999. №3. С.16–18.

35. Кузьмин В.Н. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // *Лечащий врач*. 2001. №10. С.55–58.

36. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // *Акушерство и гинекология*. 2002. №3. С.59–63.

37. Гельфанд Б.Р., Кассиль В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Литтерра, 2007. 232 с.

38. Кассиль В.Л. Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Медицина, 2003. 224 с.

39. McKinney W.P., Volkert P., Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy // *Arch. Intern.*

Med. 1990. Vol.150. №1. P.213–215.

40. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений (часть 2) // Вестник интенсивной терапии. 2001. №1. С.9–14.

41. Рубан В.В., Рыжкова Е.Ю. Интенсивная терапия типов нарушения центральной гемодинамики у больных острой распространенной пневмонией // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т.3. №2. С.76.

42. Низельник О.Л., Яновой В.В., Пустовит К.В., Садчиков С.В., Доровских Ю.В., Стукалов А.А., Ларионов В.А. Кислородный статус в интенсивной терапии. Благовещенск, 2007. 78 с.

43. Способ оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов периферической крови у беременных при обострении герпесвирусной инфекции: пат. 2389021 RU / авторы и заявители М.Т.Луценко, Н.А.Ишутина, И.А. Андриевская; патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Российской академии медицинских наук; заявл. 14.08.2008; опубл. 10.05.2010.

44. Бекметова Ш.К., Мирзаева Н.С., Джуманиязова Г.М. Течение и исход беременности у женщин с тяжелой внебольничной пневмонией // Авиценна. 2017. №7. С.4–6.

45. Ананьева М.А., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Харламова Н.В., Назаров С.Б. Особенности анамнеза матерей глубоко недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями инфекционной и неинфекционной этиологии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т.16. №5. С.71–75. doi: 10.17116/rosakush201616571-75

46. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Рекомендации пульмонологов по ведению беременных с различными заболеваниями легких // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2015. Т.23. №18. С.1067–1073.

REFERENCES

1. Sil'vestrov V.P. History of pneumonia studies. *Ter. Arkh.* 2000; 72(3):32–35 (in Russian).
2. Bartlett J. Management of respiratory tract infections. Hardcover; 1999.
3. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21st century. *Russian Pulmonology* 2015; 25(2):133–142 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142.
4. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., van der Werf T.S., Lo-Ten-Foe J.R., Postma M.J., Hak E. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32(3):305–316; doi: 10.1007/s10096-012-1778-4
5. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Chernekhovskaya. N.E. Pneumonia. Moscow: Ekonomika i informatika; 2002 (in Russian).
6. Kazantsev V.A. Community-acquired pneumonia. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
7. Novikov Yu.K. Community-acquired pneumonia. *Russkiy Meditskiy Zhurnal* 1999; 7(17):825–829 (in Russian).
8. Sinopal'nikov A.I., Fesenko O.V. Community-acquired pneumonia. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
9. Guchev I.A., Rakov A.L., Sinopal'nikov A.I. Effect of chemoprophylaxis on pneumonia morbidity in the organized collective. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal* 2003; 324(3):54–61 (in Russian).
10. Lim B.H., Mahmood T.A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. India* 2011; 61(4):386–393. doi: 10.1007/s13224-011-0055-2
11. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., Fry A.M., Seib K., Callaghan W.M., Louie J., Doyle T.J., Crockett M., Lynfield R., Moore Z., Wiedeman C., Anand M., Tabony L., Nielsen C.F., Waller K., Page S., Thompson J.M., Avery C., Springs C.B., Jones T., Williams J.L., Newsome K., Finelli L., Jamieson D.J. Pandemic H1N1 influenza in pregnancy working group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303(15):1517–1525. doi:10.1001/jama.2010.479
12. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67(1):71–79. doi: 10.1136/thx.2009.129502
13. Sil'vestrov V.P., Fedotov P.I. Pneumonia. M.: Meditsina; 1987 (in Russian).
14. Dvoretzkiy L.I., Yakovlev S.V., Kaminskiy V.V. Outpatient staphylococcal pneumonia. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya* 2001; 3(2):44–46 (in Russian).
15. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., Bass J.B., Broughton W.A., Campbell G.D., Dean N., File T., Fine M.J., Gross P.A., Martinez F., Marrie T.J., Plouffe J.F., Ramirez J., Sarosi G.A., Torres A., Wilson R., Yu V.L.; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(7):1730–1754. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.at1010
16. Message, S. D., Johnston, S. L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(1):5–17. doi:10.1189/jlb.0703315
17. Tamura S., Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa. *Jpn J. Infect. Dis* 2004; 57(6):236–247.

18. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections. *Annu. Rev. Pathol.* 2008; 3:499–522. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316
19. Basu A., Shelke V., Chadha M., Kadam D., Sangle S., Gangodkar S., Mishra A. Direct imaging of pH1N1 2009 influenza virus replication in alveolar pneumocytes in fatal cases by transmission electron microscopy. *J. Electron. Microsc.* (Tokyo). 2011; 60(1): 89–93. doi: 10.1093/jmicro/dfq081
20. Mauad T, Hajjar L.A., Callegari G.D., da Silva L.F., Schout D., Galas F.R., Alves V.A., Malheiros D.M., Auler J.O. Jr, Ferreira A.F., Borsato M.R., Bezerra S.M., Gutierrez P.S., Caldini E.T., Pasqualucci C.A., Dolnikoff M., Saldiva P.H. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(1): 72–79. doi: 10.1164/rccm.200909-1420OC
21. Capelozzi V.L., Parra E.R., Ximenes M., Bammann R.H., Barbas C.S., Duarte M.I. Pathological and ultrastructural analysis of surgical lung biopsies in patients with swine-origin influenza type A/H1N1 and acute respiratory failure. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65(12):1229–1237. doi: 10.1590/S1807-59322010001200003.
22. Guarner J., Shieh W.J., Dawson J., Subbarao K., Shaw M., Ferebee T., Morken T., Nolte K.B., Freifeld A., Cox N., Zaki S.R. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000; 114(2):227–233. doi: 10.1309/HV74-N24T-2K2C-3E8Q
23. Kuiken T., Taubenberger J. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine* 2008; 26(Suppl. 4):D59–D66. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.025
24. Bal A., Suri V., Mishra B., Bhalla A., Agarwal R., Abrol A., Ratho R.K., Joshi K. Pathology and virology findings in cases of fatal influenza A H1N1 virus infection in 2009–2010. *Histopathology* 2012; 60(2):326–335. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04081.x
25. Arkhipov V.V., Valeev R.Sh., Makhmutkhodzhaev A.Sh., Ogorodova L.M., Timoshina E.L., Fassakhov R.S., Tsoy A.N. Lung diseases during pregnancy. Moscow; 2002 (in Russian).
26. Protopopova N.V., Samchuk P.M., Sukhovskaya V.V. Physiological changes in a woman's body during pregnancy. Irkursk; 2005 (in Russian).
27. Saidzhalilova D.D., Khudaybergenova I.K. Perinatal complications of pregnancy suffered from pneumonia at different stages of gestation. *Biologiya i integrativnaya meditsina* 2016; 5:63–68 (in Russian).
28. Nikonov A.P., Asrankulova O.R. Cytomegalovirus infection and pregnancy. *Ginekologiya* 2007; 9(1):46–49 (in Russian).
29. Ordzhonikidze N.V., Tyutyunnik V.L. Cytomegalovirus infection and pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2002; 3:59–63 (in Russian).
30. Dolgikh T.I., Chereshev V.A., Nazarova O.I. The spread and diagnosis of opportunistic infections caused by cytomegalovirus and parvovirus B19 in patients with secondary immunodeficiencies. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni* 2004; 1:24–27 (in Russian).
31. Sizhazheva A.M. Laboratory diagnostics of a cytomegalovirus infection. *Innovatsionnaya nauka* 2015; 12-2:289–292 (in Russian).
32. Kistenyova L.B., Martynov K.A., Khizhnyakova T.M., Cheshik S.G. Cytomegalovirus infection in the pregnant women. Diagnostics and interpretation of examination results. *Voprosy Virusologii* 2003; 48(6):4–8 (in Russian).
33. Krasnov V.V., Malysheva E.B. Cytomegalovirus infection (hidden danger). Nizhniy Novgorod: NGMA; 2004 (in Russian).
34. Ozhegov A.I., Myakisheva L.S. Prevalence of the cytomegalovirus infection in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* 1999; 3:16–18 (in Russian).
35. Kuz'min V.N. Cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns. *Lechashchiy vrach* 2001; 10:55–58 (in Russian).
36. Ordzhonikidze N.V., Tyutyunnik V.L. Cytomegalovirus infection and pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2002; 3:59–63 (in Russian).
37. Gel'fand B.R., Kassil' V.L. Acute respiratory distress syndrome. Moscow: Litterra; 2007 (in Russian).
38. Kassil' V.L., Zolotokrylina E.S. Acute respiratory distress syndrome. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
39. McKinney W.P., Volkert P., Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150(1):213–215.
40. Kassil' V.L., Zolotokrylina E.S. Acute respiratory distress syndrome in the light of the modern performances (part 2). *Vestnik intensivnoy terapii* 2001; 1:9–14 (in Russian).
41. Ruban V.V., Ryzhkova E.Yu. Intensive therapy for types of central hemodynamic disorders in patients with acute widespread pneumonia. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* 2013; 3(2):76 (in Russian).
42. Nizel'nik O.L., Yanovoy V.V., Pustovit K.V., Sadchikov S.V., Dorovskikh Yu.V., Stukalov A.A., Larionov V.A. Oxygen status in intensive care. *Blagoveshchensk*; 2007 (in Russian).
43. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Patent 2389021 RU. A method for evaluating the structural and functional state of peripheral blood erythrocyte membranes in pregnant women with acute herpes virus infection; published

10.05.2010 (in Russian).

44. Bekmetova Sh.K., Mirzayeva N.S, Dzhumaniyazova G.M. The course and outcome of pregnancy in women with severe out-nosocomial pneumonia. *Avitsenna* 2017; 7:4–6 (in Russian).

45. Anan'yeva M.A., Shilova N.A., Chasha T.V., Kharlamova N.V., Nazarov S.B. Characteristics of health records in mothers of very preterm neonates with infectious and non-infectious respiratory disorders. *Rossiyskiy vestnik akusher-ginekologa* 2016; 16(5):71–75 (in Russian). doi: 10.17116/rosakush201616571-75

46. Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N. Pulmonology recommendations for conducting pregnant women with various lung diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* 2015; 23(18):1067–1073 (in Russian).

Информация об авторах:

Антон Сергеевич Абулдинов, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: abuldinov@yandex.ru

Author information:

Anton S. Abuldinov, MD, Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: abuldinov@yandex.ru

Поступила 07.02.2020

Принята к печати 21.02.2020

Received February 07, 2020

Accepted February 21, 2020

Подписано к печати 23.03.2020. Дата выхода из печати 31.03.2020. Дата выхода в свет: 31.03.2020. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 15,8. 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. Одириев. Свободная цена.