

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 80

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 2021

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
<https://cfpd.elpub.ru/jour>

**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 80

CHIEF EDITOR

V.P.Kolosov, MD, PhD, DSc, Professor,
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 2021

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

Phone (fax) – (8-4162) 77-28-07

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

<https://cfpd.elpub.ru/jour>

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.А.Сергеев, Б.И.Гельцер, С.М.Х.Саид Шох, В.Н.Котельников, Е.В.Маркелова.* Оценка индикаторов легочной волеми и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования..... 8
- И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр, Н.В.Лоскутова.* Повышение приверженности к лечению коморбидных больных с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких на фоне комплексной терапии... 18
- Е.А.Бородин, А.П.Чупалов, П.Д.Тимкин, Э.А.Тимофеев, Н.Ю.Леусова.* Подбор потенциальных лигандов к TRPM8 с помощью глубоких нейронных сетей и межмолекулярного докинга..... 26
- А.А.Уксуменко, М.В.Антонюк, Е.Е.Минеева, А.В.Юренко, К.К.Ходосова.* Клинико-иммунологическая эффективность сухих углекислых ванн на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации больных бронхиальной астмой и ожирением..... 34
- А.С.Иващенко, В.В.Ежов, Л.Ш.Дудченко, С.Н.Беляева, Г.Г.Масликова, Т.С.Яновский, В.И.Мизин, А.М.Ярош, П.Е.Григорьев, А.Ф.Пьянков.* Климато-погодные паттерны на климатическом курорте и медицинская реабилитация при болезнях органов дыхания..... 42
- Н.Л.Потапова, А.И.Марковская, И.Н.Гаймоленко.* Клиническое значение полиморфизма гена рецептора витамина Д при бронхиальной астме у детей..... 51

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- E.A.Sergeev, B.I.Geltser, S.M.Kh.Said Shokh, V.N.Kotelnikov, E.V.Markelova.* Assessment of indicators of pulmonary volemia and systemic inflammatory response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting
- I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar, N.V.Loskutova.* Increased adherence to the treatment of comorbid patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease on the background of complex therapy
- E.A.Borodin, A.P.Chupalov, P.D.Timkin, E.A.Timofeev, N.Yu.Leusova.* Selection of potential ligands for TRPM8 using deep neural networks and intermolecular docking
- A.A.Uksumenko, M.V.Antonyuk, E.E.Mineeva, A.V.Yurenko, K.K.Khodosova.* Clinical and immunological efficiency of dry carbon dioxide baths in patients with asthma and obesity at the ambulatory-polyclinic stage of rehabilitation
- A.S.Ivaschenko, V.V.Iezhov, L.Sh.Dudchenko, S.N.Beliaeva, G.G.Maslikova, T.S.Yanovskiy, V.I.Mizin, A.M.Yarosh, P.E.Grigo-riev, A.F.Pyankov.* Climate-weather patterns at climatic resort and medical rehabilitation of patients with lung diseases
- N.L.Potapova, A.I.Markovskaya, I.N.Gaymolenko.* Clinical significance of vitamin D receptor gene polymorphism in children with bronchial asthma

<i>А.И.Марковская, Н.Л.Потапова, И.Н.Гаймоленко.</i> Эволюция паттерна бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста.....	57	<i>A.I.Markovskaya, N.L.Potapova, I.N.Gaymolenko.</i> Evolution of bronchial obstruction pattern in children of preschool age	
<i>А.С.Холодов, К.Ю.Кириченко, К.С.Голохваст.</i> Гранулометрический состав атмосферных взвесей Петропавловска-Камчатского и Елизово по результатам нескольких лет исследований.....	66	<i>A.S.Kholodov, K.Yu.Kirichenko, K.S.Golokhvast.</i> Particle size distribution of airborne particulate matter in Petropavlovsk-Kamchatsky and Yelizovo based on the results of several years of study	
<i>В.П.Самсонов, А.К.Самсонов, С.В.Фукс.</i> Характеристика эндотоксикоза при гангрене легких.....	73	<i>V.P.Samsonov, A.K.Samsonov, S.V.Fuks.</i> Characteristics of endotoxycosis in pulmonary gangrene	
<i>И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, А.Н.Одиреев, Е.И.Карапetyан, Т.В.Смирнова, Е.В.Егоришина.</i> Изменение липидсинтезирующей функции печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших новорожденных.....	79	<i>I.N.Gorikov, L.G.Nakhamchen, A.N.Odireev, E.I.Karapetyan, T.V.Smirnova, E.V.Egorshina.</i> Changes in lipid-synthesizing function of the liver in congenital cytomegalovirus infection in death newborns	

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>А.А.Григоренко, В.В.Войцеховский, С.Н.Роцин.</i> Случай диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодулярным поражением шейки матки.....	84
---	----

SELECTED REPORTS

<i>A.A.Grigorenko, V.V.Voytsekhovskiy, S.N.Roshchin.</i> A case of diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma with extranodular cervical disease	
--	--

ОБЗОРЫ

<i>К.С.Лязгьян.</i> Клинико-иммунологические особенности новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у беременных женщин (обзор литературы).....	91
<i>Г.П.Евсеева, Р.С.Телепнева, Е.В.Книжникова, С.В.Супрун, С.В.Пичугина, Е.И.Яковлев, О.И.Галянт, В.К.Козлов, О.А.Лебедько.</i> COVID-19 в педиатрической популяции.....	100
<i>О.Ю.Кытикова, Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко.</i> Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью в патофизиологии заболеваний органов дыхания.....	115

REVIEWS

<i>K.S.Lyazgiyan.</i> Clinical and immunological features of new coronaviral infection SARS-CoV-2 in pregnant women (review)	
<i>G.P.Evseeva, R.S.Telepneva, E.V.Knizhnikova, S.V.Suprun, S.V.Pichugina, E.I.Yakovlev, O.I.Galyant, V.K.Kozlov, O.A.Lebed'ko.</i> COVID-19 in pediatric population	
<i>O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, Yu.K.Denisenko, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko.</i> Medium and long chain free fatty acid receptors in the pathophysiology of respiratory diseases	

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская. Проста-
гландины и их роль в ранние периоды
эмбрионального развития (обзор лите-
ратуры)..... 129

Э.Э.Абрамкин, И.Ю.Макаров,
Н.В.Меньщикова. Влияние цикловой
полихимиотерапии на морфофункцио-
нальное состояние половых желёз..... 138

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Марина Владимировна Антонюк. К 60-
летию со дня рождения..... 150

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya. Prostaglandins
and their role at early stages of embryonic
development (review)

E.E.Abramkin, I.Yu.Makarov,
N.V.Menshchikova. The effect of cyclic
polychemotherapy on the morphofunctional
state of the gonads

ANNIVERSARIES

Marina V. Antonyuk. To the 60th birthday

УДК 616.24-06:616.12-008.331(616.24-008.811.6-036.12+612-005.4)616.132.2-002-0819

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17

ОЦЕНКА ИНДИКАТОРОВ ЛЕГОЧНОЙ ВОЛЕМИИ И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Е.А.Сергеев¹, Б.И.Гельцер¹, С.М.Х.Саид Шох¹, В.Н.Котельников¹, Е.В.Маркелова²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

РЕЗЮМЕ. Введение. Системная воспалительная реакция (СВР) является облигатным проявлением операционного стресса, влияющим на функциональный статус больных, что важно учитывать у лиц с коморбидной патологией. **Цель.** Оценка взаимосвязи индикаторов легочной волемии и СВР у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в процессе выполнения коронарного шунтирования (КШ). **Материалы и методы.** В исследование включено 76 больных ИБС в возрасте от 53 до 77 лет, которым выполнялось КШ. Среди обследованных было выделено 2 группы: 39 пациентов с ИБС и 37 – с сочетанием ИБС и ХОБЛ. Методом транспульмональной термодилуции измеряли следующие показатели: легочный объем крови (ЛОК), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС), фракцию легочного шунта (Qs/Qt). Определяли концентрацию в крови интерлейкина 6 и 10 (IL-6, IL-10), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α); трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-β1), NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам. **Результаты.** Наиболее выраженные нарушения водного баланса легких, проявляющиеся ростом ИВСЛ, ИПЛС и Qs/Qt фиксировались у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС сразу после отхода от искусственного кровообращения. Уровень ЛОК во всех точках измерения у больных ХОБЛ был ниже, что свидетельствовало о преобладании правожелудочковой недостаточности. СВР на операционный стресс у данной категории больных проявлялась дискоординацией цитокинового профиля: резким увеличением концентрации IL-6 и IL-10 на фоне относительно стабильного уровня TNF-α и TGF-β1, а также подъемом NLR и PLR. **Заключение.** Однонаправленная реакция индикаторов легочной волемии и СВР на операционный стресс указывает на патофизиологические взаимосвязи изучаемых явлений.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, коморбидность, транспульмональная термодилуция, цитокины.

ASSESSMENT OF INDICATORS OF PULMONARY VOLEMIA AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

E.A.Sergeev¹, B.I.Geltser¹, S.M.Kh.Said Shokh¹, V.N.Kotelnikov¹, E.V.Markelova²

¹Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai,

Контактная информация

Евгений Александрович Сергеев, аспирант Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, Россия, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10. E-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeny A. Sergeev, MD, Postgraduate student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai, 690920, Russian Federation. E-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Для цитирования:

Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Саид Шох С.М.Х., Котельников В.Н., Маркелова Е.В. Оценка индикаторов легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17

For citation:

Sergeev E.A., Geltser B.I., Said Shokh S.M.Kh., Kotelnikov V.N., Markelova E.V. Assessment of indicators of pulmonary volemia and systemic inflammatory response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17

690920, Russian Federation

²Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Systemic inflammatory response (SIR) is an obligatory manifestation of operational stress affecting the functional status of patients, which is important to consider in persons with comorbid pathology. **Aim.** Evaluation of the relationship between pulmonary volemia and SIR indicators in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischemic heart disease (IHD) after coronary artery bypass grafting (CABG). **Materials and methods.** The study included 76 IHD patients aged 53 to 77 years who underwent CABG. Among the surveyed, 2 groups were identified: 39 patients with IHD and 37 – with a combination of IHD and COPD. The following indices were measured by transpulmonary thermodilution: pulmonary blood volume (PBV), extravascular lung water index (EVLWI), pulmonary vascular permeability index (PVPI), pulmonary shunt fraction (Q_s/Q_t). Determined the concentration in the blood of interleukin 6 and 10 (IL-6, IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α); transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), NLR – the ratio of neutrophils to lymphocytes; PLR – the ratio of platelets to lymphocytes. **Results.** The most pronounced disturbances in the water balance of the lungs, manifested by an increase in EVLWI, PVPI and Q_s/Q_t were recorded in patients with comorbidity of COPD and IHD immediately after withdrawal from cardiopulmonary bypass. The PBV level at all measurement points in patients with COPD was lower, which indicated the prevalence of right ventricular failure. SIR on operational stress in this category of patients was manifested by the discoordination of the cytokine profile: a sharp increase in the concentration of IL-6 and IL-10 against the background of a relatively stable level of TNF- α and TGF- β 1, as well as an increase in NLR and PLR. **Conclusion.** The unidirectional response of pulmonary volemia and SIR indicators to operational stress indicates the pathophysiological relationship of the studied phenomena.

Key words: coronary artery bypass grafting, comorbidity, transpulmonary thermodilution, cytokines.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к основным причинам инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира [1]. Коронарное шунтирование (КШ) является одной из ведущих хирургических технологий восстановления кровоснабжения миокарда, что увеличивает продолжительность и качество жизни больных. Как и любая хирургическая операция, КШ может сопровождаться осложнениями, чаще всего со стороны сердечно-сосудистой системы (40%) и органов дыхания (34%) [2]. Одним из факторов, способствующих их развитию, является наличие коморбидной патологии, которая фиксируется у 73–92% больных ИБС, направляемых на КШ [2]. При этом частота установленного на догоспитальном этапе диагноза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных ИБС составляет от 4,3 до 14% [3]. Вместе с тем, исследование вентиляционной функции легких перед плановым КШ позволяет выявить обструктивные нарушения легочной вентиляции почти у 40% больных [4]. Таким образом, в реальной клинической практике проблема распространенности респираторно-кардиальной коморбидности у больных ИБС является недооценённой ввиду гиподиагностики ХОБЛ.

Искусственное кровообращение (ИК) при кардиохирургических вмешательствах, в том числе КШ, увеличивает «агрессивность» операционного стресса, развитие которого тесно связано с системной воспалительной реакцией (СВР) в результате воздействия на организм комплекса повреждающих факторов: хирургической травмы, гипотермии, контакта форменных элементов крови с экстракорпоральным контуром аппарата ИК, транслокацией эндотоксинов в кровь через ишемизированную стенку кишечника на фоне централизации кровотока, продолжительным отсутствием легочной вентиляции и гипоперфузии тканей [5–7]. СВР

сопровождается высвобождением широкого спектра медиаторов воспаления, среди которых ведущая роль принадлежит про- и противовоспалительным цитокинам, дисбаланс которых провоцирует патофизиологические каскады иммунных реакций [5–7]. К индикаторам СВР помимо цитокинов относят ряд гематологических показателей, косвенно характеризующих воспалительный потенциал клеток крови: общее количество лейкоцитов (WBC), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) [8]. Наиболее опасным проявлением СВР является полиорганная недостаточность, развитие которой связано с диффузным повреждением сосудистого эндотелия, дисфункция которого является важнейшим патогенетическим фактором послеоперационных осложнений. К субклиническим признакам СВР у больных ИБС относят нарушения волемического статуса легких, развивающихся вследствие повышения проницаемости лёгочных сосудов в процессе выполнения КШ в условиях ИК [9]. Вместе с тем, патофизиологические механизмы нарушений водного баланса лёгких до конца не изучены, что побудило авторов к более детальному исследованию данной проблемы.

Цель исследования состояла в оценке взаимосвязи индикаторов легочной волемии и СВР у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС в процессе выполнения КШ в условиях ИК.

Материалы и методы исследования

Проспективное контролируемое клиническое исследование было проведено на базе отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Медицинского Центра Дальневосточного федерального университета (ДВФУ). В исследование было включено 76 больных ИБС (55 мужчин и 21 женщина)

в возрасте от 53 до 77 лет с медианой (Me) 66 лет и 95% доверительным интервалом ДИ, поступивших в стационар для планового КШ. Среди обследованных было выделено 2 группы, первую из которых составили 39 пациентов (15 женщин и 24 мужчины) с ИБС без легочной патологии, а вторую – 37 больных (8 женщин и 29 мужчин) с ИБС в сочетании с ХОБЛ II–III степени вне обострения. Больные двух групп были сопоставимы по функциональным классам (III–IV) стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Все протоколы и процедуры были одобрены локальным этическим комитетом Школы биомедицины ДВФУ. Всем больным было проведено КШ в условиях ИК. Шунтирование передней нисходящей артерии выполнялось с использованием левой внутренней грудной артерии, а других КА – с применением аутовенозных кондуитов. Число шунтов варьировало от 2 до 4. Для премедикации использовали комбинацию диазепама и промедола. Вводная анестезия выполнялась комбинацией пропофола – 1 мкг/кг и фентанила – 2 мкг/кг, а миорелаксация достигалась рокурнием бромидом – 0,6 мг/кг. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в протективном режиме с поддержанием дыхательного объема 6–8 мл/кг и оптимального давления в конце выдоха 5–8 см вод. ст. В процессе операции анестезия поддерживалась севофлураном 1,5–2 об % при потоке свежего газа 1–1,5 л/мин., а анальгезия – фентанилом в дозе 2–3 мкг/кг/час. Миорелаксация обеспечивалась рокурнием бромидом в дозе 0,1–0,075 мг/кг/час. ИК осуществлялось на аппарате Stokert S (Германия) в непульсирующем режиме с перфузионным индексом 2,5–2,7 л/мин/м² и средней продолжительностью 93,5±7,2 мин. Объем первичного заполнения составлял 1200 мл и включал сбалансированные кристаллоиды, 6%-й раствор гидроксиэтилированного крахмала, маннитол. Защита миокарда обеспечивалась кровяной антеградной кардиopleгией с интервалом 15–20 минут. Гемодинамические и волевические показатели регистрировали методом транспульмональной термодилуции с использованием монитора Dreger Delta XL и модуля Pulsion PiCCO Plus (Германия) после введения в плечевую артерию катетера из набора PV2015L20. Длительность его нахождения в артериальном русле составляла не более 3 суток. Промывание артериальной линии осуществлялась болюсами 0,9% раствора NaCl с добавлением гепарина 1 ЕД/мл. При калибровке модуля выполнялись 3 последовательных термодилуции. Анализ волевических параметров проводили на трёх этапах исследования: непосредственно после интубации трахеи и начала ИВЛ (I этап); после отключения аппарата ИК (II этап); через 24 часа после оперативного вмешательства (III этап). Регистрировали следующие показатели: легочный объем крови (ЛОК), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС),

фракцию легочного шунта, рассчитанную по формуле: $Q_s/Q_t = (CcO_2 - ctaO_2) / (CcO_2 - ctvO_2)$, где CcO_2 – концентрация кислорода в альвеолокапиллярной крови [9]. Последнюю определяли по формуле: $CcO_2 = [(ctaO_2) \times (1,33) \times (SaO_2)] + [(PAO_2) \times (0,00314)]$, где $ctaO_2$ – концентрация кислорода в артериальной крови, PAO_2 – парциальное давление кислорода в альвеолах, SaO_2 – сатурация артериальной крови, 1,33 – коэффициент Гюфнера; 0,00314 – свободный растворенный кислород в плазме крови.

На всех этапах исследования в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов R & D Systems (США) определяли: интерлейкин 6 (IL-6); интерлейкин 10 (IL-10); фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α); трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β 1). Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе MEK 6510 k (Япония). Анализировали следующие показатели: WBC – общее количество лейкоцитов; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам. Контрольную группу для сравнительного анализа показателей СВР составили 35 лиц того же возраста и пола без клинически выраженной коронарной и легочной патологии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2018) в среде операционной системы Windows 10. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Анализ данных выполнялся с помощью описательных статистик: средних значений, медиан (Me) и их 95% ДИ. Оценку корреляции признаков проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов всех групп на 3-х этапах исследования уровень ИВСВЛ превышал нормативные значения, но был наиболее высоким среди обследованных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ (табл. 1). В этой группе пациентов ИВСВЛ в процессе выполнения КШ варьировал от 13,6 до 14,3 мл/кг, что было выше верхней границы референсного диапазона в 1,9–2 раза. Через сутки после КШ значения этого показателя снизились на 40% от максимальной величины II этапа, но так и не достигли нормативного уровня, превышение которого в этой точке исследования составило 43%. У обследованных с респираторно-кардиальной коморбидностью уровень ИВСВЛ на I, II и III этапах исследования был выше аналогичного показателя в группе сравнения на 36, 28 и 23%, соответственно. У больных ИБС без легочной патологии в раннем послеоперационном периоде величина ИВСВЛ

превышала нормативные значения на 12,5%, что указывало на более интенсивное восстановление волемического статуса легких. Уровень ИПЛС у больных обеих групп на протяжении всего исследования не превышал пороговых значений и варьировал от 1,57 до 2,49 у.е. При этом у больных ХОБЛ данный показатель в разных точках наблюдения был достоверно выше, чем в группе сравнения на 41, 50 и 14%, соответственно. Его максимальный уровень фиксировали сразу после завершения ИК, а минимальный – через сутки после операции. Динамика изменений показателя ЛОК у больных обеих групп на всех этапах характеризовалась превышением верхней границы нормативного диапазона в 1,5-2 раза. Его максимальный подъём до 438,1 мл определялся у обследованных ИБС без лёгочной патологии до проведения ИК. На

этом этапе операции уровень ЛОК у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС был достоверно ниже ($p=0,041$). После отхода от ИК у больных обеих групп ЛОК достоверно снижался с дальнейшей тенденцией к его сокращению через сутки после КШ у обследованных с ХОБЛ и неизменным уровнем у лиц с ИБС без легочной патологии. При оценке фракции легочного шунта было установлено, что до подключения к ИК уровень Qs/Qt в группах сравнения достоверно не различался, но был выше нормативных значений в 1,4-1,6 раза. Максимальный подъём этого показателя регистрировался у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ после отхода от ИК. Через сутки после КШ величина Qs/Qt у больных обеих групп достигала нормативных значений и достоверно между собой не различалась.

Таблица 1

Индикаторы легочной волеми у больных до и после КШ [Ме, 95%ДИ]

Показатели и их нормативные значения	Этап исследования			P-Value
	I	II	III	
ИВСВЛ, мл/кг (3–7)	10 [8,4; 11,6] ¹ 13,6 [12,2; 15,1] ²	11,2 [9,1; 13,25] ³ 14,3 [12,1; 17,1] ⁴	7,88 [7,1; 8,6] ⁵ 10 [9,1; 11] ⁶	$p_{1-3}=0,12$; $p_{3-5}=0,06$ $p_{1-5}=0,014$; $p_{2-4}=0,08$ $p_{4-6}=0,06$; $p_{2-6}=0,04$; $p_{1-2}=0,024$; $p_{3-4}=0,017$; $p_{5-6}=0,035$
ЛОК, мл (170–200)	438,1 [395,8; 480,1] ¹ 395,3 [369,7; 421] ²	392,5 [359,3; 425,6] ³ 376 [307,1; 444,9] ⁴	396, 8 [350,1; 389,1] ⁵ 350,8 [313,1; 389,1] ⁶	$p_{1-3}=0,032$; $p_{3-5}=0,65$; $p_{1-5}=0,003$; $p_{2-4}=0,04$; $p_{4-6}=0,075$; $p_{2-6}=0,025$; $p_{1-2}=0,04$; $p_{3-4}=0,041$; $p_{5-6}=0,07$
ИПЛС, у.е. (1–3)	1,57 [1,32; 1,82] ¹ 2,22 [1,94; 2,5] ²	1,66 [1,45; 1,87] ³ 2,49 [2,22; 2,7] ⁴	1,65 [1,4; 1,8] ⁵ 1,88 [1,7; 2] ⁶	$p_{1-3}=0,045$; $p_{3-5}=0,15$; $p_{1-5}=0,06$; $p_{2-4}=0,07$; $p_{4-6}=0,03$; $p_{2-6}=0,022$; $p_{1-2}=0,013$; $p_{3-4}=0,025$; $p_{5-6}=0,056$
Qs/Qt , % (4–10)	14 [10; 18] ¹ 16 [9; 25] ²	15 [19; 22] ³ 26 [15; 37] ⁴	7 [3; 10] ⁵ 8 [5; 12] ⁶	$p_{1-3}=0,08$; $p_{1-5}=0,027$; $p_{2-4}=0,02$; $p_{2-6}=0,01$; $p_{1-2}=0,33$; $p_{3-4}=0,039$; $p_{5-6}=0,1$

Примечание: здесь и далее в таблицах в числителе – показатели первой группы, в знаменателе – второй; I этап – до оперативного лечения; II – после отхода от ИК; III – через сутки после КШ; p_{1-6} – достоверность различий показателей на этапах исследования.

Результаты исследования плазменной концентрации цитокинов показали, что у больных ИБС обеих групп уровни IL-10 и TNF- α до начала процедуры ИК достоверно от контроля не отличались; IL-6 соответствовал ему только у обследованных с ИБС без легочной патологии, а при коморбидности ИБС и ХОБЛ уровень данного цитокина был достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 2). Концентрация в крови TGF- β 1 у обследованных обеих групп на I этапе исследования была выше, чем в контроле на 47 и 53,2%,

соответственно. Анализ динамики изменений баланса цитокинов указывал на резкий подъём концентрации IL-6 и IL-10 после отхода от ИК с последующей тенденцией к снижению их уровня, который, однако, значительно (от 4,7 до 16 раз) превышал контрольные значения. Наиболее существенным было увеличение содержания IL-6 на II этапе исследования у больных с ХОБЛ: его концентрация по отношению к контролю возрастала в 92,4 раза, а по отношению к I этапу – в 420 раз. Прирост IL-6 в этой точке исследования у

больных ИБС без легочной патологии был менее выраженным, но также значительным (в 40-56 раз по сравнению с I этапом и с контролем). Темпы нарастания концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 при сопоставлении с провоспалительным IL-6 характеризовались аналогичной интенсивностью (от 50 до 60 раз по отношению к контролю и I этапу). При этом плазменные концентрации данного цитокина после отхода от ИК были достоверно выше у больных первой группы, а через сутки после КШ эти различия нивелировались. У больных первой и второй групп уровень TNF- α на II этапе по отношению к первому повышался в 1,68 и 1,9 раза, соответственно. При этом его концентрация в группах сравнения была одинаковой (3,46 пг/мл) и не ассоциировалась с коморбидным фоном больных ИБС. Через сутки после КШ у обследованных обеих групп отмечено статистически значимое снижение IL-6 по отношению к первой и второй точкам исследования. Динамика изменений противовоспалительного цитокина TGF- β 1 свидетельствовала о снижении его концентрации на II этапе исследования по отношению к исходному уровню на 27 и 40% у обследованных первой и второй групп, соответственно. Через сутки после КШ вектор указанных изменений сохранился: у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ плазменная концентрация данного цитокина была ниже в 1,34 раза по сравнению с больными ИБС без легочной патологии. Анализ динамики изменений гематологических индикаторов СВР указывал на прямую связь операционного стресса с увеличением общего количества WBC и дисбалансом лейкоцитарной формулы, проявляющимся увеличением процентной доли нейтрофилов на фоне снижения лимфоцитов и относительно стабильного уровня тромбоцитов. Было установлено, что до начала КШ содержание WBC у больных обеих групп не отличались от контрольных значений, а его максимальный подъём фиксировался после отхода от ИК, который сохранялся через сутки после операции. Необходимо также отметить, что содержание WBC у лиц с респираторной коморбидностью на этих этапах исследования было достоверно выше, чем в группе сравнения. Уровень NLR у больных обеих групп на I этапе исследования не отличался между собой, но был достоверно выше, чем в контроле. Его последующий рост на II этапе превышал исходную величину в 2,5 раза, а на III – в 4,2 раза. Достоверные межгрупповые различия NLR фиксировались только после отхода от ИК, что ассоциировалось с более значительным дисбалансом нейтрофилов и лимфоцитов при сочетании ИБС и ХОБЛ. Показатель PLR на I этапе КШ соответствовал уровню контроля, на II этапе был ниже его, а на III – в 1,8 раз выше, что определялось динамикой соотношений тромбоцитов и лимфоцитов. При этом достоверных различий данного показателя в группах сравнения обнаружено не было.

Для оценки возможных взаимосвязей индикаторов легочной волемии и СВР проводили корреляционный

анализ данных, полученных на II этапе исследования (табл. 3). Выбор точки исследования был обусловлен известными представлениями о более «агрессивном» воздействии факторов операционного стресса в период проведения ИК [5–7]. Результаты анализа показали наличие достоверных разнонаправленных связей слабой и средней интенсивности IL-6, IL-10, TGF- β 1, TNF- α , WBC и NLR с отдельными показателями волемического статуса легких. Наиболее выраженными были положительные корреляции IL-6 и IL-10 с ИПЛС и Qs/Qt у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ. Спектр и сила анализируемых взаимосвязей у пациентов первой группы были менее значимыми.

Одним из патофизиологических последствий реперфузионных процессов, ассоциированных с ИК, является накопление внесосудистой жидкости в легких за счет увеличения проницаемости их капилляров, что повышает вероятность острых повреждений лёгких. Риск этих осложнений существенно возрастает при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что определяет необходимость тщательного мониторинга волемического статуса легких, который обеспечивается методом транспульмональной термодилуции [2, 9]. В настоящем исследовании с помощью данной технологии были установлены особенности водного баланса лёгких при коморбидности ИБС и ХОБЛ в процессе выполнения КШ и в раннем послеоперационном периоде. Более высокие значения ИВСВЛ и ИПЛС у этой категории больных обусловлены повышением проницаемости капиллярного русла в результате патологической модификации легочной ткани за счет эмфизематозно-пневмосклеротических процессов, хронического системного воспаления и нарушения механизмов дренирования межклеточного пространства [9]. Максимальный рост венозной примеси у больных ХОБЛ после отхода от ИК может быть обусловлен резко выраженной эндотелиальной дисфункцией лёгочных сосудов, препятствующей эффективной реализации рефлекса Эйлера–Лильестранда, что приводит к сохранению кровотока в неентилируемых альвеолах [10]. Превышение нормативных значений уровня ЛОК у больных обеих групп объясняется левожелудочковой недостаточностью на фоне ХСН III–IV стадии, а меньший объём кровенаполнения лёгких у больных ХОБЛ по сравнению с ИБС без лёгочной патологии ассоциируется с более выраженными проявлениями правожелудочковой недостаточности [3, 4]. К ведущим патофизиологическим механизмам нарушения гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях ИК относят СВР, медиаторы которой способны усиливать эндотелиальную дисфункцию, проницаемость легочных сосудов и провоцировать дисбаланс волемического статуса лёгких. В нашем исследовании дискоординация цитокинового профиля была более выраженной при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что проявлялось резким подъёмом концентрации IL-6, относительно симметричным ответом его

функционального антагониста IL-10 и сокращением секреции противовоспалительного медиатора TGF- β 1. Известно, что IL-6 относится к ведущим провоспалительным цитокинам, участвующим в патогенезе стресс-индуцированной СВР [5, 7]. Он усиливает воспалительный каскад, активацию эндотелиальных клеток, миграцию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, обладает прокоагулянтной и атерогенной

активностью [6, 11, 12]. Показано, что IL-6 способен угнетать продукцию TNF- α , а также стимулировать образование белков острой фазы и растворимых рецепторов для TNF- α [4]. Этот механизм может объяснять отсутствие заметного повышения концентрации TNF- α сразу после отхода от ИК и её более низкие значения по сравнению с контролем через сутки после КШ у больных обеих групп.

Таблица 2

Индикаторы СВР у больных ИБС до и после КШ [Ме, 95%ДИ]

Показатели	Контрольная группа (n=35)	Этап исследования			P-Value
		I	II	III	
IL 6, пг/мл	1,09 [0,45; 1,74]	0,78[0,48;1,07] ¹ 0,24[0,03;0,46] ²	43,6[30,1;57,1] ³ 100,7[39,3;161,2] ⁴	9,24[6,76;11,72] ⁵ 17,61[8,43;26,78] ⁶	$p_{1-3}=0,0002$; $p_{3-5}=0,0012$; $p_{1-5}=0,0029$; $p_{2-4}=0,002$; $p_{4-6}=0,0034$; $p_{2-6}=0,0012$; $p_{1-2}=0,015$; $p_{3-4}=0,026$; $p_{5-6}=0,013$; $p_{0-1}=0,057$; $p_{0-2}=0,01$; $p_{0-3}=0,002$; $p_{0-4}=0,002$; $p_{0-5}=0,001$; $p_{0-6}=0,003$
IL 10, пг/мл	7,51 [5,52; 9,49]	0,78[0,48;1,07] ¹ 0,24[0,03;0,46] ²	473,1[400;546] ³ 397,1[284,6;509,7] ⁴	40,97[19,13;62,8] ⁵ 35,22[19,65;50,8] ⁶	$p_{1-3}=0,0002$; $p_{3-5}=0,0002$; $p_{1-5}=0,016$; $p_{2-4}=0,002$; $p_{4-6}=0,008$; $p_{2-6}=0,005$; $p_{1-2}=0,07$; $p_{3-4}=0,04$; $p_{5-6}=0,06$; $p_{0-1}=0,06$; $p_{0-2}=0,03$; $p_{0-3}=0,021$; $p_{0-4}=0,001$; $p_{0-5}=0,025$; $p_{0-6}=0,004$
TNF α , пг/мл	2,51 [1,99; 3,02]	2,1[1,65;2,55] ¹ 1,83[1,04;2,22] ²	3,46[2,82;4,09] ³ 3,46[2,29;4,63] ⁴	1,69[1,03;2,34] ⁵ 1,46[0,8;1,73] ⁶	$p_{1-3}=0,012$; $p_{3-5}=0,007$; $p_{1-5}=0,07$; $p_{2-4}=0,014$; $p_{4-6}=0,03$; $p_{2-6}=0,044$; $p_{1-2}=0,071$; $p_{3-4}=0,081$; $p_{5-6}=0,09$; $p_{0-1}=0,2$; $p_{0-2}=0,017$; $p_{0-3}=0,029$; $p_{0-4}=0,29$; $p_{0-5}=0,032$; $p_{0-6}=0,001$
TGF β 1, пг/мл	18,88 [11,9; 25,86]	27,86[24,04;31,68] ¹ 28,92[22,27;35,56] ²	21,95[17,63;26,27] ³ 19,48[13,69;25,27] ⁴	25,04[19,82;30,26] ⁵ 18,55[11,27;25,82] ⁶	$p_{1-3}=0,04$; $p_{3-5}=0,28$; $p_{1-5}=0,4$; $p_{2-4}=0,0018$; $p_{4-6}=0,86$; $p_{2-6}=0,013$; $p_{1-2}=0,07$; $p_{3-4}=0,08$; $p_{5-6}=0,04$; $p_{0-1}=0,02$; $p_{0-2}=0,018$; $p_{0-3}=0,41$; $p_{0-4}=0,51$; $p_{0-5}=0,17$; $p_{0-6}=0,7$
WBC, 10 ⁹ /л	6,22 [5,63; 6,82]	6,78[5,98;7,58] ¹ 5,77[4,81;6,73] ²	13,25[11,85;14,64] ³ 14,78[12,18;17,37] ⁴	12,08[9,4;13,05] ⁵ 13,13[11,9;14,4] ⁶	$p_{1-3}=0,003$; $p_{3-5}=0,17$; $p_{1-5}=0,00058$; $p_{2-4}=0,003$; $p_{4-6}=0,21$; $p_{2-6}=0,003$; $p_{1-2}=0,12$; $p_{3-4}=0,04$; $p_{5-6}=0,3$; $p_{0-1}=0,1$; $p_{0-2}=0,1$; $p_{0-3}=0,001$; $p_{0-4}=0,02$; $p_{0-5}=0,026$; $p_{0-6}=0,04$
NLR, у.е	1,41 [1,13; 1,68]	2,2[1,74;2,65] ¹ 1,83[1,27;2,38] ²	5,81[4,44;7,17] ³ 4,47[3,1;5,84] ⁴	8,45[7;10,86] ⁵ 8,46[5,05;11,86] ⁶	$p_{1-3}=0,006$; $p_{3-5}=0,021$; $p_{1-5}=0,006$; $p_{2-4}=0,02$; $p_{4-6}=0,03$; $p_{2-6}=0,01$; $p_{1-2}=0,21$; $p_{3-4}=0,036$; $p_{5-6}=0,1$; $p_{0-1}=0,04$; $p_{0-2}=0,021$; $p_{0-3}=0,03$; $p_{0-4}=0,01$; $p_{0-5}=0,04$; $p_{0-6}=0,01$
PLR, у.е.	94,4 [83,3; 105,4]	86,78[71,54;102,01] ¹ 81,86[46,93;116,79] ²	70,75[58,34;83,16] ³ 66,77[47,48;86,06] ⁴	168,3[146,3;190,3] ⁵ 170,4[117,8;223] ⁶	$p_{1-3}=0,23$; $p_{3-5}=0,026$; $p_{1-5}=0,023$; $p_{2-4}=0,063$; $p_{4-6}=0,0062$; $p_{2-6}=0,043$; $p_{1-2}=0,09$; $p_{3-4}=0,09$; $p_{5-6}=0,06$; $p_{0-1}=0,3$; $p_{0-2}=0,3$; $p_{0-3}=0,05$; $p_{0-4}=0,051$; $p_{0-5}=0,023$; $p_{0-6}=0,036$

Примечание: p_{1-6} – статистическая значимость в группах сравнения; p_0 – по отношению к контролю.

Для оценки возможных взаимосвязей индикаторов легочной волемии и СВР проводили корреляционный анализ данных, полученных на II этапе исследования (табл. 3). Выбор точки исследования был обусловлен известными представлениями о более «агрессивном»

воздействии факторов операционного стресса в период проведения ИК [5–7]. Результаты анализа показали наличие достоверных разнонаправленных связей слабой и средней интенсивности IL-6, IL-10, TGF- β 1, TNF- α , WBC и NLR с отдельными показателями волеми-

ского статуса легких. Наиболее выраженными были положительные корреляции IL-6 и IL-10 с ИПЛС и Qs/Qt у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ.

Спектр и сила анализируемых взаимосвязей у пациентов первой группы были менее значимыми.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции индикаторов легочной волеми и СВР у больных ИБС после отхода от ИК

Показатели	ИВСВЛ, мл/кг	ЛОК, мл	ИПЛС, у.е.	Qs/Qt, %
IL-6, пг/мл	$\frac{0,39^*}{0,37^*}$	$\frac{-0,28^*}{0,36^*}$	$\frac{0,38^*}{0,61^*}$	$\frac{0,16^*}{0,54^*}$
IL-10, пг/мл	$\frac{0,37^*}{0,35^*}$	$\frac{0,35^*}{0,17^*}$	$\frac{0,47^*}{0,49^*}$	$\frac{0,04^*}{0,52^*}$
TNF α , пг/мл	$\frac{-0,11}{0,24}$	$\frac{-0,11}{0,15}$	$\frac{0,005}{0,14}$	$\frac{0,54}{0,15}$
TGF β 1, пг/мл	$\frac{0,22}{0,13}$	$\frac{-0,15}{0,11}$	$\frac{-0,21}{-0,42^*}$	$\frac{-0,12}{-0,32^*}$
WBC, 10 $\times$ 9/л	$\frac{0,25}{0,36^*}$	$\frac{-0,14}{-0,17^*}$	$\frac{-0,08}{0,15}$	$\frac{0,15}{0,47^*}$
NLR, у.е.	$\frac{0,13}{0,08}$	$\frac{0,03}{0,05}$	$\frac{0,07}{0,11}$	$\frac{0,16}{0,37^*}$
PLR, у.е.	$\frac{0,14}{0,08}$	$\frac{-0,09}{0,11}$	$\frac{0,26}{0,31}$	$\frac{0,037}{0,12}$

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$).

Одним из патофизиологических последствий реперфузионных процессов, ассоциированных с ИК, является накопление внесосудистой жидкости в легких за счет увеличения проницаемости их капилляров, что повышает вероятность острых повреждений лёгких. Риск этих осложнений существенно возрастает при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что определяет необходимость тщательного мониторинга волемического статуса легких, который обеспечивается методом транспульмональной термодилуции [2, 9]. В настоящем исследовании с помощью данной технологии были установлены особенности водного баланса лёгких при коморбидности ИБС и ХОБЛ в процессе выполнения КШ и в раннем послеоперационном периоде. Более высокие значения ИВСВЛ и ИПЛС у этой категории больных обусловлены повышением проницаемости капиллярного русла в результате патологической модификации легочной ткани за счет эмфизематозно-пневмосклеротических процессов, хронического системного воспаления и нарушения механизмов дренирования межклеточного пространства [9]. Максимальный рост венозной примеси у больных ХОБЛ после отхода от ИК может быть обусловлен резко выраженной эндотелиальной дисфункцией лёгочных сосудов, препятствующей эффективной реализации рефлекса Эйлера–Лиллестранда, что приводит к сохранению кровотока в неентилируемых альвеолах [10]. Превышение нормативных значений уровня ЛОК у больных обеих групп объясняется левожелудочковой недостаточностью на фоне ХСН III–IV стадии, а меньший объём кровенаполнения лёгких у больных ХОБЛ

по сравнению с ИБС без лёгочной патологии ассоциируется с более выраженными проявлениями правожелудочковой недостаточности [3, 4]. К ведущим патофизиологическим механизмам нарушения гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях ИК относят СВР, медиаторы которой способны усиливать эндотелиальную дисфункцию, проницаемость легочных сосудов и провоцировать дисбаланс волемического статуса лёгких. В нашем исследовании дискоординация цитокинового профиля была более выраженной при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что проявлялось резким подъёмом концентрации IL-6, относительно симметричным ответом его функционального антагониста IL-10 и сокращением секреции противовоспалительного медиатора TGF- β 1. Известно, что IL-6 относится к ведущим провоспалительным цитокинам, участвующим в патогенезе стресс-индуцированной СВР [5, 7]. Он усиливает воспалительный каскад, активацию эндотелиальных клеток, миграцию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, обладает прокоагулянтной и атерогенной активностью [6, 11, 12]. Показано, что IL-6 способен угнетать продукцию TNF- α , а также стимулировать образование белков острой фазы и растворимых рецепторов для TNF- α [4]. Этот механизм может объяснять отсутствие заметного повышения концентрации TNF- α сразу после отхода от ИК и её более низкие значения по сравнению с контролем через сутки после КШ у больных обеих групп.

Увеличение общего количества WBC с возрастающей долей нейтрофилов и снижением лимфоцитов от-

носится к «классическим» признакам воспаления различного генеза [8]. В нашем исследовании уровень WBC на II и III этапах исследования при коморбидности ХОБЛ и ИБС был выше, чем в группе сравнения, что может объясняться их более высоким провоспалительным потенциалом у данной категории больных [13]. NLR является индикатором, позволяющим предсказать вероятность смерти у больных с острым коронарным синдромом и аритмиями [14]. В нашей работе резкое увеличение NLR на II и III этапах исследования было обусловлено преимущественным снижением числа лимфоцитов. Одна из гипотез, объясняющих увеличение NLR у больных с сердечно-сосудистой патологией, связана с перемещением лимфоцитов из периферической крови в миокард с последующей его инфильтрацией, что было выявлено у лиц с острым инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью [15]. В экспериментальных работах было показано, что стресс-индуцированная реакция лёгких проявляется в лейкоцитарной инфильтрации их паренхимы, разрушением микроциркуляторного русла, снижением функциональной активности сурфактанта [7]. PLR, подобно NLR, является маркером воспаления, увеличение которого более 150 у.е. коррелирует с неблагоприятным прогнозом больных с патологией кровообращения [8]. В нашем исследовании двукратный рост данного показателя у больных обеих групп через сутки после КШ указывает на высо-

кий риск постперфузионных осложнений, связанных с ИК. Результаты корреляционного анализа могут свидетельствовать о патогенетической роли гиперцитокиемии (IL-6, IL-10, TGF- β 1), дисбаланса в соотношении нейтрофилов и лимфоцитов в нарушении волемического статуса лёгких и увеличении фракции легочного шунта. Взаимосвязь указанных явлений была более выраженной при коморбидности ХОБЛ и ИБС. Полученные данные позволяют высказать предположение о целесообразности использования у этой категории больных в процессе выполнения КШ стресс-лимитирующей терапии, ограничивающей активность альтерирующих факторов.

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

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131 и 19-29-01077

Funding Sources

The study was supported by RFBR (project No. 18-29-03131 and 19-29-01077).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н. Н., Якушин С. С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование // Терапевтический архив. 2017. Т.89, №9. С.53–59. doi: 10.17116/terarkh201789953–59
2. Рублев В. Ю., Сергеев Е. А., Гельцер Б. И. Информативность гемодинамических индикаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца в прогнозировании результатов аорто-коронарного шунтирования // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. №1. С.16–22. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-16-22
3. Campo G., Pavasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management // Cardiovasc. Drugs Ther. 2015. Vol.29, №2. P.147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
4. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Барбараш О.Л. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т.21, №2. С.85–97. doi: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97
5. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Цитокины и воспаление. 2015. Т.14, №2. С.48–55.
6. Селимян Л.С., Самуилова Д.Ш., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Сигаев И.Ю. Динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда и системного воспалительного ответа при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска // Клиническая физиология кровообращения. 2017. Т.14, №1. С.21–30. doi: 10.24022/1814-6910-2017-14-1-21-30
7. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Хардинова С.А. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №4. С.260–268. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268
8. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №12.

C.172–178. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923

9. Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Рублев В.Ю., Сергеева Е.В., Величкин В.Ю. Волемический и гемодинамический статус пациентов с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких до и после реваскуляризации миокарда // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С.8–15. doi: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15

10. Grippi M.A. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1996.

11. Шкорик Е.В., Силаев А.А., Гельцер Б.И., Турмова Е.П. Состояние системы цитокинов у пациентов с геморрагическими осложнениями после аортокоронарного шунтирования // Российский аллергологический журнал. 2017. Т.14, №1S. С.206–209.

12. Гельцер Б. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н. Дисфункция дыхательной мускулатуры и хроническая обструктивная болезнь лёгких // Клиническая медицина. 2018. Т.96, №7. С.581–589. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-7-581-589

13. Karino S., Willcox B. J., Fong K., Lo S., Abbott R., Masaki K. H. Total and differential white blood cell counts predict eight-year incident coronary heart disease in elderly Japanese-American men: the Honolulu Heart Program // Atherosclerosis. 2015. Vol.238, №2. P.153–158. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.003

14. Bhat T., Teli S., Rijal J., Bhat H., Raza M., Khoueiry G., Meghani M., Akhtar M., Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2013. Vol.11, №1. P.55–59. doi: 10.1586/erc.12.15

15. Lee C.D., Folsom A. R., Nieto F.J., Chambless L. E., Shahar E., Wolfe D. A. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study // Am. J. Epidemiol. 2001. Vol.154, №8. P.758–764. doi: 10.1093/aje/154.8.758

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N. N., Yakushin S. S., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Terapevticheskiy arkhiv* 2017; 89(9):53–59 (in Russian). doi: 10.17116/terarkh201789953–59

2. Rublev V.Y., Sergeev E.A., Geltser B.I. Hemodynamic indicators informativity in ischemic heart disease patients for forecasting results of coronary artery bypass grafting. *Pacific Medical Journal* 2020; (1):16–22 (in Russian). doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-16-22

3. Campo G., Pavasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29(2):147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y

4. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A., Slepynina Yu.S., Barbarash O.L. Cardiorespiratory complications after coronary artery bypass grafting. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2017; 21(2):85–97 (in Russian). doi: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97

5. Golovkin A. S., Matveeva V. G., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Grigoriev E. V. The role of serum cytokines in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting. *Tsitokiny i vospalenie* 2015; 14(2):48–55 (in Russian).

6. Selimyan L.S., Samuilova D.Sh., Merzlyakov V.Yu., Klyuchnikov I.V., Sigaev I.Yu. Dynamics of myocardial injury and systemic inflammatory response laboratory markers in coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in low-risk patients. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya (Clinical Physiology of Circulation, Russian journal)* 2017; 14(1):21–30 (in Russian). doi: 10.24022/1814-6910-2017-14-1-21-30

7. Chumakova S. P., Urazova O. I., Shipulin V. M., Novitsky V. V., Khardikova S. A. Cytokines as inducers of post-perfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(4):260–268 (in Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268

8. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V., Pavlova T.V., Duplyakov D.V. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(12):172–78 (in Russian). doi:10.15829/1560-4071-2020-3923

9. Geltser B.I., Sergeyev E.A., Rublev V.Yu., Sergeeva E.V., Velichkin V.Yu. Volemic and hemodynamic status of patients with comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease before and after myocardial revascularization. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (74):8–15 (in Russian). doi: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15

10. Grippi M.A. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1996.

11. Shkorik E.V., Silaev A.A., Geltser B.I., Turmova E.P. Condition of the tsitokinov system at patients with hemorrhagic complications after aortocoronary shunting. *Russian Journal of Allergy* 2017; 14(1S):206–209 (in Russian).

12. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Respiratory muscle dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina* 2018; 96(7):581–589 (in Russian). doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-7-581-589
13. Karino S., Willcox B. J., Fong K., Lo S., Abbott R., Masaki K. H. Total and differential white blood cell counts predict eight-year incident coronary heart disease in elderly Japanese American men: the Honolulu Heart Program. *Atherosclerosis* 2015; 238(2):153–158. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.003
14. Bhat T., Teli S., Rijal J., Bhat H., Raza M., Khoueiry G., Meghani M., Akhtar M., Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013; 11(1):55–59. doi: 10.1586/erc.12.15
15. Lee C.D., Folsom A. R., Nieto F.J., Chambless L. E., Shahar E., Wolfe D. A. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol* 2001; 154(8):758–764. doi: 10.1093/aje/154.8.758

Информация об авторах:

Евгений Александрович Сергеев, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра, аспирант Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

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

С.М.Х. Саид Шох – студентка 6 курса лечебного факультета школы Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-8898>; e-mail: saidShokh.svkh@dvfu.ru

Владимир Николаевич Котельников, д-р мед. наук, профессор департамента клинической медицины Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Елена Владимировна Маркелова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-5296>

Author information:

Evgeny A. Sergeev, MD, Anesthesiologist–resuscitator of the Far Eastern Federal University Medical Center, Postgraduate student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

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

S.M.Kh. Said Shokh, 6th year Student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-8898>; e-mail: saidShokh.svkh@dvfu.ru

Vladimir N. Kotelnikov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Elena V. Markelova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-5296>

Поступила 18.03.2021
Принята к печати 31.03.2021

Received March 18, 2021
Accepted March 31, 2021

УДК (616.12-008.331.1+616.24-008.811.6-036.12)616-08-031.35:614.212

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-18-25

ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр, Н.В.Лоскутова

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Определить приверженность к лечению больных с артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне комплексной терапии. **Материалы и методы.** Обследовано 56 пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ. Мужчины составили 70%, женщины – 30%. Средний возраст пациентов – 52,9±0,46 лет. Больным назначали фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов – телмисартан 40 мг с амлодипином 5 мг и терапию ХОБЛ согласно GOLD. Пациенты 1 группы (n=30) на фоне медикаментозного лечения обучались в школе здоровья, больные 2 группы (n=26) не посещали школу здоровья. **Результаты.** Через 6 месяцев лечения в 1 группе повысилось число пациентов (p=0,001), регулярно принимающих антигипертензивные препараты, 96,7% больных стали самостоятельно контролировать артериальное давление (АД) и вести дневник пациента с АГ. У больных 2 группы наблюдалось статистически значимое повышение уровня осведомленности о наличии заболевания и информированность пациентов о факторах риска развития заболевания (p=0,01), хотя количество больных, контролирующих АД, оставалось низким (p=0,1). В 1 группе отмечалась положительная динамика со стороны основных факторов риска, во 2 группе частота распространенности факторов риска практически не изменилась. К 6 месяцу терапии у всех больных 1 группы был достигнут целевой уровень АД, во 2 группе – у 73,1% больных. К концу наблюдения у пациентов 1 группы на фоне выбранной тактики лечения отмечалось достоверно более значимое уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) с его нормализацией у 33,3% больных, указывающее на регрессию гипертрофии ЛЖ (p=0,01), а также достоверное увеличение (p=0,01) отношения пиковых скоростей на митральном клапане (Е/А), свидетельствующее об улучшении диастолической функции ЛЖ. Во 2 группе на фоне антигипертензивной терапии выявлялось умеренное снижение ИММЛЖ (p=0,1) с нормализацией данного показателя лишь у 2 (7,7%) пациентов. К 6 месяцу лечения выявлено улучшение показателей бронхиальной проходимости, однако во 2 группе больных изменения этих показателей были статистически незначимыми. **Заключение.** Эффективность лечения АГ и ХОБЛ зависит не только от выбора оптимальной тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии выбранного режима комплексного лечения на функциональные показатели ЛЖ и бронхиальной проходимости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, антигипертензивная терапия, приверженность к лечению, внутрисердечная гемодинамика.

INCREASED ADHERENCE TO THE TREATMENT OF COMORBID PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY

I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar, N.V.Loskutova

Контактная информация

Елена Владимировна Магальяс, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: elenamagalias@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Magalyas, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propae-
deutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo
Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: elenamaga-
alias@mail.ru

Для цитирования:

Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Лоскутова Н.В. Повышение приверженности к лечению коморбидных больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких на фоне комплексной терапии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.18–25 DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-18-25

For citation:

Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V. Loskutova N.V. Increased adherence to the treatment of comorbid patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease on the background of complex therapy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):18–25 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-18-25

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

SUMMARY. Aim. To determine the adherence to treatment of patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) against the background of complex therapy. **Materials and methods.** We examined 56 patients with stage II hypertension in combination with COPD. Men accounted for 70%, women – 30%. The average age of patients is 52.9 ± 0.46 years. The patients were prescribed a fixed combination of antihypertensive drugs – telmisartan 40 mg with amlodipine 5 mg and COPD therapy according to GOLD. Patients of group 1 ($n=30$) studied at a health school against the background of drug treatment, patients in group 2 ($n=26$) did not attend a health school. **Results.** After 6 months of treatment, the number of patients in group 1 increased ($p=0.001$) regularly taking antihypertensive drugs, 96.7% of patients began to independently control blood pressure and keep a diary of a patient with hypertension. Patients of group 2 showed a statistically significant increase in the level of awareness of the presence of the disease and the awareness of patients about the risk factors for the development of the disease ($p=0.01$), although the number of patients controlling blood pressure remained low ($p=0.1$). In group 1, there was a positive trend in terms of the main risk factors, in group 2 the frequency of the prevalence of risk factors practically did not change. By the 6th month of therapy, all patients in group 1 achieved the target blood pressure, in group 2 – in 73.1% of patients. By the end of the observation, in patients of group 1, against the background of the chosen treatment tactics, there was a significantly more significant decrease in left ventricular mass index (LVMI) with its normalization in 33.3% of patients, indicating regression of LV hypertrophy ($p=0.01$), as well as a significant increase in the ratio of peak velocities on the mitral valve (E/A), ($p=0.01$), indicating an improvement in LV diastolic function. In group 2, antihypertensive therapy showed a moderate decrease in LVMI ($p=0.1$) with normalization of this indicator in only 2 (7.7%) of patients. By the 6th month of treatment, an improvement in the parameters of bronchial patency was revealed, however, in the 2nd group of patients, the changes in these parameters were statistically insignificant. **Conclusion.** The effectiveness of the treatment of hypertension and COPD depends not only on the choice of the optimal treatment tactics, but also on the patient's compliance with the prescribed therapy regimen. The results obtained indicate a positive effect of the chosen complex treatment regimen on the functional parameters of the left ventricle and bronchial patency.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, antihypertensive therapy, treatment adherence, intracardiac hemodynamics.

Проведенное популяционное исследование по эпидемиологии и контролю артериальной гипертензии (АГ) в России продемонстрировало ее высокую распространенность (40,8%) и низкую эффективность контроля: только 23% пациентов контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне [1–3]. Недостаточный контроль АГ ассоциируется с вероятностью роста числа таких сердечно-сосудистых осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, определяющих высокую смертность и инвалидизацию населения [2, 3].

В клинической практике часто наблюдается коморбидное течение различных заболеваний у одного и того же больного, которое составляет до 93% среди лиц среднего возраста. По данным литературы, сочетание АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) встречается в 34,3% случаев [1, 4]. Пациенты с АГ и ХОБЛ имеют особенно высокий сердечно-сосудистый риск [2, 5, 6]. Эти заболевания имеют много общих факторов риска, кроме того, риск возрастает вследствие гипоксии, хронического воспаления в бронхах, повреждения эндотелия сосудов, активации свободнорадикального окисления [2, 6, 7].

В связи с этим лечение АГ при ХОБЛ должно включать медикаментозную терапию и рекомендации по изменению образа жизни [1–3, 7, 8]. Согласно современным отечественным рекомендациям, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, представителями которых являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ре-

цепторов ангиотензина, сохранили лидирующее значение среди основных классов антигипертензивных препаратов и рассматриваются в настоящее время как базовые лекарственные средства, в том числе в составе комбинированной терапии [2, 5], которая позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Все преимущества такой терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов, одной из таких комбинаций у больных ХОБЛ является сочетание блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция пролонгированного действия [1, 4, 5].

Эффективность терапии находится в тесной взаимосвязи с приверженностью к ней [3, 9, 10]. В свою очередь, приверженность зависит от большого числа факторов, оказывающих на нее влияние. Во многом они связаны с недостаточностью информации у больных о своем заболевании, отсутствием навыков самоконтроля в сочетании с нежелательными явлениями лекарственного лечения [1, 3, 9, 11, 12]. Повысить приверженность больных АГ и ХОБЛ к выполнению врачебных назначений возможно при использовании комплекса лечебно-профилактических мер, включающих применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов и образовательных программ [3, 9, 10–12].

Целью исследования явилось определение приверженности к лечению больных АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне комплексной терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 56 пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ I–II стадии стабильного течения. Мужчин было 69,6%, женщин – 30,4%. Средний возраст пациентов – $52,9 \pm 0,46$ лет. Все больные были разделены на две группы: 1 группу составили 30 пациентов, которые на фоне медикаментозной терапии обучались в школе здоровья. Во 2 группе (26 больных) проводилась только лекарственная терапия по той же схеме, что и в 1 группе. Антигипертензивная терапия включала фиксированную комбинацию препаратов: телмисартан 40 мг с амлодипином 5 мг (Твинста®, Boehringer Ingelheim, Германия) и терапию ХОБЛ согласно Глобальной инициативе по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ [6].

Пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Всем больным проводилось клинико-лабораторное и инструментальное исследование. Выполнялась трансторакальная эходоплерокардиография (ЭХОДКГ) по стандартной методике на ультразвуковом сканере Xario (Toshiba, Япония), оснащенным мультисекторными датчиками. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), определяли ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Для оценки характера диастолического наполнения ЛЖ всем больным в импульсно-волновом режиме проводилось исследование трансмитрального кровотока в четырехкамерной позиции сердца из верхушечного доступа. Рассчитывались общепринятые показатели: пиковая скорость раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИР), а также время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗРН).

Для контроля эффективности лечения больным выполнялось суточное мониторирование артериального давления (АД) на кардиорегистраторе «Кардиотехника-04-8(М)» фирмы «Инкарт» (Санкт-Петербург) по стандартной методике. Рассчитывались среднеарифметические значения систолического и диастолического АД (САД) и (ДАД), индекс времени (ИВ) – процент времени, в течение которого АД превышало нормальный уровень в отдельные временные интервалы, определяли величину утреннего подъема АД, вариабельность (Вр) САД и ДАД, или нестабильность АД, которая отражает все его колебания в течение определенных промежутков времени.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на спирографе Spiroset 3000 (Германия) по стандартной методике, определялись объем форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс

Тиффно (ИТ).

Динамика оценивалась через 6 месяцев лечения. Занятия для больных проводились согласно информационно-методического пособия для врачей «Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией» [13].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Методы описательной статистики включали вычисление среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) при нормальном распределении данных и использование медианы, верхней и нижней квартилей ($Me(Q1;Q3)$) для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Сравнение двух независимых групп при нормальном распределении данных проводилось с помощью непарного t-критерия Стьюдента для независимых переменных, при наличии отличий от нормальности использовался U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью парного t-критерия Стьюдента для зависимых переменных, а при отклонении от нормального – Т-критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs T Test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исходном анкетировании пациенты обеих групп показали низкий уровень знаний о своем заболевании. После обучения в школе здоровья для больных АГ у пациентов 1 группы увеличились степень осведомленности о наличии АГ и уровень информированности пациентов о факторах риска (ФР) заболевания (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$). Через 6 месяцев лечения повысилось число пациентов в 1 группе, регулярно принимающих рекомендованные антигипертензивные препараты (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$). К концу наблюдения 29 (96,7%) больных 1 группы стали самостоятельно контролировать АД и вести дневник пациента с АГ, что способствовало повышению степени соблюдения схемы медикаментозной терапии, улучшало взаимодействие между врачом и больным.

У больных 2 группы на фоне терапии наблюдалось статистически значимое повышение уровня осведомленности о наличии заболевания и информированности пациентов о факторах риска развития заболевания (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), хотя количество больных, контролирующих АД, оставалось низким (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,1$).

У пациентов, прошедших обучение в школе здоровья, на протяжении всего периода наблюдения отмечалась положительная динамика со стороны

основных ФР. Так, уменьшилась доля больных, ведущих малоактивный образ жизни (на 30,4%, Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$), сократилось число больных, злоупотребляющих соленой пищей (на 26,0%, Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$), снизилась частота избыточной массы тела (на 5,8%, Т-критерий Вилкоксона, $p=0,04$) и абдоминального ожирения (на 3,9%, Т-критерий Вилкоксона, $p=0,04$). Соблюдение рекомендаций по диете и медикаментозному лечению привели к снижению частоты распространенности повышенного уровня общего холестерина (на 12,0%, Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$), липопротеинов низкой плотности (на 7,6%, Т-критерий Вилкоксона, $p=0,03$) и триглицеридов (на 9,3%, Т-критерий Вилкоксона, $p=0,02$), повышению липопротеинов высокой плотности (на 5,6%, Т-критерий Вилкоксона, $p=0,04$). После обучения в школе здоровья 2 (8%) пациента из 25 курильщиков 1 группы отказались от курения (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,02$). В группе больных, не участвующих в образовательной программе, частота распространенности факторов риска практически не изменилась (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,1$).

Таким образом, к концу наблюдения в 1 группе больных выявлялось повышение уровня приверженности к лечению до 96,7% (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$), которая оценивалась по посещаемости цикла занятий в школе здоровья, регулярности приема гипотензивных препаратов и по динамике ФР за весь период наблюдения. Следует отметить, что во 2 группе приверженность к лечению была низкой (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,1$), как по охвату больных медикаментозным лечением, так и по уменьшению ФР.

В 1 группе больных в условиях выбранного режима комплексной терапии отмечалось достоверно более значимое уменьшение средних, а также максимальных значений САД и ДАД по данным суточного монитори-

рования по сравнению с пациентами 2 группы (т-критерий Стьюдента, $p=0,04$). К 6 месяцу терапии средние значения САД снизились с $158,72 \pm 1,96$ до $125,26 \pm 2,35$ мм рт. ст., ДАД – с $95,62 \pm 1,70$ до $80,28 \pm 1,92$ мм рт. ст., ИВ САД – с $48,39 \pm 0,79$ до $17,09 \pm 1,87\%$, ИВ ДАД – с $44,92 \pm 1,91$ до $15,9 \pm 1,95\%$, ВрСАД – с $20,05 \pm 1,62$ до $7,9 \pm 1,98$ мм рт. ст., ВрДАД – с $18,9 \pm 1,49$ до $6,97 \pm 2,39$ мм рт. ст. (т-критерий Стьюдента, $p=0,001$). К этому времени целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов 1 группы и сохранялся до конца наблюдения. Во 2 группе больных к 6 месяцу отмечено снижение средних значений САД с $156,27 \pm 1,92$ до $145,26 \pm 2,15$ мм рт. ст. (т-критерий Стьюдента, $p=0,02$) и ДАД с $92,76 \pm 1,20$ до $89,28 \pm 1,92$ мм рт. ст. (т-критерий Стьюдента, $p=0,03$) с достижением целевого уровня АД у 19 (73,1%) больных. Степень снижения наиболее информативных показателей суточного мониторирования АД – ИВ и ВрАД стала статистически значимой только к 12 месяцу лечения (ИВ САД снизился с $46,51 \pm 0,86$ до $17,65 \pm 2,10\%$, ИВ ДАД – с $43,18 \pm 1,12$ до $15,9 \pm 2,36\%$ и ВрСАД – с $19,75 \pm 1,65$ до $7,80 \pm 2,16$ мм рт. ст., ВрДАД – с $18,12 \pm 1,31$ до $7,52 \pm 2,69$ мм рт. ст.). На фоне лечения в обеих группах больных регистрировалось улучшение показателей функции внешнего дыхания. В 1 группе отмечалось повышение ОФВ₁ с $57,6 \pm 1,6$ до $71,92 \pm 1,3\%$ (т-критерий Стьюдента, $p=0,01$), однако во 2 группе больных статистически значимого улучшения бронхиальной проходимости не наблюдалось (с $59,14 \pm 1,5$ до $60,12 \pm 1,3\%$, т-критерий Стьюдента, $p=0,5$).

Результаты ЭХОДКГ показали отклонение от нормы параметров внутрисердечной гемодинамики. У больных обеих групп выявлялся гипертрофический тип ремоделирования ЛЖ с нарушением диастолической функции ЛЖ (табл. 1).

Таблица 1

Изменения показателей систолической функции ЛЖ у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения

Показатель	1 группа (n=30)		2 группа (n=26)	
	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Исходно	Через 6 месяцев лечения
	1	2	3	4
УО, мл	67,5 (65,5; 69,6)	72,5 (70,6; 74,5) $p_{1-2}=0,01$	68,7 (66,5; 70,9)	70,2 (68,4; 72,1) $p_{3-4}=0,1; p_{2-4}=0,04$
ФВ, %	65,6 (63,7; 67,6)	71,3 (69,1; 73,7) $p_{1-2}=0,01$	66,6 (64,5; 68,7)	68,1 (66,3; 70,0) $p_{3-4}=0,1; p_{2-4}=0,04$
ТЗСЛЖД, см	1,29 (1,28; 1,3)	1,16 (1,14; 1,19) $p_{1-2}=0,01$	1,28 (1,27; 1,29)	1,25 (1,24; 1,27) $p_{3-4}=0,1; p_{2-4}=0,02$
ТМЖПД, см	1,28 (1,26; 1,29)	1,17 (1,14; 1,19) $p_{1-2}=0,01$	1,29 (1,27; 1,3)	1,26 (1,24; 1,29) $p_{3-4}=0,1; p_{2-4}=0,02$
ИММЛЖ, г/м ²	143,4 (140,3; 146,6)	129,5 (125,7; 133,4) $p_{1-2}=0,01$	142,5 (139,1; 145,9)	138,2 (135,3; 141,2) $p_{3-4}=0,1; p_{2-4}=0,02$

Стойкое и длительное поддержание целевых уровней АД пациентами, прошедшими обучение в школе здоровья, привело к улучшению морфофункциональных показателей сердца, что отразилось в статистически достоверном уменьшении ИММЛЖ и улучшении функциональных показателей ЛЖ. Так, к 6 месяцу комплексного лечения в 1 группе больных отмечалось значительное снижение ИММЛЖ (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$) с нормализацией данного показателя у 10 (33,3%) пациентов. Зарегистрировано увеличение УО и ФВ ЛЖ (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), указывающее на улучшение систолической функции ЛЖ. Во 2 группе на фоне антигипертензивной терапии выявлялось умеренное снижение ИММЛЖ (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,1$), однако по сравнению с 1 группой

больных оно было незначительным (U-критерий Манна-Уитни, $p=0,02$), что связано с недостаточным контролем АД, низкой приверженностью к лечению. Нормализацию ИММЛЖ удалось достигнуть лишь у 2 (7,7%) пациентов этой группы. Средние значения УО и ФВ ЛЖ по сравнению с исходными значениями (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,1$) практически не изменились (табл. 1).

К 6 месяцу наблюдения в обеих группах улучшилась диастолическая функция ЛЖ. Нормализация показателей трансмитрального кровотока регистрировалась у 10 (33,3%) больных 1 группы и у 2 (7,7%) пациентов 2 группы. Динамика функциональных показателей ЛЖ на фоне лечения представлена в таблице 2.

Таблица 2

Изменения показателей диастолической функции ЛЖ у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения

Показатель	1 группа (n=30)		2 группа (n=26)	
	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Исходно	Через 6 месяцев лечения
	1	2	3	4
Е/А, усл. ед.	0,79 (0,76; 0,83)	1,03 (1,0; 1,07) $p_{1-2}=0,01$	0,76 (0,75; 0,78)	0,82 (0,8; 0,85) $p_{3-4}=0,1; p_{2-4}=0,01$
ВИР, мс	110,8 (109,2; 112,5)	99,9 (97,8; 102,1) $p_{1-2}=0,01$	112,3 (110,5; 114,2)	109,7 (108,1; 111,5) $p_{3-4}=0,1; p_{2-4}=0,01$
ВЗРН, мс	231,2 (228,3; 234,2)	215,2 (211,2; 218,9) $p_{1-2}=0,01$	230,3 (227,6; 233,1)	227,4 (224,2; 230,7) $p_{3-4}=0,1; p_{2-4}=0,02$

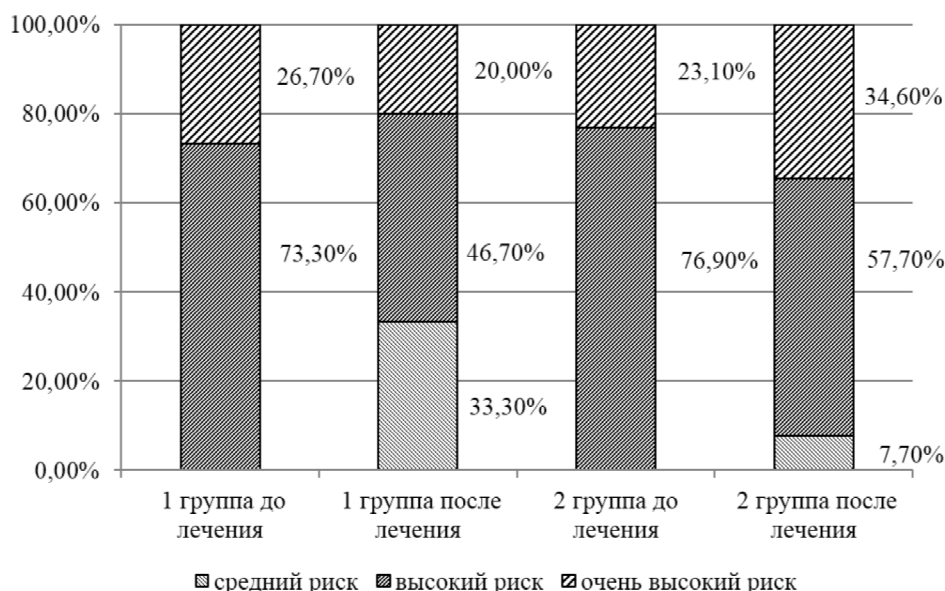


Рис. Изменение степени риска развития возможных фатальных сердечно-сосудистых событий на фоне лечения по шкале SCORE.

Таким образом, у пациентов 1 группы на фоне выбранной тактики лечения отмечалось достоверно более значимое уменьшение ИММЛЖ (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), указывающее на регрессию гипертрофии

ЛЖ, а также достоверное увеличение отношения пиковых скоростей на митральном клапане (Е/А), (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), свидетельствующее об улучшении диастолической функции ЛЖ.

В настоящее время долгосрочную эффективность лечебных программ при АГ и коморбидной патологии оценивают по изменению степени общего риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. К моменту завершения исследования динамика величины риска развития возможных фатальных сердечно-сосудистых событий у больных, прошедших обучение в школе здоровья, показала, что у 52,3% больных наблюдалось уменьшение степени риска. До лечения у 22 (73,3%) и 8 (26,7%) пациентов 1 группы был определен, соответственно, высокий и очень высокий риск по шкале SCORE (рис.). Модификация ФР, регулярный прием антигипертензивных препаратов и эффективный контроль АД улучшили состояние органов-мишеней у пациентов 1 группы, что способствовало снижению степени риска с высокого до среднего у 10 (33,3%) больных после нормализации ИММЛЖ (рис.). У 2 (6,7%) больных отмечалось снижение степени риска с очень высокого до высокого. У 3 (11,5%) больных 2 группы наблюдалось увеличение степени риска с высокого до очень высокого и только у 2 (7,7%) пациентов риск снизился с высокого до среднего (рис.).

Таким образом, применение обучающих программ в комплексном лечении коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ приводит к снижению степени риска развития возможных фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. Эффективность лечения коморбидных больных с АГ и ХОБЛ зависит не только от правильной и своев-

ременной постановки диагноза и выбора оптимальной тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. Одним из важных моментов, усиливающих приверженность этих пациентов к терапии, является самоконтроль АД.

2. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии выбранного режима комплексного лечения на функциональные показатели левого желудочка и бронхиальной проходимости.

3. Коморбидная патология у больных АГ и ХОБЛ является фактором, который может определить особенности ответа на антигипертензивную терапию, более выраженные антигипертензивные и органопротективные эффекты у данных больных получены при использовании фиксированной комбинации антагониста рецепторов ангиотензина II и антагониста кальция.

4. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности использования обучающих программ в комплексной терапии при коморбидной патологии с целью повышения ее эффективности.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Анопченко А.С., Агранович Н.В., Кнышова С.А., Хрипунова А.А., Мацукатова В.С., Пилипович Л.А. Оценка эффективности немедикаментозной терапии в комплексном лечении коморбидных больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией // Вестник молодого ученого. 2017. №4(19). С.5–7.
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринцева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №3. 3786. С.149–218. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
3. Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н., Ерина А.М., Бояринова М.А., Алиева А.С., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Павлюк Е.И., Посененкова О.М., Абросимова О.В., Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Иванова Е.С., Жамалов Л.М., Иванова М.И., Евдокимов Д.С., Болдуева С.А., Якунченко Т.И., Мевша О.В. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №3. 3745. С.98–108. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3745>
4. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких // Кардиология. 2017. Т.57, №4. С.89–93. <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.4.89-93>
5. Саютина Е.В., Буторова Л.И., Туаева Е.М., Осадчук М.А. Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т.19, №1. С.106–117. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-1-2453>
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. URL: <https://goldcopd.org>.
7. Клиника, диагностика, принципы лечения и профилактика артериальной гипертензии / под ред. И.Г. Меньшиковой. Благовещенск, 2015. 164 с.
8. Меньшикова И.Г., Магалай Е.В., Скляр И.В., Квасникова Ю.В., Лоскутова Н.В. Влияние комплексной терапии

на показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.27–33. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-27-33>

9. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т.14, №6. С.816–825. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825>

10. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности // Российский кардиологический журнал. 2018. №5. С.68–73. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-68-73>

11. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Маркова М.А., Хрулева Ю.В. Приверженность больных артериальной гипертензией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) // Артериальная гипертензия. 2019. Т.25, №3. С.285–294. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294>

12. Наумова Е.А., Семенова О.Н. Современный взгляд на проблему приверженности пациентов к длительному лечению // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016. №2. С.30–39.

13. Артериальная гипертензия. Школа здоровья: руководство / под ред. Р.Г.Оганова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 192 с. ISBN 978-5-9704-0696-0. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970406960.html>

REFERENCES

1. Anopchenko A. S., Agranovich N. V., Knyshova S. A., Khripunova A. A., Matsukatova V. S., Pilipovich L.A. Evaluation of the effectiveness of non-pharmacological therapy in complex treatment of comorbid patients with COPD combined with arterial hypertension. *Vestnik molodogo uchynogo* 2017; (4):5–7 (in Russian).

2. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(3):3786 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>

3. Rotar O.P., Tolkunova K.M., Solntsev V.N., Erina A.M., Boyarinova M.A., Alieva A.S., Moguchaya E.V., Kolesova E.P., Pavlyuk E.I., Posnenkova O.M., Abrosimova O.V., Drapkina O.M., Shepel R.N., Ivanova E.S., Zhamalov L.M., Ivanova M.I., Evdokimov D.S., Boldueva S.A., Yakunchenko T.I., Mevsha O.V., Petrova M.N., Pokoeva Z.A., Kalinkina T.V., Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Lopatin Yu.M., Petrova M.M., Kaskaeva D.S., Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Kaplieva O.V., Mikhaylichenko A.O., Latkin O.E., Smirnova E.A., Kholodkova Yu.A., Mikhin V.P., Novokreshchennyh O.G., Dolya E.M., Gaffarov N.S., Yevseviev M.E., Fursova E.N., Italintseva E.V., Sergeeva O.V., Makeeva E.R., Nurtidinova I.I., Tagirova L.M., Bukharova E.K., Ripp T.M., Mordovin V.F., Kochergina A.M., Leonova V.O., Okunev I.M., Sharapova Yu.A., Tanicheva A.A., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(3):3786 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3745>

4. Budnevsky A.V., Malysh E.Yu. Clinico-pathogenetic relationships of cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya* 2017; 57(4):89–93 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.4.89-93>

5. Sayutina E.V., Butorova L.I., Tuaeve E.M., Osadchuk M.A. Telmisartan in the hypertension treatment: from pharmacological characteristics to clinical benefits. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2020; 19(1):106–117 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-1-2453>

6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. Available at: <https://goldcopd.org>.

7. Men'shikova I.G., editor. Clinic, diagnosis, treatment principles and prevention of arterial hypertension. Blagoveshchensk; 2015 (in Russian).

8. Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V., Kvasnikova Yu.V., Loskutova N.V. Effect of complex therapy on indicators of intracardiac hemodynamics in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):27–33 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-27-33>

9. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N., Deev A.D. Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018; 14(6):816–825 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825>

10. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Fixed combinations in arterial hypertension treatment: novel opportunities. *Rus-*

sian Journal of Cardiology 2018; (5):68–73 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-68-73>

11. Kobalava Z.D., Troitskaya E.A., Markova M.A., Khruleva Y.V. Medical adherence in hypertensive patients treated by triple fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine (results of the Study DOKAZATEL'STVO). *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)* 2019; 25(3):285–294 (in Russian). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294>

12. Naumova E. A., Semenova O. N. Modern view on the patients' adherence to long-term treatment. *Cardiology: news, views, education* 2016; (2):30–39 (in Russian).

13. Oganov R.G., editor. Arterial hypertension. School Health: A Guide. Moscow: Geotar-Media; 2008 (in Russian). ISBN 978-5-9704-0696-0

Информация об авторах:

Ираида Георгиевна Меньшикова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Елена Владимировна Магальяс, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: elenamagalias@mail.ru

Ирина Васильевна Скляр, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irinka.sklyar@bk.ru

Наталья Владимировна Лоскутова, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pro_agma@mail.ru

Author information:

Iraida G. Menshikova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Elena V. Magalias, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: elenamagalias@mail.ru

Irina V. Sklyar, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: irinka.sklyar@bk.ru

Natalia V. Loskutova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: pro_agma@mail.ru

Поступила 16.02.2021
Принята к печати 18.03.2021

Received February 16, 2021
Accepted March 18, 2021

УДК 616-001.18:612.014.462:612.55

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-26-33

ПОДБОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ К TRPM8 С ПОМОЩЬЮ ГЛУБОКИХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Е.А.Бородин¹, А.П.Чупалов², П.Д.Тимкин¹, Э.А.Тимофеев¹, Н.Ю.Леусова³

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения Российской академии наук, 675000, г. Благовещенск, пер. Релочный, 1

РЕЗЮМЕ. Введение. TRPM8 вовлечен в развитие гиперчувствительности бронхов к холоду и рассматривается как потенциальная мишень для лекарственных средств, создаваемых с помощью компьютерного дизайна. **Цель.** Разработка стратегии подбора лигандов к TRPM8 методами *in silico*. **Материалы и методы.** С помощью инструментов машинного обучения на основе глубоких нейронных сетей и дальнейшей верификацией методом межмолекулярного докинга предложена стратегия для предсказания потенциальных лигандов к TRPM8, заключающаяся в использовании нейросети для отсева потенциальных кандидатов на роль лекарства и уменьшения тем самым списка лигандов-кандидатов для проверки с помощью межмолекулярного докинга программой AutoDock, позволяющей оценить сродство белка к лиганду по минимальной энергии связывания и выявлять возможные конформации лиганда при связывании с определенными центрами (аминокислотными остатками) белка. В качестве последних были использованы: Y745 (тирозин 745 – критический центр для TRPM8), R1008 (фенилаланин 1008) и L1009 (аланин 1009). **Результаты.** Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. Два предсказанных лиганда не проявили способности взаимодействовать с TRPM8, что может быть связано с недостаточной выделенной памятью вычислительного устройства для проведения успешного докинга или иными техническими причинами. **Выводы.** Предложенная стратегия является универсальной, позволит ускорить поиск лигандов к различным белкам и будет способствовать ускоренному поиску потенциальных лекарственных веществ методами *in silico*.

Ключевые слова: нейросети, *in silico*, TRPM8, межмолекулярный докинг, AutoDock, лиганды, рецепторы, Y745, R1008, L1009.

SELECTION OF POTENTIAL LIGANDS FOR TRPM8 USING DEEP NEURAL NETWORKS AND INTERMOLECULAR DOCKING

E.A.Borodin¹, A.P.Chupalov², P.D.Timkin¹, E.A.Timofeev¹, N.Yu.Leusova³

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

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 3a Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation

³Institute of Geology and Nature Management of Far Eastern Branch RAS, 1 Relochniy Lane, Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Контактная информация

Евгений Александрович Бородин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: borodin54@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeny A. Borodin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Chemistry, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: borodin54@mail.ru

Для цитирования:

Бородин Е.А., Чупалов А.П., Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Леусова Н.Ю. Подбор потенциальных лигандов к TRPM8 с помощью глубоких нейронных сетей и межмолекулярного докинга // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.26–33. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-26-33

For citation:

Borodin E.A., Chupalov A.P., Timkin P.D., Timofeev E.A., Leusova N.Yu. Selection of potential ligands for TRPM8 using deep neural networks and intermolecular docking. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):26–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-26-33

SUMMARY. Introduction. TRPM8 has been implicated in the development of bronchial hypersensitivity to cold and is considered a potential target for computer-generated drugs. **Aim.** Development of a strategy for the selection of ligands for TRPM8 by *in silico* methods. **Materials and methods.** Using machine learning tools based on deep neural networks and further verification by intermolecular docking, a strategy has been proposed for predicting potential ligands for TRPM8, which consists in using a neural network to screen out potential drug candidates and thereby reduce the list of candidate ligands for verification using AutoDock program, which allows assessing the affinity of a protein for a ligand by the minimum binding energy and identifying possible conformations of a ligand upon binding to certain centers (amino acid residues) of a protein. The latter were used: Y745 (tyrosine 745 is a critical center for TRPM8), R1008 (phenylalanine 1008) and L1009 (alanine 1009). **Results.** Of the 10 potential ligands predicted by the neural network, eight showed a high minimum binding energy and a greater number of conformations compared to the classic TRPM8 ligand, menthol, when verified by the AutoDock program. The two predicted ligands did not show the ability to interact with TRPM8, which may be due to insufficient allocated memory of the computing device for successful docking or other technical problems. **Conclusion.** The proposed strategy is universal; it will accelerate the search for ligands for various proteins and will facilitate the accelerated search for potential drugs by *in silico* methods.

Key words: neural networks, *in silico*, TRPM8, intermolecular docking, AutoDock, ligands, receptors, Y745, R1008, L1009.

TRPM8 является неселективным катионным каналом, контролирующим гомеостаз ионов кальция. Результаты ряда исследований позволяют предполагать, что этот рецептор представляет один из главных регуляторов клеточного ответа на холодное воздействие [1]. Высокий уровень экспрессии TRPM8 у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ указывает на его тесную связь с развитием заболеваний дыхательной системы [2-4]. Так же имеются определенные указания на возможную роль белка в прогрессии андроген-зависимых опухолей простаты [5]. В связи с изложенным TRPM8 рассматривается как потенциальная мишень для фармакологических агентов [1].

Целью данного исследования являлось выработать стратегию для поиска потенциальных лигандов к TRPM8 с помощью создания нейросети с гибридной архитектурой, способной принимать пары рецептор-лиганд и классифицировать их на взаимодействующие/не взаимодействующие, и последующей проверкой возможности образования комплексов предсказанных лигандов с TRPM8 при помощи программы виртуального межмолекулярного взаимодействия AutoDock.

Материалы и методы исследования

Для подбора потенциальных лигандов была разработана нейросеть на PyTorch [6] с гибридной архитектурой. Сеть принимает два вида входных данных одновременно и пропускает эти данные независимо через разные слои. Информация о рецепторах проходит слои свертки и полносвязные слои. Независимо от рецепторов, информация о лигандах проходит через полносвязные слои. Далее информация о рецепторах и лигандах объединяется и проходит через полносвязные слои. Выход сети – два класса: пара молекул взаимодействует, либо пара не взаимодействует (рис. 1).

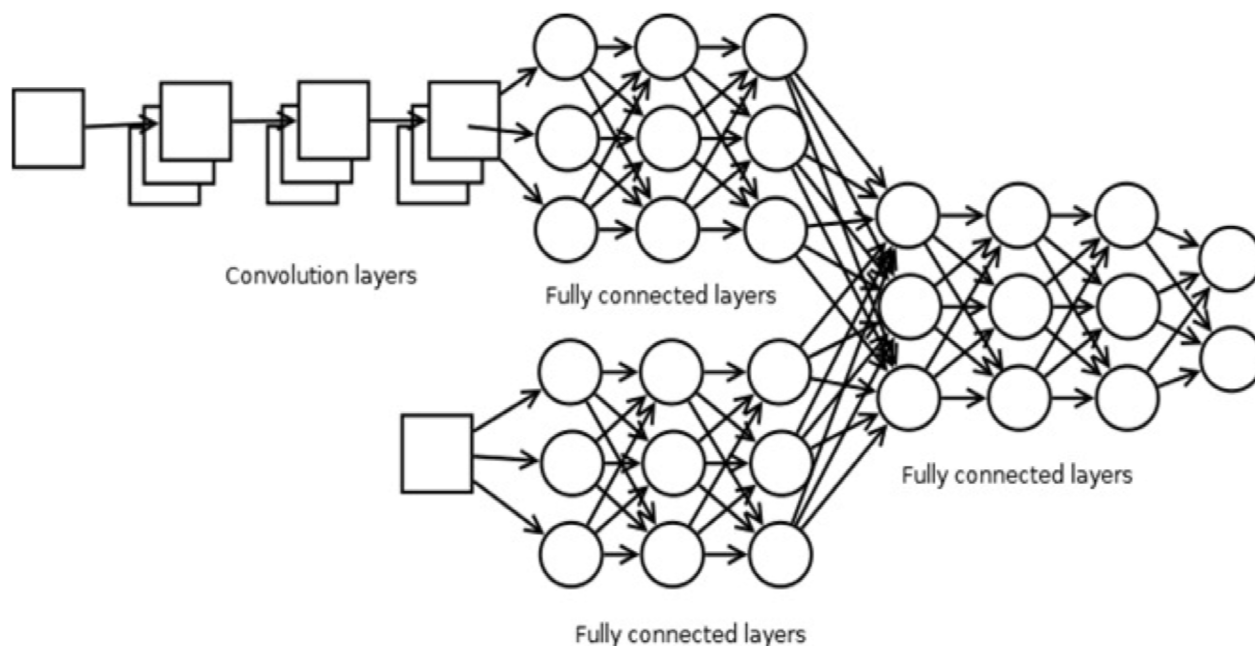


Рис. 1. Схема гибридной нейросети.

Данные для тренировки и оценки работоспособности были получены из открытой базы данных BioLiP [7]. База содержит описание третичных структур белков и лигандов в формате pdb (protein data bank), а также файл аннотаций с информацией о каждой паре рецептор-лиганд. Для работы мы использовали не избыточный набор рецепторов (не рецепторы 2) и соответствующих лигандов. Из соответствующего файла аннотаций были извлечены названия для каждого ре-

цептора и соответствующего лиганда. Затем из соответствующих pdb файлов были извлечены пространственные координаты для каждого атома и построены матрицы евклидовых расстояний по формуле:

$$d = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2}$$

Все рецепторы были интерполированы к размеру 256x256, а лиганды к размеру 30x30. Результаты представлены на рисунке 2.

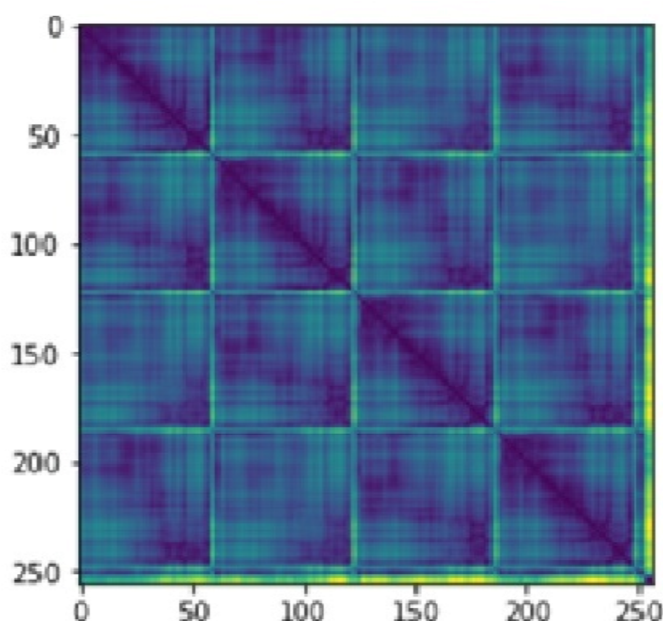


Рис. 2. Интерполированная матрица расстояний для TRPM8.

Данные значения были выбраны из соображений необходимых вычислительных мощностей: слишком большая размерность сделает вычисления невозможными в условиях ограниченных ресурсов. После пре-процессинга были получены матрицы для рецепторов и соответствующих лигандов. Нейросеть принимает на вход матрицу для рецептора и матрицу для лиганда, а выдаёт класс, к которому принадлежит данная пара.

Матрица рецептора проходит следующие слои: свёртка (1-32) - max_pool (10, 10) - свёртка (32-64) - свёртка (64-128) - полносвязный (4608-1024) - полносвязный (1024-512) - полносвязный (512-64). Матрица лиганда проходит следующие слои: полносвязный (900-512) - полносвязный (512-128) - полносвязный (128-64) - полносвязный (64-64). Далее матрицы с последних полносвязных слоёв для рецептора и лиганда объединяются в новую матрицу. Данная матрица проходит слои: полносвязный (128-64) - полносвязный (64-64) - полносвязный (64-2). В скобках указаны количество входящих-выходных признаков для слоёв свертки и количество входных-выходных нейронов для полносвязных слоёв. Для пула указан размер окна. Запись приведена в соответствии с особенностями фреймворка PyTorch [6]. Для всех слоёв, кроме выходного была использована функция активации ReLU, на выходном – Softmax, выдающая распре-

деление вероятностей между двумя классами: пара взаимодействует и пара не взаимодействует.

Для обучения сети использовался алгоритм Adadelta с параметрами: коэффициент обучения 0.5, $\rho=0.9$, $\epsilon=10^{-6}$, спад весов был установлен 0. Среднеквадратичное отклонение было выбрано в качестве функции ошибки. Размер батча 128. Прототип сети обучался на 884 образцах на протяжении 500 эпох. Из-за ограниченности вычислительных мощностей мы не могли использовать большой набор данных. Далее проверили точность классификации на 98 парах, которые не использовались в тренировке сети. После тренировки и оценки точности был сформирован новый набор данных из пар TRPM8-лиганд. Данный набор был сформирован по тому же методу, что и тренировочный за исключением добавления имён молекул для дальнейшего их вывода. На вход сети подавались новые пары TRPM8-лиганд и сеть выводила имена молекул, которые принимала за взаимодействующие. Пары молекул, помеченные сетью как взаимодействующие, проверялись с помощью программы AutoDock.

Для осуществления докинга TRPM8 с потенциальными лигандами мы использовали набор инструментов графической молекулярной лаборатории MGLtools [8] и специальную программу AutoDock [9] для проведения самого докинга. 3D-структуру TRPM8 брали в

формате pdb с ресурса «RCSB» (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) [10]. На данном ресурсе была выбрана структура 6O6A [11]. 2D-структуру подобранных нейросетью лигандов брали с ресурса PubChem [12]. Известно, что критической точкой связывания агониста TRPM8 – ментола является гидроксигруппа тирозина 745 (Y745) [13]. Координатой точки стыковки была выбрана $x - 182.677$; $y - 134.094$; $z - 224.764$. Другими возможными центрами связывания регуляторов кроме Y745 являются фенилаланин 1008 (R1008) и аланин 1009 (L1009) [14]. Поэтому стыковку проводили и с этими центрами. Координатами R1008 и L1009 были выбраны $x - 199.941$; $y - 131.155$; $z - 201.831$ и $x - 201.618$; $y - 134.349$; $z - 199.033$, соответственно. По протоколу для проведения докинга были удалены три цепи TRPM8 – A, C и D. Далее были произведены процессы дегидратации и гидрирования, которые были необходимы для того, чтобы молекула стала реакционноспособной. Следующим этапом стало добавление лиганда и накладывание сетки на нужную область, а именно область, где находился тирозин 745, фенилаланин 1008 и аланин 1009. После того как программа наложила сетку, в настройках алгоритма стыковки было указано на подбор 5 позиций и запущен докинг. По завершению докинга был получен комплекс белок-лиганд. Программа выдает файл формата dlg с минимальной энергией связи и количеством устойчивых конформаций из изначально заданных. Далее полученные данные сравниваются с

классическим агонистом для TRPM8 – ментолом (1490-04-6).

Результаты исследования и их обсуждение

Точность классификации пар рецептор-лиганд достигла 70%, что не является очень высоким показателем, но указывает на потенциал подхода. Данный подход к представлению трёхмерных структур в двумерном виде, описывающим расстояния между отдельными элементами, оказался многообещающим и удобным способом представления сложных структур.

При помощи нейросети были обнаружены 10 потенциальных лигандов: A17 (Гиббереллин), FAD (Флавинадениндинуклеотид), FDA (Дихлорфениларсин), G4M, 57-83-0 (Прогестерон), 52-39-1 (Альдостерон), 65807-02-5 (Гозерелин), 526-36-3 (Ксилонитазолин), 53-06-5 (Кортизол) и III (Дексаметазон). Столь малое число объясняется тем, что многие молекулы в базе BioLiP представлены в нескольких формах и не всегда целиком, а только определённым доменом. Здесь мы привели только названия лигандов без дублирования и указания определённого домена каждой молекулы. Полученные потенциальные лиганды были верифицированы программой AutoDock. По завершению докинга было получено 8 устойчивых комплексов из 10 у каждого сайта. Данные о минимальной энергии стыковки и количество стабильных конформаций представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1

Минимальные энергии связывания для выявленных конформаций лигандов при стыковке с центром Y745

Лиганды	Минимальная энергия связи (ккал/моль)				
	Выявленные конформации лиганда				
	1	2	3	4	5
A17	-4.4	-4.1	-	-	-
FAD	-4.7	-4.7	-4.7	-4.7	-1.9
G4M	-9.5	-8.4	-8.4	-5.4	-4.8
57-83-0	-5.5	-	-	-	-
52-39-1	-8.7	-6.9	-	-	-
526-36-3	-5	-	-	-	-
53-06-5	-8	-	-	-	-
III	-5.7	-5.6	-	-	-

Минимальная энергия связывания отражает сродство рецептора к лиганду. Чем она ниже, тем более прочен комплекс белок-лиганд. У большинства предсказанных нейросетью лигандов минимальная

энергия связывания меньше (табл. 1-3), чем у классического агониста рецептора TRPM8 – ментола (1490-04-6), который стыковался в тех же координатах, что и остальные кандидаты (табл. 4)

Таблица 2

Минимальные энергии связывания для выявленных конформаций лигандов при стыковке с центром R1008

Лиганды	Минимальная энергия связи (ккал/моль)				
	Выявленные конформации лиганда				
	1	2	3	4	5
A17	-5.8	-5.6	-5.6	-	-
FAD	-11.9	-10	-9	-8.3	-5
G4M	-10	-9.6	-7.6	-6.5	-3.4
57-83-0	-6.3	-	-	-	-
52-39-1	-8.8	-8.6	-	-	-
526-36-3	1.-5.18	-4.9	-	-	-
53-06-5	1.-8.40	-8.2	-	-	-
III	1.-9.62	-9.3	-	-	-

Таблица 3

Минимальные энергии связывания для выявленных конформаций лигандов при стыковке с центром L1009

Лиганды	Минимальная энергия связи (ккал/моль)				
	Выявленные конформации лиганда				
	1	2	3	4	5
A17	-5.5	-5.4	-5.0	4.-	5.-
FAD	-12	-10.4	-6.7	-3.4	-
G4M	-10.3	-9.3	-9.1	-9.1	-7.1
57-83-0	-5.6	-	3.-	4.-	5.-
52-39-1	-9.2	-8	3.-	4.-	5.-
526-36-3	-5.6	-5.4	-5.4	-	-
53-06-5	-10.1	-8.7	-8.2	-	-
III	-11.3	-10.1	-	-	-

Таблица 4

Минимальная энергия связывания выявленных конформаций ментола (лиганд 1490-04-6) с центрами Y745, R1008, L1009

Центр связывания	Минимальная энергия связи (ккал/моль)	
	Конформации	
	1	2
Y745	-4.69	-4.45
R1008	-4.94	-
L1009	-5.41	-

Из предсказанных нейросетью кандидатов FAD и G4M выявили наибольшее число возможных конформаций (пять из пяти) с центрами Y745 и R1008. Для центра L1009 FAD продемонстрировал успешную сты-

ковку для четырех из пяти заданных конформаций. Следует заключить, что именно эти лиганды имеют наибольшее родство к TRPM8.

Два из предсказанных лигандов FDA и 65807-02-5

(Гозерелин) не смогли пройти стыковку. Причиной неудачной стыковки FDA с Y745, R1008 и L1009 – нераспознавание программой атома мышьяка в составе лиганда, из-за чего стыковка была невозможна. Данная ошибка могла возникнуть из-за поврежденных исходных файлов лиганда *pdbqt*, либо из-за недостаточности выделенной памяти вычислительного устройства для проведения успешного докинга. Невозможность смоделировать стыковку 65807-02-5 (Гозерелин) с центрами связана с большими размерами молекулы, из-за чего программа после каждой попытки докинга, выдавала ошибку. Программа объяснила причину невозможности стыковки большим количеством атомов углерода и подвижных связей.

Предложенный нами подход является универсальным и позволяет за короткое время проверить большое число молекул на наличие сродства к определенному рецептору. После доработки наш подход позволит существенно облегчить процесс поиска лигандов для любого рецептора. Необходимо учитывать, что найденные кандидаты на роль лигандов имеют возможность образовывать устойчивый комплекс с TRPM8, но неизвестно, являются ли они агонистами или антагонистами для данного рецептора. Для ответа на этот вопрос необходимы эксперименты на клеточных культурах или на модельных животных.

Предоставленный метод требует больших вычислительных мощностей, нежели были доступны для данной работы. Вследствие чего набор данных, использованный для работы, был недостаточно большим. В дальнейшем метод будет доработан с целью более точного поиска новых кандидатов с высоким сродством и может быть использован для поиска лигандов к другим рецепторам.

Выводы

В настоящей работе предложена стратегия для предсказания потенциальных лигандов к TRPM8 *in sil-*

ico, базирующаяся на использовании инструментов машинного обучения на основе глубоких нейронных сетей и дальнейшей верификацией методом межмолекулярного докинга. Использование нейросети позволяет проводить предварительный отсев потенциальных кандидатов на роль лекарства и уменьшать тем самым список лигандов-кандидатов для проверки с помощью межмолекулярного докинга программой AutoDock, оценивающей сродство белка к лиганду по минимальной энергии связывания, и выявляющей возможные конформации лиганда при связывании с определенными аминокислотными остатками белка. В качестве последних были использованы: Y745 (тирозин 745 – критический центр для TRPM8), R1008 (фенилаланин 1008) и L1009 (аланин 1009). Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. Два предсказанных лиганда не проявили способности взаимодействовать с TRPM8, что может быть связано с недостаточной выделенной памятью вычислительного устройства для проведения успешного докинга или иными техническими проблемами. Предложенная стратегия является универсальной и позволит ускорить поиск лигандов к различным белкам.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y., Mikrani R., He Y., Faran Ashraf Baig M.M., Abbas M., Naveed M., Tang M., Zhang Q., Li C., Zhou X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol.882, №5. Article number: 173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>
2. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015. Vol.20, №8. P.1192–1197. doi: 10.1111/resp.12605
3. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Afanaseva E., Sheludko E., Sugaylo I., Perelman J. Effect of TRPA1 and TRPM8 polymorphism on lung function in COPD // *Eur. Respir. J. Suppl.* 2020. Vol.56, №S64. Article number: 1129. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1129
4. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Sheludko E., Afanaseva E., Perelman J., Gorchakova Ya., Li Qi., Zhou X. Effects of systematic glucocorticoids on TRPM8 expression in asthma patients // *Eur. Respir. J. Suppl.* Vol.56, №S64. Article number: 1122. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1122
5. Zhang L., Barritt G.J. Evidence that TRPM8 is an androgen-dependent Ca²⁺ channel required for the survival of prostate cancer cells // *Cancer Res.* Vol.64, №22. P.8365–8373. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-2146
6. PyTorch. Open source machine learning library. URL: <https://pytorch.org>
7. BioLiP for Ligand-protein binding database. URL: <https://zhanglab.dcm.b.med.umich.edu/BioLiP/>
8. MGLTools Website. Molecular Graphics Laboratory of the Scripps Research Institute. 2020. URL:

<http://mgltools.scripps.edu/>

9. AutoDock Website. Automated Docking Tool of the Scripps Research Institute. 2020. URL: <http://autodock.scripps.edu/>

10. RCSB (Protein Data Bank). A Structural View of Biology. URL: <https://www.rcsb.org/>

11. Diver M.M., Cheng Y., Julius D. Structure of the TRPM8 cold receptor by single particle electron cryo-microscopy, ligand-free state // Deposited: 2019-03-05; Released: 2019-09-18. PDB entry: 606A. doi: 10.2210/pdb6O6A/pdb. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/6O6A>

12. National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 1254, Menthol. Retrieved November 19, 2020. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Menthol>

13. Malkia A., Pertusa M., Fernandez-Ballester G., Ferrer-Montiel A., Viana F. Differential Role of the Menthol-Binding Residue Y745 in the Antagonism of Thermally Gated TRPM8 Channels // *Mol. Pain*. 2009. Vol.5. Article number: 62. doi:10.1186/1744-8069-5-62

14. Lamb J.G., Romero E.G., Lu Z., Marcus S.K., Peterson H.C., Veranth J.M., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Activation of Human Transient Receptor Potential Melastatin-8 (TRPM8) by Calcium-Rich Particulate Materials and Effects on Human Lung Cells // *Mol. Pharmacol.* 2017. Vol.92, №6. P.653–664. doi:10.1124/mol.117.109959

REFERENCES

1. Liu Y., Mikrani R., He Y., Faran Ashraf Baig M.M., Abbas M., Naveed M., Tang M., Zhang Q., Li C., Zhou X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 882(5):173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>

2. Naumov D.E., Perelman J.V., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology* 2015; 20(8):1192–1197. doi: 10.1111/resp.12605

3. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Afanaseva E., Sheludko E., Sugaylo I., Perelman J. Effect of TRPA1 and TRPM8 polymorphism on lung function in COPD. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2020; 56(S64):1129. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1129

4. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Sheludko E., Afanaseva E., Perelman J., Gorchakova Ya., Li Qi., Zhou X. Effects of systematic glucocorticoids on TRPM8 expression in asthma patients. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2020; 56(S64):1122. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1122

5. Zhang L., Barritt G.J. Evidence that TRPM8 is an androgen-dependent Ca²⁺ channel required for the survival of prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2004; 64(22):8365–8373. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2146

6. PyTorch. Open source machine learning library. Available at: <https://pytorch.org>

7. BioLiP for Ligand-protein binding database. Available at: <https://zhanglab.dcm.med.umich.edu/BioLiP/>

8. MGLTools Website. Molecular Graphics Laboratory of the Scripps Research Institute; 2020. Available at: <http://mgltools.scripps.edu/>

9. AutoDock Website. Automated Docking Tool of the Scripps Research Institute; 2020. Available at: <http://autodock.scripps.edu/>

10. RCSB (Protein Data Bank). A Structural View of Biology. Available at: <https://www.rcsb.org/>

11. Diver M.M., Cheng Y., Julius D. Structure of the TRPM8 cold receptor by single particle electron cryo-microscopy, ligand-free state. Deposited: 2019-03-05; Released: 2019-09-18. PDB entry: 606A. doi: 10.2210/pdb6O6A/pdb. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/6O6A>

12. National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 1254, Menthol. Retrieved November 19, 2020. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Menthol>

13. Malkia A., Pertusa M., Fernandez-Ballester G., Ferrer-Montiel A., Viana F. Differential Role of the Menthol-Binding Residue Y745 in the Antagonism of Thermally Gated TRPM8 Channels. *Mol. Pain* 2009; 5:62. doi:10.1186/1744-8069-5-62

14. Lamb J.G., Romero E.G., Lu Z., Marcus S.K., Peterson H.C., Veranth J.M., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Activation of Human Transient Receptor Potential Melastatin-8 (TRPM8) by Calcium-Rich Particulate Materials and Effects on Human Lung Cells. *Mol. Pharmacol.* 2017; 92(6):653–664. doi:10.1124/mol.117.109959

Информация об авторах:

Евгений Александрович Бородин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: borodin54@mail.ru

Author information:

Evgeny A. Borodin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Chemistry, Amur State Medical Academy; e-mail: borodin54@mail.ru

Александр Павлович Чупалов, младший программист информационных систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: biochup@yandex.ru

Alexander P. Chupalov, Junior programmer of Information Systems, Central Research Institute of Epidemiology; e-mail: biochup@yandex.ru

Павел Дмитриевич Тимкин, студент 5 курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: timkin.pasha@mail.ru

Pavel D. Timkin, 5th year student, Faculty of Pediatrics, Amur State Medical Academy; e-mail: timkin.pasha@mail.ru

Эдуард Андреевич Тимофеев, студент 2 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: eduardo22042000@mail.ru

Eduard A. Timofeev, 2nd year student, Faculty of General Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: eduardo22042000@mail.ru

Наталья Юрьевна Леусова, канд. биол. наук, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: leusova@ascnet.ru

Natalia Yu. Leusova, PhD (Biol), Scientific Secretary, Institute of Geology and Nature Management; e-mail: leusova@ascnet.ru

*Поступила 17.03.2021
Принята к печати 30.03.2021*

*Received March 03, 2021
Accepted March 30, 2021*

УДК (616.248+613.24)615.326:553]616-084

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-34-41

КЛИНИКО–ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУХИХ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

А.А.Уксуменко, М.В.Антонюк, Е.Е.Минеева, А.В.Юренко, К.К.Ходосова

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Важным звеном восстановительного лечения больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с ожирением является амбулаторно-поликлинический этап реабилитации, который включает применение медикаментозных средств и физиотерапевтических факторов. В настоящее время все большее применение находят сухие углекислые ванны (СУВ). **Цель.** Оценить клинико-иммунологическую эффективность СУВ в комплексном восстановительном лечении пациентов с БА и ожирением на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации. **Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов с БА и ожирением, поступивших в отделения медицинской реабилитации и диспансеризации ученых ФГБУЗ Медицинское объединение ДВО РАН. Пациенты основной группы (30 чел.) получали СУВ и медикаментозную терапию. Пациенты группы сравнения (30 чел.) получали только медикаментозную терапию. Процедуры СУВ проводили с использованием устройства «Реабокс» при концентрации CO₂ 15-20%, температуре 28-30°C, на курс 10 процедур. Оценивали динамику симптомов, ACQ-5 теста, функции внешнего дыхания. В крови исследовали показатели клеточного иммунитета CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, содержание туморнекротизирующего фактора (TNF-α), интерлейкинов (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A. **Результаты.** У пациентов основной группы контроль над БА достигался быстрее. Об улучшении бронхиальной проходимости свидетельствовала положительная динамика показателей спирометрии. После курса ванн выявлено увеличение супрессивной активности клеточного звена иммунитета, снижение уровня провоспалительного цитокина IL-4, IL-17A. Статистически значимо изменилось соотношение TNFα/IL-10 за счет повышения содержания противовоспалительного цитокина IL-10. В группе сравнения положительная динамика была менее выражена. **Заключение.** Применение СУВ повышает клинико-иммунологическую эффективность реабилитации пациентов с БА и ожирением на амбулаторном этапе. Клинический эффект ассоциируется с иммунокорригирующим действием, что позволяет быстрее достигнуть контроля над заболеванием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, реабилитация, сухие углекислые ванны.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF DRY CARBON DIOXIDE BATHS IN PATIENTS WITH ASTHMA AND OBESITY AT THE AMBULATORY-POLYCLINIC STAGE OF REHABILITATION

A.A.Uksumenko, M.V.Antonyuk, E.E.Mineeva, A.V.Yurenko, K.K.Khodsova

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

SUMMARY. Introduction. An important part in the rehabilitation treatment of patients with asthma associated with

Контактная информация

Анна Анатольевна Уксуменко, аспирант, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г.
E-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna A. Uksumenko, Postgraduate Student, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Для цитирования:

Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Юренко А.В., Ходосова К.К. Клинико–иммунологическая эффективность сухих углекислых ванн на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации больных бронхиальной астмой и ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.34–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-34-41

For citation:

Uksumenko A.A., Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Yurenko A.V., Khodsova K.K. Clinical and immunological efficiency of dry carbon dioxide baths in patients with asthma and obesity at the ambulatory-polyclinic stage of rehabilitation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):34–41 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-34-41

obesity is the ambulatory-polyclinic stage of rehabilitation that includes drug and physiotherapeutic treatment. Recently, dry carbon dioxide baths (DCDB) are increasingly used. **Aim.** is to assess the clinical and immunological efficiency of DCDB in the complex rehabilitation treatment of patients with asthma and obesity at the ambulatory-polyclinic stage of rehabilitation. **Materials and methods.** The study included 60 patients with asthma and obesity admitted to the departments of medical rehabilitation and clinical examination of scientists of the Medical Association of FEB RAS. Patients of the main group (30 subjects) received DCDB and drug therapy. Patients of the comparison group (30 subjects) received only drug therapy. The DCDB procedures were carried out using the "Reabox" device at CO₂ concentration of 15-20%, a temperature of 28-30°C, 10 procedures. The changes in symptoms, ACQ-5 test, and respiratory function were assessed. The parameters of cellular immunity CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ and the levels of tumor necrosis factor (TNF α), interleukins (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A in the blood were analyzed. **Results.** The achievement of asthma control took less time in patients of the main group. The improvement of bronchial patency was evidenced by the positive dynamics of spirometric indices. After DCDB therapy, an increase in suppressive activity of the cellular immunity, a decrease in the levels of pro-inflammatory cytokine IL-4, IL-17A were revealed. The TNF- α /IL-10 ratio statistically significantly changed due to the increase in the level of anti-inflammatory cytokine IL-10. In the comparison group, the positive dynamics was less pronounced. **Conclusion.** The use of DCDB increases the clinical and immunological efficiency of the rehabilitation of patients with asthma and obesity at the ambulatory-polyclinic stage. The clinical effect is associated with immunocorrective action, which allows achieving control of the disease in a shorter period of time.

Key words: asthma, obesity, rehabilitation, dry carbon dioxide baths.

Амбулаторный этап реабилитации – необходимый шаг для достижения полного контроля над болезнью у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы (БА) и ожирением [1]. При данном виде коморбидности наблюдается более агрессивное и прогрессирующее течение заболевания, быстрее развивается резистентность или дозозависимость к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС), больные чаще госпитализируются и дольше находятся на лечении [2, 3]. Актуальным является индивидуальный подход и преимущество в терапии таких пациентов. После лечения в условиях стационара больной переходит на амбулаторный этап реабилитации, который включает применение медикаментозных средств и патогенетически обоснованных физиотерапевтических факторов [4].

В настоящее время все большее применение на разных этапах реабилитации находят сухие углекислые ванны (СУВ) [5–8]. Установлено, что СУВ обладают адаптогенным, вазодилатирующим действием, способствуют улучшению кардиогемодинамики, активизируют процессы обмена веществ. Целесообразность применения СУВ при БА обоснована способностью углекислоты улучшать бронхиальную проходимость, повышать поглощение кислорода из вдыхаемого воздуха, его транспорт и диссоциацию оксигемоглобина [9]. Показана высокая эффективность СУВ при санаторно-курортном лечении детей, страдающих БА [10].

Одной из задач пульмонологической реабилитации является разработка эффективных фенотип-специфических методов контроля БА.

Цель исследования – изучить клинко-иммунологическую эффективность применения СУВ в комплексном восстановительном лечении пациентов с БА и ожирением на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации.

Материалы и методы исследования

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия принимали участие 60 пациен-

тов с контролируемой и частично контролируемой БА в сочетании с ожирением – 13 мужчин (21,7%), 47 женщин (78,3%), проходивших медицинскую реабилитацию в условиях отделения медицинской реабилитации и диспансеризации ученых ФГБУЗ Медицинское объединение ДВО РАН (г. Владивосток). Среди обследованных астма легкой степени тяжести диагностирована у 38 пациентов, средней степени тяжести – у 22 больных.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2019; международная классификация болезней X пересмотра). Ожирение устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (2004). Критерии включения в исследование: лица обоих полов; БА легкой и средней степени тяжести, контролируемого и частично контролируемого течения; ожирение 1-2 степени. Критерии исключения: неконтролируемая БА, тяжелое течение; вторичное ожирение; ожирение 3-4 степени; наличие соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации; беременность и период лактации; злокачественные новообразования; наличие системных заболеваний; наличие противопоказаний к физиотерапевтическим процедурам. Исследование выполнено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД-НИИ МКВЛ.

Больные, принимающие участие в исследовании, методом простой рандомизации были разделены на две группы – основную и сравнения. Пациенты группы сравнения (30 чел.) получали базисную медикаментозную терапию, соответствующую степени тяжести за-

болевания (ИГКС, β_2 -агонисты длительного действия, β_2 -агонисты короткого действия по требованию). Пациенты основной группы наблюдения (30 чел.) на фоне базисной медикаментозной терапии получали СУВ. Процедуры СУВ проводили с использованием устройства «Реабокс» при концентрации CO_2 15-20%, температуре 28-30°C. Продолжительность процедуры 15 минут, периодичность – пять дней подряд, два дня перерыв; на курс 10 процедур.

У всех пациентов оценивали динамику клинических симптомов (частота ночных и дневных приступов удушья в неделю, выраженность кашля, потребность в бронхолитиках короткого действия в течение суток), показателя опросника по контролю симптомов астмы (ACQ-5 тест). Значение ACQ-5 менее 0,75 свидетельствует о хорошем контроле астмы, в интервале 0,75-1,5 – частичном контроле астмы, более 1,5 – неконтролируемой астме [11]. Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате REF Spirolab III со-
hour MIR (Италия). Оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1), соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$. Фенотипирование лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$, $\text{CD}16^+$, $\text{CD}19^+$, определяли иммунорегуляторный индекс ($\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$). Исследование проводили методом проточной цитофлуориметрии, используя набор «BD Multitest 6-color TBNK». В сыворотке крови методом проточной цитометрии определяли содержание туморнекротизирующего фактора ($\text{TNF}\alpha$), интерлейкинов (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, (цитометр FACSCanto II; тест-системы фирмы BD, США). По соотношению провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ($\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$, $\text{IL-6}/\text{IL-4}$, $\text{IL-6}/\text{IL-10}$) оценивали цитокиновый баланс.

Группу контроля для оценки иммунологических параметров составили 30 здоровых добровольцев, не имеющих патологию легких и ожирение.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль. Статистически значимое различие между параметрами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении на реабилитацию у 12% пациентов наблюдался кашель в дневное время, чаще с отхождением мокроты слизистого характера; одышка или дискомфорт в грудной клетке при физических нагрузках – у 8% больных, 1-2 раза в неделю пациенты пользовались β_2 -агонистами короткого действия, показатель ACQ-теста был равен 1,25 (0,8; 1,35), что свидетель-

ствовало о недостаточном контроле БА. Исходный уровень Т-лимфоцитов ($\text{CD}3^+$), Т-хелперов ($\text{CD}4^+$), В-лимфоцитов ($\text{CD}19^+$) у больных БА и ожирением при поступлении на реабилитацию оказался выше по сравнению с контрольными значениями, при этом исходный уровень Т-супрессоров ($\text{CD}8^+$), естественных киллеров ($\text{CD}16^+$) у больных БА и ожирением при поступлении на реабилитацию оказался ниже по сравнению с контрольными значениями. Индекс $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ соответствовал показателям группы контроля. Исходный уровень цитокинов характеризовался увеличением уровня IL-4 и IL-17A относительно группы здоровых лиц. IL-4 играет ключевую роль в развитии аллергического воспаления, опосредуя важные провоспалительные механизмы при астме: индукцию изотипа IgE, экспрессию молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), промотирование эозинофильной трансмиграции через эндотелий, секрецию слизи и дифференцировку лимфоцитов Т-хелперного типа 2 (Th2), приводящих к высвобождению цитокинов [12]. Т-хелперы 17 типа (Th17) и семейство продуцируемых ими интерлейкинов продолжает являться предметом для изучения. Как правило, подтверждается их роль в развитии нейтрофильного воспаления в дыхательных путях. Таким образом, повышение уровня IL-4 и IL-17A обеспечивает дифференцировку и поддержание баланса между Th2 и Th17 типа у пациентов с БА и ожирением. Это согласуется с данными о том, что при БА независимо от фенотипа происходит гиперпродукция цитокинов, от которых зависит интенсивность про- и противовоспалительного ответа. Выявленная гиперцитокинемия способствует выбросу медиаторов, вызывающих бронхоспазм, отек слизистой оболочки, гиперреактивности бронхов и гиперсекреции слизи, что в конечном итоге приводит к системному воспалению, фиброзу и ремоделированию дыхательных путей [13].

Динамика клинико-функциональных показателей у больных БА с ожирением на фоне проводимого лечения представлена в таблице 1.

У больных, получавших СУВ (основная группа), после курса лечения наблюдалась положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, отсутствия симптомов дыхательного дискомфорта, снижения потребности в приеме β_2 -агонистов короткого действия или полного отказа от них, увеличения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения качества жизни пациентов. Значение ACQ-5 теста снизилось более чем в 2 раза, достигнув уровня полного контроля БА ($<0,75$ баллов). По результатам спирографии произошло статистически значимое увеличение ФЖЕЛ на 7,3% ($p<0,01$), ОФВ_1 на 6,8% ($p<0,001$), $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ на 10,3% ($p<0,01$), что свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости, уменьшении или полном исчезновении проявлений дыхательного дискомфорта.

Таблица 1

Динамика клинико-функциональных показателей у больных БА с ожирением на фоне проводимого лечения

Показатели	Группа контроля (n=30)	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
ИМТ, кг/м ²	23,43 (22,68; 24,93)	<u>34,66 (33,33; 35,33)</u> 33,83 (33,2; 34,8)	<u>34,66 (33,33; 35,33)</u> 34,51 (33,33; 35,15)
АСQ-тест, баллы	–	<u>1,25 (1,2; 1,33)</u> 0,57 (0,4; 0,73)***	<u>1,24 (1,18; 1,33)</u> 1,07 (0,9; 1,2)*
ЖЕЛ, % долж.	95,13 (93,93; 96,95)	<u>78,55 (75,03; 81,28)</u> 83,71 (82,08; 84,88)**	<u>79,09 (77,73; 80,73)</u> 81,25 (80,25; 82,48)
ФЖЕЛ, % долж.	97,77 (94,63; 99,28)	<u>80,127 (76,68; 84,3)</u> 86,01 (83,48; 86,83)***	<u>80,29 (77,48; 84,13)</u> 82,11 (79,98; 83,23)
ОФВ ₁ , % долж.	92,22 (90,03; 94,03)	<u>78,8 (75,58; 81,4)</u> 84,18 (82,48; 85,43)***	<u>77,63 (76,25; 78,35)</u> 78,46 (76,46; 80,43)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % долж.	94,96 (93,24; 96,73)	<u>74,76 (72,16; 80,1)</u> 82,5 (80,73; 83,38)**	<u>74,94 (69,4; 79,41)</u> 80,15 (74,83; 86,51)*

Примечание: в числителе указаны исходные показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; звездочками справа обозначены достоверные различия между параметрами до и после лечения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

У больных группы сравнения положительная динамика клинических симптомов была менее выражена. Показатель АСQ-5 теста через месяц статистически значимо снизился на 13,7%, но при этом не достиг уровня полного контроля. Так же наблюдалось улучшение бронхиальной проходимости, однако сохранялись проявления дыхательного дискомфорта или одышка, выраженные в меньшей степени, чем при поступлении на реабилитацию.

После курса лечения у пациентов основной группы наблюдения было выявлено снижение общего уровня лимфоцитов на 6,6%. Понижился уровень Т-хелперов (CD4+) на 24,4% ($p < 0,01$), а уровень Т-супрессоров (CD8+) повысился на 33,4% ($p < 0,001$). Индекс CD4+/CD8+ соответствовал нормальным значениям. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение СУВ на фоне базисной медикаментозной терапии у больных с БА и ожирением способствует увеличению супрессивной активности клеточного звена иммунитета. После курса лечения в основной группе выявлено снижение абсолютного и относительного числа зрелых В-лимфоцитов (CD19+) на 13,1 и 7,9%, соответственно, также выявлено повышение абсолютного и относительного числа естественных киллеров (CD16+, CD56+) на 28,6% ($p < 0,05$) и 29,3% ($p < 0,05$), соответственно. Такая динамика свидетельствует о противовоспалительном действии комплексной реабилитации с включением СУВ.

У больных БА с ожирением после курса СУВ наблюдалось снижение уровня провоспалительного цитокина IL-4 (табл. 2), содержание которого уменьшилось на 31,7% ($p < 0,01$). На фоне приема СУВ также статистически значимо снизился исходно повышенный уровень IL-17A ($p < 0,01$), что указывает на

уменьшение активности нейтрофильного воспаления, характерного для фенотипа БА с ожирением [14].

Положительное влияние СУВ на цитокиновый дисбаланс в свою очередь способствует улучшению бронхиальной проходимости, снижению гиперсекреции слизи в бронхах и интенсивности отека слизистой оболочки. В основной группе отмечена тенденция к увеличению уровня IL-10, обладающего противовоспалительной направленностью действия. Динамика содержания IL-10 была статистически не значима, однако повышение уровня этого показателя на 27% статистически значимо изменило соотношение TNF α /IL-10, что свидетельствовало о снижении воспалительной реакции. В группе сравнения исходно повышенные показатели IL-4 и IL-17A не имели статистически значимой динамики.

Анализируя соотношения про- и противовоспалительных цитокинов после курса лечения в сравниваемых группах, отмечена нормализация показателей TNF α /IL-10 и IL-6/IL-4 у больных, получавших СУВ, что свидетельствует об иммуномодулирующем действии данной процедуры.

Таким образом, изменение соотношения цитокинов указывает на нормализацию иммунного ответа на антигенную стимуляцию. Достоверное снижение цитокиновых индексов, свидетельствующее о стабилизации цитокинового баланса и иммуномодулирующем действии применяемых процедур, подтверждает положительное влияние на системную воспалительную реакцию и патогенетическую направленность СУВ при БА с ожирением. Положительная динамика показателей клеточного иммунитета и цитокинового статуса, вероятно, обеспечивала клиническую эффективность комплексной реабилитации.

Таблица 2

Динамика показателей клеточного иммунитета и цитокинов у больных БА с ожирением
на фоне проводимого лечения, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группа контроля (n=30)	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Лимфоциты, %	34,86 (31,2; 40,75)	<u>36,3 (32; 41,4)</u> 33,9 (28,8; 40,4) *	<u>36,55 (29,58; 43,4)</u> 34,83 (29,88; 39,78)
Лимфоциты, тыс.	1972,68 (1518; 2399,5)	<u>2124,9 (1736; 2184)</u> 1902,14 (1576; 2184)*	<u>2057,04 (1615,75; 2320,75)</u> 1841,7 (1333,75; 2236,25)*
CD3+, %	64,49 (62,38; 70,73)	<u>*70,95 (69,9; 79,12)</u> 69,18 (64,6; 73,5)	<u>69,27 (64,38; 72,98)</u> 67,13 (64,64; 75,81)
CD3+, тыс.	1342,8 (1064,25; 1636,75)	<u>1288,75 (1051; 1592)</u> 1338,64 (1005; 1596)	<u>1245,89 (945,5; 1651)</u> 1226,25 (1049; 1459,5)
CD4+, %	39,09 (36,51; 44,86)	<u>*57,11 (48,34; 66,22)</u> 43,17 (38,76; 49,3)**	<u>58,53 (48,51; 68,25)</u> 56 (46,49; 64,64)
CD4+, тыс.	818,99 (553,5; 960,25)	<u>*1030,66 (624; 1514)</u> 876,87 (672; 999)*	<u>986,35 (825,5; 1177)</u> 864,55 (682,5; 1066,5)
CD8+, %	22,79 (17,53; 27,08)	<u>20,86 (19,24; 25,79)</u> 27,82 (24,56; 32,46)***	<u>19,54 (16; 22,19)</u> 22,91 (18,75; 27,39)*
CD8+, тыс.	461,93 (323,5; 643,75)	<u>401,42 (319; 493)</u> **672,81 (505,95; 871)***	<u>406,15 (291,5; 538,75)</u> 529,9 (346,5; 653,75)**
CD4+/CD8+	2,17 (1,44; 2,41)	<u>2,75 (1,65; 3,38)</u> *1,24 (0,8; 1,78)**	<u>2,97 (2,67; 3,29)</u> 2,35 (1,83; 2,73)***
CD19+, %	9,77 (7,83; 10,7)	<u>11,42 (9,41; 14,51)</u> 10,51 (7,53; 13,4)	<u>12,89 (9,76; 14,38)*</u> 10,96 (8,7; 13,2)
CD19+, тыс.	197,05 (140; 228,75)	<u>175,28 (104; 219)</u> 201,77 (133; 230)	<u>174,5 (137,75; 201,25)</u> 183,5 (146,75; 216,25)
CD16+ CD56+, %	19,69 (16,7; 23,44)	<u>19,12 (15,36; 24,42)</u> *24,72 (18,52; 27,5)*	<u>19,33 (14,53; 23,09)</u> 21,17 (16,6; 24,92)
CD16+ CD56+, тыс.	419,49 (238,25; 592,25)	<u>399,85 (251; 465)</u> *514,35 (378; 597)*	<u>415,15 (308,25; 522,75)</u> 498,45 (359,75; 610,5)*
IL-2, пг/мл	16,15 (12,03; 19,45)	<u>15,98 (10,52; 23,71)</u> 16,7 (15,48; 17,63)	<u>16,05 (14,6; 17,39)</u> 16,42 (14,6; 18,24)
IL-4, пг/мл	4,78 (3,63; 7,92)	<u>*7,83 (5,66; 13,17)</u> 5,35 (4,7; 10,29)**	<u>*7,97 (6,84; 9,04)</u> 6,64 (5,13; 8,15)
IL-6, пг/мл	4,66 (3,86; 6,42)	<u>4,69 (3,74; 5,24)</u> 5,09 (4,21; 7,35)	<u>4,85 (4,23; 5,15)</u> 5,13 (4,3; 5,81)
IL-10 пг/мл	5,33 (4,81; 5,99)	<u>4,68 (3,67; 5,76)</u> 5,95 (3,6; 9,33)	<u>4,98 (4,17; 5,8)</u> 5,39 (3,9; 6,4)
TNFα, пг/мл	2,24 (2,13; 2,75)	<u>2,13 (1,81; 2,53)</u> 2,39 (2,09; 3,09)	<u>2,19 (1,78; 2,52)</u> 2,57 (1,98; 3,12)
INFγ, пг/мл	29,09 (25,11; 36,79)	<u>27,89 (21,75; 44,37)</u> 32,57 (23,26; 40,16)	<u>28,84 (25,49; 33,2)</u> 30,09 (25,55; 34,23)
IL-17A, пг/мл	38,24 (34,66; 42,52)	<u>**67,23 (44,3; 79,69)</u> 64,83 (40,54; 78,66)**	<u>**61,2 (47,33; 79,88)</u> 63,74 (47; 83,12)
TNFα/IL-10	0,42 (0,25; 0,55)	<u>0,46 (0,43; 0,8)</u> 0,40(0,17;0,38)*	<u>0,44 (0,33; 0,54)</u> 0,48 (0,34; 0,63)
IL-6/IL-4	0,97 (0,62; 1,28)	<u>*0,6 (0,44; 0,79)</u> 0,95 (0,48; 1,31)*	<u>*0,61 (0,49; 0,68)</u> 0,77 (0,58; 0,7)
IL-6/IL-10	0,87 (0,62; 1,07)	<u>1,01 (0,56; 1,11)</u> 0,86 (0,65; 1,1)	<u>0,97 (0,74; 1,21)</u> 0,95 (0,71; 1,1)

Примечание: в числителе указаны исходные показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; звездочками справа обозначены достоверные различия между параметрами до и после лечения, слева – относительно здоровых лиц: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Заключение

Проведенное исследование показало, что СУВ – эффективный и обоснованный метод реабилитации пациентов с БА и ожирением. Применение СУВ повышает клиничко-иммунологическую эффективность реабилитации пациентов с БА и ожирением на амбулаторном этапе. Комплексная реабилитация способствует более быстрому нивелированию симптомов дыхательного дискомфорта, снижению потребности в приеме β_2 -агонистов короткого действия или полного отказа от них, увеличению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению функции внешнего дыхания. Клинический эффект ассоциируется с иммунокорригирующим дей-

ствием, которое выражается в уменьшении активности воспалительной реакции, что позволяет быстрее достигнуть контроля над заболеванием.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский С.П., Антонюк М.В., Уксуменко А.А. Этапная реабилитация больных бронхиальной астмой и ожирением // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т.71, №4. С.99–101. doi:10.5281/zenodo.835359
2. Kuder M.M., Nyenhuis Sh.M. Optimizing lifestyle interventions in adult patients with comorbid asthma and obesity // Ther. Adv. Respir. Dis. 2020. Vol.14. P.1–13. doi:10.1177/1753466620906323
3. Соловьева И.А. Оценка уровня контроля при синтропии бронхиальной астмы и ожирения у лиц молодого возраста // Сибирское медицинское обозрение. 2018. Т. 2. С.25–31. doi:10.20333/2500136-2018-2-25-31
4. Дудченко Л.Ш., Ежов В.В., Ковальчук С.И., Кожемяченко Е.Н., Беляева С.Н., Масликова Г.Г. Реабилитация больных бронхиальной астмой с ожирением // Курортная медицина. 2018. №2. С.64–69.
5. Юбицкая Н.С., Антонюк М.В. Актуальные вопросы немедикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.87–97. doi:10.36604/1998-5029-2019-73-87-97
6. Уксуменко А.А., Антонюк М.А. Возможности применения углекислых ванн при бронхиальной астме // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. Т.78, №2. С.5–8. doi: 10.5281/zenodo.3262048
7. Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Ходосова К.К. Влияние сухих углекислых ванн на состояние клеточного звена иммунитета у больных бронхиальной астмой // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. №4. С.36–38.
8. Кабирова Э.Ф., Борисова А.И., Урманцева Ф.А., Бакиров А.Б., Шамуратова Г.Ф., Каримов Д.О. Применение сухих углекислых ванн в комплексном лечении больных с профессиональной бронхиальной астмой // Медицина труда и экология человека. 2019. Т.17, №1. С.72–77. doi: 10.24411/2411-3794-2019-10012
9. Мизин В.И., Иващенко А.С., Ежов В.В., Царев А.Ю., Северин Н.А., Дудченко Л.Ш., Ковальчук С.И., Платунова Т.Е. Применение сухих углекислых ванн «Реабокс» в клинической практике // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т.1, №24. С.80–87.
10. Лян Н.А., Хан М.А., Иванова Д.А., Чукина И.М. Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012. Т.89, №6. С.47–53.
11. Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой // Пульмонология. 2011. №2. С.93–99. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-276-287>
12. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. 2009. №4. С.96–102.
13. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The Cytocines of Asthma // Immunity. 2019. Vol.50, Issue 4. P.975–991. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.018
14. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis // J. Allergy. 2011. Vol.66, №8. P.989–998. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x

REFERENCES

1. Kryzhanovskij S.P., Antonyuk M.V., Uksumenko A.A. Stages of rehabilitation of patients with bronchial asthma and obesity. *Health. Medical Ecology. Science* 2017; 4(71):99–101 (in Russian). doi: 10.5281/zenodo.835359
2. Kuder M.M., Nyenhuis Sh.M. Optimizing lifestyle interventions in adult patients with comorbid asthma and obesity. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020; 14:1–13. doi: 10.1177/1753466620906323
3. Soloveva I.A. Assessment of the control level in synthropology of bronchial asthma and obesity in young persons. *Siberian Medical Review* 2018; (2):25–31 (in Russian). doi:10.20333/2500136-2018-2-25-31
4. Dudchenko L.Sh., Ezhov V.V., Kovalchuk S.I., Kozhemyachenko E.N., Belyaeva S.N., Maslikova G.G. Rehabilitation of patients with bronchial asthma complicated by obesity. *Kurortnaya meditsina* 2018; (2):64–69 (in Russian).
5. Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V. Current issues of non-medicated treatment of patients with bronchial asthma and

obesity. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (73):87–97 (in Russian). doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-87-97

6. Uksumenko A.A., Antonyuk M.V. Possibilities of using carbon bath at bronchial asthma. *Health. Medical Ecology. Science* 2019; 2(78):5–8 (in Russian). doi: 10.5281/zenodo.3262048

7. Uksumenko A. A., Antonyuk M. V., Khodosova K. K. Influence of dry carbonatic tubes on the state of cellular link of immunity in patients with bronchial asthma. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2019; 4(25):36–38 (in Russian).

8. Kabirova E.F., Borisova A.I., Urmantseva F.A., Bakirov A.B., Shamuratova G.F., Karimov D.O. Use of dry carbonic baths in complex treatment of patients with occupational asthma. *Meditcina truda i ekologiya cheloveka* 2019; 1(17):72–77 (in Russian). doi: 10.24411/2411-3794-2019-10012

9. Mizin V. I., Ivashchenko A. S., Ezhov V. V., Tsarev A. Yu., Severin N. A., Dudchenko L.Sh., Kovalchuk S.I., Platonova T. E. Application of dry carbonic baths “Reabox” in clinical practice. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2018; 24(1):80–87 (in Russian).

10. Lyan N.A., Khan M.A., Ivanova D.A., Chukina I.M. Physical factors in the rehabilitation of children with bronchial asthma. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury* 2012; 89(6):47–53 (in Russian).

11. Avdeev S.N. ACQ questionnaire as a new tool for assessing control of asthma. *Pulmonologiya* 2011; (2):93–99 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-276-287>

12. Dugarova I.D., Anaeu E.Kh., Chuchalin A.G. To the role of cytokines in asthma. *Pulmonologiya* 2009; 4:96–102.

13. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The Cytocines of Asthma. *Immunity* 2019; 50(4):975–991. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.018

14. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy* 2011; 66(8):989–998. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x

Информация об авторах:

Анна Анатольевна Уксуменко, аспирант, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Марина Владимировна Антоныук, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Елена Евгеньевна Минеева, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач-терапевт, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Author information:

Anna A. Uksumenko, Postgraduate Student, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Elena E. Mineeva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Alla V. Yurenko, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Кира Константиновна Ходосова, младший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Kira K. Khodosova, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

*Поступила 30.03.2021
Принята к печати 12.04.2021*

*Received March 30, 2021
Accepted April 12, 2021*

УДК 615.834(616.248+616.233-002-036.12):(477.75)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-42-50

КЛИМАТО-ПОГОДНЫЕ ПАТТЕРНЫ НА КЛИМАТИЧЕСКОМ КУРОРТЕ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

А.С.Ивашенко, В.В.Ежов, Л.Ш.Дудченко, С.Н.Беляева, Г.Г.Масликова, Т.С.Яновский, В.И.Мизин,
А.М.Ярош, П.Е.Григорьев, А.Ф.Пьянков

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический
научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и
реабилитации им. И.М.Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценка влияния климато-погодных паттернов Южного берега Крыма (ЮБК) на эффективность санаторно-курортной медицинской реабилитации пациентов при болезнях органов дыхания (БОД). **Материалы и методы.** Проведено исследование у 197 больных БОД. Влияние климато-погодных паттернов ЮБК оценивались с использованием разработанных в Академическом научно-исследовательском институте физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова методик – модифицированного клинического индекса патогенности погоды и оценки медицинской реабилитации по критериям «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ). **Результаты.** Разработаны уравнения регрессии для динамики доменов МКФ b280, b430, b4303 и для динамики среднего значения всех доменов в зависимости от значений температуры воздуха, скорости ветра, степени облачности и изменчивости температуры воздуха, которые позволяют достоверно формировать реабилитационный прогноз для пациентов с БОД для всех сроков санаторно-курортного лечения на ЮБК. **Заключение.** Использование модернизированных клинических индексов патогенности погоды позволяет формировать реабилитационный прогноз для пациентов с БОД.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, хронический бронхит, бронхиальная астма, климатология, Южный берег Крыма.

CLIMATE-WEATHER PATTERNS AT CLIMATIC RESORT AND MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH LUNG DISEASES

A.S.Ivaschenko, V.V.Iezhov, L.Sh.Dudchenko, S.N.Beliaeva, G.G.Maslikova, T.S.Yanovskiy, V.I.Mizin,
A.M.Yarosh, P.E.Grigoriev, A.F.Pyankov

Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after
I.M. Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the influence of the climatic and weather patterns at the South Coast of Crimea (SCC) on the effectiveness of health resort medical rehabilitation of patients with lung diseases (LD). **Materials and methods.** A study carried in a group of 197 patients with LD. The influence of climatic and weather patterns at the SCC were assessed using the methods developed by the Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov – modified clinical index on weather pathogenicity and medical rehabilitation assessment according to the criteria of the “International Classification of Functioning, Disability and Health” (ICF). **Results.** Regression equations for the dynamics of the ICF domains b280, b430, b4303 and for the mean value of all domains on the values of air temperature, wind speed, cloudiness, and air temperature variability have been developed, which allow to reliably form a rehabilitation prognosis for patients with LD for all terms of health resort treatment in the

Контактная информация

Владимир Иванович Мизин, д-р мед. наук, доцент, зав. научно-исследовательским отделом физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3. E-mail: yaltamizin@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Vladimir I. Mizin, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation. E-mail: yaltamizin@mail.ru

Для цитирования:

Ивашенко А.С., Ежов В.В., Дудченко Л.Ш., Беляева С.Н., Масликова Г.Г., Яновский Т.С., Мизин В.И., Ярош А.М., Григорьев П.Е., Пьянков А.Ф. Климато-погодные паттерны на климатическом курорте и медицинская реабилитация при болезнях органов дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.42–50. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-42-50

For citation:

Ivaschenko A.S., Iezhov V.V., Dudchenko L.Sh., Beliaeva S.N., Maslikova G.G., Yanovskiy T.S., Mizin V.I., Yarosh A.M., Grigoriev P.E., Pyankov A.F. Climate-weather patterns at climatic resort and medical rehabilitation of patients with lung diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):42–50 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-42-50

SCC. **Conclusion.** The use of modernized clinical indices of weather pathogenicity allows one to adequately assess and predict the effect of weather dynamics and form a rehabilitation prognosis for patients with LD.

Key words: medical rehabilitation, chronic bronchitis, bronchial asthma, climatology, Southern coast of Crimea.

С момента своего основания в конце XIX века и до наших дней курорты Южного берега Крыма (ЮБК) являются ведущими отечественными пульмонологическими курортами. Главным лечебным фактором курорта Ялта является его сухой субтропический климат северо-средиземноморского типа, с умеренными паттернами климато-погодных характеристик [1–3]. Начиная с 60-х годов прошлого столетия основными нозологическими формами, успешно лечающимися на курортах ЮБК, стали хронические неспецифические болезни органов дыхания (БОД), включая бронхит и бронхиальную астму. С конца XX века все большее внимание на курортах ЮБК уделяется санаторно-курортной медицинской реабилитации (МР) при БОД.

В современном понимании научных и практических аспектов МР она должна строиться и оцениваться на основе использования критериев «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ) [4]. Применение разработанной в «АНИИ им. И.М.Сеченова» методики оценки эффективности МР на основе критериев МКФ [5–7] позволило проанализировать результаты МР пациентов с БОД в зависимости от сезонных климатических паттернов, при этом МР оказалась высокоэффективной во все сезоны года [8, 9]. В то же время, полученные данные свидетельствуют о различиях в динамике отдельных функций в различные сезоны. Так, наибольшая эффективность МР по домену b280 «Ощущение боли» и по домену b4601 «Ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем» отмечены весной, а наименьшая эффективность по домену b4303 «Свертывающие функции крови» и по среднему значению всех контролируемых доменов отмечены летом. Данные, свидетельствующие о различной сезонной эффективности МР, указывают на позитивный эффект среднесрочных (сезонных) паттернов климата ЮБК и, одновременно, на сложный характер влияния краткосрочных (погодных) паттернов [1–3, 10, 11]. Как показали обширные эпидемиологические исследования, погодные паттерны, в первую очередь температуры воздуха и атмосферного давления, существенным образом модифицируют функциональное состояние пациентов с различной патологией [1, 2, 11–13]. Для оценки комплексного влияния средне- и краткосрочных паттернов метеорологических факторов используются биоклиматические индексы [2, 11, 14], в т.ч. разработанные в «АНИИ им. И.М.Сеченова» клинические индексы патогенности погоды.

Цель работы – оценка влияния климато-погодных характеристик ЮБК на эффективность санаторно-курортной МР пациентов с БОД.

Материалы и методы исследования

Рандомизированное одноцентровое клиническое исследование проведено в контингенте 197 больных БОД (J41, J44, J45), включающем 163 женщин и 34 мужчин, средний возраст больных составил $60,5 \pm 0,8$ лет, стадия ремиссии была диагностирована у 49 пациентов, стадия неполной ремиссии – у 148, дыхательная недостаточность 0–1 степени имела у 195 пациентов, 2 степени – у 2, средняя продолжительность заболевания составила $14,8 \pm 1,1$ лет.

Обследование и лечение проводились по стандарту оказания санаторно-курортной помощи больным с БОД. Дополнительно исследовали психофизическое состояние и качество жизни по тестам Ридера, Бека, Спилберга-Ханина и по опроснику SF-36. Оценка эффективности МР по критериям МКФ проводилась по методике, разработанной в «АНИИ им. И.М.Сеченова» [5–7]. Оценка влияния климато-погодных факторов проводилась с использованием клинического индекса патогенности погоды (КИПП) по модернизированной методике, разработанной в «АНИИ им. И.М.Сеченова» [2, 14]. Модернизированные КИПП-М (в отличие от классических КИПП, без приставки М) включали расчет среднесуточных значений температуры воздуха (ТВ), относительной влажности (ОВ) и скорости ветра (СВ) в период с октября по апрель включительно с учетом того, что по 6 временным точкам измерения (в 00, 03, 06, 15, 18 и 21 час, то есть в период пребывания пациентов в помещениях здравницы) значения этих параметров составляли 21°C , 55% и 0,5 м/с (что соответствовало средним значениям для помещений клиники и гигиеническим нормам), а по остальным временным точкам измерения (в 09 и 12 часов) составляли значения, фактически измеренные биоклиматической станцией (станцией №4453420 «Крымгидромета» в г. Ялта). Для оценки влияния суммы погод за весь период курса МР у каждого пациента проводилось суммирование значений клинических индексов патогенности погоды за весь период его пребывания в курортной клинике.

Для доменов МКФ и КИПП-М рассчитывалась динамика значений (Δ) как разница значения в начале курса лечения и в конце курса лечения. Распределение метеорологических параметров и оценок функционального состояния пациентов было близко к статистически нормальному (по критерию Пирсона χ^2). Для анализа результатов исследования применялись методы многофакторной вариационной статистики – оценки статистически значимых (при $p < 0,05$) различий средних значений параметров, коэффициентов корреляции (r) и уравнений регрессии динамики значений доменов МКФ от динамики клинических индексов патогенности погоды.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные о фактической динамике климато-метеорологических параметров ЮБК не позволяли раньше однозначно определить степень их влияния на функциональное состояние пациентов с БОД [1–3], не дают это сделать и данные за 2016–2019 гг. Для оценки влияния были использованы биоклиматические индексы КИПП, при этом для каждого пациента проводилось суммирование модернизированных КИПП-М за весь период его пребывания в курортной клинике в

2016–2019 гг. (табл. 1).

Как видно из представленных в таблице 1 данных, летом значение общего КИПП-М выходило за границы диапазона оптимального влияния климато-погодных факторов (от 0 до 9 баллов) [2] за счет высоких значений ТВ-М. В остальные сезоны его значение укладывалось в диапазон оптимального влияния, что свидетельствует об оптимальности погоды на ЮБК для пациентов с БОД в эти сезоны.

Таблица 1

Интегральные (накопленные) значения частных и общего КИПП-М за курс МР пациентов с БОД

Сезоны	Статистические параметры	Частные КИПП (баллы)						Общий (сумма частных) КИПП-М, баллы
		по температуре воздуха (КИПП ТВ-М)	по влажности воздуха (КИПП ОВ-М)	по скорости ветра (КИПП СВ-М)	по степени облачности (КИПП СО)	по изменению атмосферного давления (КИПП ИАД)	по изменению температуры воздуха (КИПП ИТВ-М)	
Весна N=72 D=19,9	M1	6,458	13,306	1,542	63,639	22,681	2,958	110,583
	±m	2,839	2,410	0,315	1,599	1,355	0,434	3,815
	M/D	0,325	0,669	0,078	3,202	1,141	0,149	5,564
Лето N=50 D=20,0	M2	248,940	12,600	8,920	24,520	5,740	9,360	310,080
	±m	11,199	1,280	0,642	1,279	0,414	0,531	10,101
	M/D	12,435	0,629	0,446	1,225	0,287	0,468	15,489
Осень N=41 D=19,8	M3	17,024	4,634	5,463	61,780	23,659	4,610	117,171
	±m	3,914	1,174	0,998	3,223	1,721	0,922	3,256
	M/D	0,859	0,234	0,276	3,116	1,193	0,232	5,909
Зима N=34 D=19,9	M4	0,265	0,912	0,676	81,265	36,000	0,353	119,471
	±m	0,097	0,181	0,092	1,747	2,383	0,139	3,055
	M/D	0,013	0,046	0,034	4,075	1,805	0,018	5,991
	M1-M2	-242,482	0,706	-7,378	39,119	16,941	-6,402	-199,497
	T	-20,988*	0,259	-10,321*	19,103*	11,956*	-9,340*	-18,476*
	M2-M3	231,916	7,966	3,457	-37,260	-17,919	4,750	192,909
	T	19,549*	4,586*	2,912*	-10,744*	-10,121*	4,466*	18,177*
	M3-M4	16,760	3,722	4,787	-19,484	-12,341	4,257	-2,300
	T	4,281*	3,134*	4,775*	-5,315*	-4,199*	4,566*	-0,515
	M4-M1	-6,194	-12,394	-0,865	17,626	13,319	-2,605	8,887
	T	-2,180*	-5,129*	-2,640*	7,444*	4,859*	-5,716*	1,818

Примечание: N – число пациентов; M – среднее значение; ±m – ошибка среднего значения; D – длительность санаторно-курортного лечения, в днях; M/D – среднее суточное значение КИПП-М за период лечения; * – T критерий Стьюдента свидетельствует о статистически значимом различии средних значений (при p<0,05).

Таблица 2

Статистически значимые (при $p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции r значений динамики доменов МКФ с интегральными (накопленными за курс лечения больных с БОД) значениями клинических индексов патогенности погоды

Домены МКФ (в баллах)*	Коэффициенты корреляции г значений динамики (Δ) доменов МКФ с интегральными (накопленными за курс лечения) значениями индексов КИПП-М (в баллах)**						
	с частными индексами						с общим индексом КИПП-М
	по температуре воздуха (КИПП ТВ-М)	по влажности воздуха (КИПП ОВ-М)	по скорости ветра (КИПП СВ-М)	по степени облачности (КИПП СО)	по изменению атмосферного давления (КИПП ИАД)	по изменению температуры воздуха (КИПП ИТВ-М)	
b280			-0,172#				
b430	-0,199#					-0,174#	-0,222#
b4303	-0,223#					-0,178#	-0,256#
b4601	-0,263#		-0,199#	0,174^			-0,258#
Среднее значение всех доменов	-0,180#					-0,175#	-0,177#

Примечание: Δ – динамика среднего значения; * – определители доменов МКФ: b280 «Ощущение боли»; b430 «Функции крови»; b4303 «Свертывающие функции крови»; b4601 «Ощущения, связанные с сердечно-сосудистой системой и дыхательной системой»; ** – представлены только статистически значимые (при $p < 0,05$) значения r ; ^ – увеличение интегрального значения индекса повышает эффективность МР по данному домену; # – увеличение интегрального значения индекса снижает эффективность МР по данному домену.

В таблице 2 представлены достоверные (при $p < 0,05$) коэффициенты корреляции влияния погоды на эффективность МР пациентов с БОД. Они свидетельствуют о том, что погоды с увеличенной температурой воздуха, скоростью движения воздуха и с увеличенными изменениями температуры воздуха, снижают эффективность МР по ряду ведущих доменов МКФ, включая b280, b430, b4303, b4601 и среднее значение всех доменов (в таблицу 2 не включены значения коэффициентов корреляции r с недостаточной статистической значимостью, при $p > 0,05$).

Домены МКФ, имеющие статистически достоверные корреляционные связи с паттернами метеорологических параметров (табл. 2) формировались на основании оценки степени выраженности жалоб, значений ряда морфофункциональных параметров организма и субшкал опросника SF-36 [5–7]. Значение домена b280 «Ощущение боли» определяли по степени выраженности жалоб (на головные боли и боли в области сердца) и по субшкале боли (СБ) опросника SF-36. Значение домена b430 «Функции крови» определяли по уровню гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя, сатурации крови кислородом, фибриногена крови и протромбинового индекса. Значение домена b4303 «Свертывающие функции крови» определяли по уровню фибриногена крови и протромбинового индекса. Значение домена b4601 «Ощущения, связанные с сердечно-сосудистой системой и дыхательной систе-

мой» определяли по степени выраженности жалоб (на сердцебиение, затрудненное дыхание и одышку и на перебои в работе сердца). Значение всех доменов рассчитывалось по среднему значению всех 20 контролируемых доменов МКФ и по субшкале общее состояние здоровья (ОЗ) опросника SF-36.

Значение прогноза результатов МР – т.н. реабилитационного прогноза – весьма велико при формировании набора тех доменов МКФ, которые должны исследоваться и целенаправленно улучшаться в ходе МР. Позитивный статистически значимый реабилитационный прогноз является ключевым критерием при формировании программ МР [4]. С целью формирования достоверного реабилитационного прогноза этого влияния в зависимости от текущей погоды в период курса МР был проведен многофакторный регрессионный анализ. Статистически значимые (при $p < 0,05$ и $F < 0,05$) уравнения регрессии значений динамики доменов МКФ по интегральным (накопленным за курс МР) значениям клинических индексов патогенности погоды имеют общий вид:

$$Y = K + aX_n; \quad (\text{№1})$$

где: Y – значение динамики домена, в баллах; K – Y -пересечение; a – коэффициенты при переменных X_n ; переменные X_n – значения клинических индексов патогенности погоды.

Для динамики домена b280 «Ощущение боли» уравнение имеет вид:

$$Y = 0,0427 - 0,0038 \times (\text{КИПП СВ-М}); \quad (\text{№}2)$$

Для динамики домена b430 «Функции крови» уравнение имеет вид:

$$Y = 0,1630 - 0,0011 \times (\text{КИПП-М}); \quad (\text{№}3)$$

Для динамики домена b4303 «Свертывающие функции крови» уравнение имеет вид:

$$Y = 0,4560 - 0,0026 \times (\text{КИПП-М}); \quad (\text{№}4)$$

Для динамики домена b4601 «Ощущения, связанные с сердечно-сосудистой системой и дыхательной системой» уравнение имеет вид:

$$Y = 0,4288 - 0,0009 \times (\text{КИПП ТВ-М}) - 0,0077 \times (\text{КИПП СВ-М}) - 0,0023 \times (\text{КИПП СО}); \quad (\text{№}5)$$

Для динамики домена b4601 «Ощущения, связанные с сердечно-сосудистой системой и дыхательной системой» уравнение имеет вид:

$$Y = 0,3424 - 0,0009 \times (\text{КИПП-М}); \quad (\text{№}6)$$

Для динамики среднего значения всех доменов уравнение имеет вид:

$$Y = 0,2373 - 0,0004 \times (\text{КИПП-М}); \quad (\text{№}7)$$

Для динамики среднего значения всех доменов уравнение имеет вид:

$$Y = 0,2110 - 0,0002 \times (\text{ТВ-М}) - 0,0040 \times (\text{ИТВ-М}); \quad (\text{№}8)$$

В дополнение к оценке по критериям статистической значимости (при $p < 0,05$ и $F < 0,05$) была проведена

проверка адекватности уравнений регрессии №№2-8 посредством сравнения фактических значений динамики доменов и прогнозируемых на основании проверяемых уравнений регрессии.

Результаты проверки адекватности сформированных уравнений регрессии представлены в таблице 3. Для всех 4 доменов и для среднего значения всех доменов результаты прогноза (по уравнениям №№2-8) статистически значимо не отличались от фактической динамики этих доменов. Хотя для домена b4601 «Ощущения, связанные с сердечно-сосудистой системой и дыхательной системой» и для среднего значения всех доменов различие фактической динамики в весеннем и осеннем сезонах от прогнозируемой статистически значимо, эти прогнозируемые значения были также положительными, несмотря на негативное влияние погодных паттернов.

Проведенный многофакторный регрессионный анализ дает основания использовать уравнения №№2,3,4 для формирования реабилитационного прогноза этих функций в зависимости от динамики погоды на курорте ЮБК круглый год, а уравнения №№5,6,7,8 – для формирования реабилитационного прогноза этих функций в зависимости от динамики погоды на курорте ЮБК в летнем и зимнем сезонах.

Таблица 3

Сравнение фактической динамики доменов МКФ и реабилитационного прогноза у пациентов с БОД в зависимости от накопленных значений частных и общего КИПП-М

Сезоны	Статистические параметры	Динамика (Δ) доменов (в баллах) и №№ уравнений регрессии:							
		b280 «Ощущение боли» (№2)		b430 «Функции крови» (№3)		b4303 «Свертывающие функции крови» (№4)		b4601 «Ощущения, связанные с ССС и ДС» (№5)	
		Ф	П	Ф	П	Ф	П	Ф	П
Весна N=71	M1	0,030	0,037	0,095	0,043	0,292	0,172	0,356*	0,267*
	$\pm m$	0,016	0,001	0,057	0,004	0,139	0,010	0,041	0,004
	T (Ф-П)		-0,429		0,903		0,860		2,167**
Лето N=51	M2	0,010	0,009	-0,152*	-0,173*	-0,284*	-0,335*	0,072	0,081
	$\pm m$	0,011	0,002	0,068	0,012	0,146	0,030	0,027	0,010
	T (Ф-П)		0,120		0,311		0,346		-0,304
Осень N=41	M3	0,033	0,022	-0,031	0,035	-0,063	0,125	0,043	0,229*
	$\pm m$	0,016	0,004	0,033	0,004	0,170	0,014	0,040	0,006
	T (Ф-П)		0,658		-1,957		-1,096		-4,626**
Зима N=34	M4	0,040	0,040	0,006	0,031	-0,018	0,144	0,265*	0,236*
	$\pm m$	0,021	0,001	0,001	0,099	0,003	0,216	0,054	0,004
	T (Ф-П)		-0,005		0,353		-0,746		0,524

Продолжение таблицы 3

Сезоны	Статистические параметры	Динамика (Δ) доменов (в баллах) и №№ уравнений регрессии:					
		b4601 «Ощущения, связанные с ССС и ДС» (№6)		Все домены (№7)		Все домены (№8)	
		Ф	П	Ф	П	Ф	П
Весна N=71	M1	0,356*	0,245*	0,427*	0,194*	0,427*	0,199*
	$\pm m$	0,041	0,003	0,024	0,001	0,024	0,002
	T (Ф-П)		2,705**		2,179**		1,975**
Лето N=51	M2	0,072	0,064	0,119*	0,114*	0,119*	0,124*
	$\pm m$	0,027	0,009	0,024	0,004	0,024	0,003
	T (Ф-П)		0,276		0,156		-0,189
Осень N=41	M3	0,043	0,237*	0,126	0,190*	0,126	0,189*
	$\pm m$	0,040	0,003	0,023	0,001	0,023	0,004
	T (Ф-П)		-4,854**		-2,724**		-2,630**
Зима N=34	M4	0,265*	0,235*	0,193*	0,196*	0,193*	0,210*
	$\pm m$	0,054	0,003	0,031	0,001	0,031	0,001
	T (Ф-П)		0,554		0,137		-0,545

Примечание: Δ – динамика среднего значения; №2-8 – номера уравнений регрессии; N – число пациентов; M – среднее значение; $\pm m$ – ошибка среднего значения; Ф – фактическое среднее значение динамики в исследованном контингенте; П – прогноз динамики по регрессионным уравнениям; T (Ф-П) – T критерий Стьюдента, различия фактических значений динамики доменов и реабилитационного прогноза; СССР – сердечно-сосудистая система; ДС – дыхательная система; * – статистически значимая динамика (при $p < 0,05$); ** – статистически значимое значение T (при $p < 0,05$).

Установленные нами достоверные позитивные реабилитационные прогнозы для пациентов с БОД уточняют показания для круглогодичного санаторно-курортного лечения и МР на курорте ЮБК [8, 9] в разрезе конкретных доменов МКФ. Эти данные, а также ранее представленные данные о высокой эффективности МР пациентов с БОД во все сезоны [8, 9], указывают на успешное проведение МР у пациентов с БОД на курорте ЮБК в любой период года и при любой погоде.

Выводы

1. Достоверные реабилитационные прогнозы для динамики доменов b280 «Ощущение боли», b430 «Функции крови», b4303 «Свертывающие функции крови», b4601 «Ощущения, связанные с сердечно-сосудистой системой и дыхательной системой» и для динамики среднего значения всех доменов от влияния метеорологических параметров (ТВ, СВ и СО) позволяют формировать программу МР больных БОД в зависимости от сезонной и предстоящей динамики

климато-погодных факторов на курорте ЮБК.

2. Фактические и прогнозируемые изменения функционального состояния пациентов с БОД по доменам МКФ являются положительными во все сезоны года, что подтверждает обоснованность показаний для круглогодичного санаторно-курортного восстановительного лечения пульмонологической патологии на курорте ЮБК.

3. Погодные паттерны на ЮБК не являются факторами, которые могут существенно модифицировать результаты успешной МР у пациентов с БОД.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокша В.Г., Богуцкий Б.В. Медицинская климатология и климатотерапия. Киев: Здоров'я, 1980. 262 с.
2. Бокша В.Г. Справочник по климатотерапии. Киев: Здоров'я, 1989. 208 с. ISBN: 5-311-00337-5

3. Ярош А.М., Солдатченко С.С., Коршунов Ю.П., Бессмертный А.Ф., Ефимова В.М., Воскресенская Е.Н. Сравнительная медико-климатологическая характеристика основных приморских курортных местностей Европы и прилегающих к ней регионов Азии и Африки. Симферополь: СОНАТ, 2000. 135 с.
4. Шошмин А.В., Пономаренко Г.Н. МКФ в реабилитации / под ред. А.Н.Разумова. СПб, 2020. 232 с. ISBN: 5604143545
5. Мизин В.И., Северин Н.А., Дудченко Л.Ш., Ежов В.В., Иващенко А.С., Беляева С.Н., Масликова Г.Г., Северина К.С. Методология оценки реабилитационного потенциала и эффективности медицинской реабилитации у пациентов с патологией кардио-респираторной системы в соответствии с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» // Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации. Ялта: АНИИ им. И.М.Сеченова, 2016. С.1–23.
6. Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Беляева С.Н., Масликова Г.Г., Кожемяченко Е.Н., Колесник Д.С., Дмитриевский А.А. Оценка эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с использованием международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018. Т.17, №3. С.133–140. doi: 10.18821/1681-3456-2018-17-3-133-140
7. Мизин В.И., Ежов В.В., Царев А.Ю., Яновский Т.С., Ежов А.В., Шилина Д.А. Использование опросника SF-36 в оценке эффективности медицинской реабилитации на основе критериев «Международной классификации функционирования, нарушения жизнедеятельности и здоровья» // Вестник физиотерапии и курортологии. 2020. Т.26, №4. С.85–89. doi: 10.37279/2413-0478-2020-26-4-85-89
8. Иващенко А.С., Мизин В.И., Ежов В.В., Дудченко Л.Ш., Масликова Г.Г., Беляева С.Н., Дорошкевич С.В. Обоснование оптимальных сезонных характеристик региональных программ санаторно-курортной медицинской реабилитации на Южном берегу Крыма // Инновационные технологии реабилитации: наука и практика: сборник статей II Междунар. науч. конф. СПб.: ЦИАЦАН, 2019. С.248–253. ISBN: 978-5-6042039-9-6
9. Иващенко А.С., Мизин В.И., Дудченко Л.Ш., Каладзе Н.Н., Пирогова М.Е., Беляева С.Н. Реабилитация больных бронхиальной астмой на Южном берегу Крыма в различные сезоны года // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.72. С.47–53. doi: 10.12737/article_5d0ac4b57b5492.68074689
10. Груздева А.Ю., Яковлев М.Ю., Датий А.В., Королев Ю.Н. Влияние климатических условий на организм человека // Вестник восстановительной медицины. 2019. №3. С.25–28.
11. Уйба В.В., Ефименко Н.В., Поволоцкая Н.П. Система медицинского прогноза погоды на федеральных курортах Кавказских Минеральных Вод: актуальные вопросы и перспективы // Курортная медицина. 2015. №4. С.2–10.
12. Davis R.E., Hondula D.M., Sharif H. Examining the diurnal temperature range enigma: why is human health related to the daily change in temperature? // Int. J. Biometeorol. 2020. Vol.64, №3. P.397–407. doi: <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01825-8>
13. de' Donato F.K., Leone M., Scortichini M., De Sario M., Katsouyanni K., Lanki T., Basagaña X., Ballester F., Åström C., Paldy A., Pascal M., Gasparrini A., Menne B., Michelozzi P. Changes in the Effect of Heat on Mortality in the Last 20 Years in Nine European Cities. Results from the PHASE Project // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2015. Vol.12, №12. P.15567–15583. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph121215006>
14. Мизин В.И., Иващенко А.С., Дорошкевич С.В. К вопросу модернизации биоклиматических индексов, характеризующих влияние сезонных и климато-погодных факторов на эффективность санаторно-курортной рекреации и реабилитации / Материалы XIX конгресса физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. Т.25, №2. С.131.

REFERENCES

1. Boksha V.G., Bogutskiy B.V. Medical climatology and climatotherapy. Kiev: Zdorov'ya; 1980 (in Russian).
2. Boksha V.G. Climatotherapy: Handbook. Kiev: Zdorov'ya; 1989 (in Russian). ISBN: 5-311-00337-5
3. Yarosh A.M., Soldatchenko S.S., Korshunov Yu.P., Bessmertny A.F., Efimova V.M., Voskresenskaya E.N. Comparative medical and climatological characteristics of the main seaside resort areas in Europe and the adjacent regions of Asia and Africa. Simferopol: SONAT; 2000 (in Russian).
4. Shoshmin A.V., Ponomarenko G.N. ICF in rehabilitation. Ed. by A.N.Razumov. St. Petersburg; 2020 (in Russian). ISBN: 5604143545
5. Mizin V.I., Severin N.A., Dudchenko L.Sh., Ezhov V.V., Ivaschenko A.S., Beliaeva S.N., Maslikova G.G., Severina K.S. Methodology of evaluation of rehabilitation potency and efficacy under pathology of cardio-respiratory system in accordance to International Classification of Functioning, Disability and Health. In: Topical issues of physiotherapy, balneology and medical rehabilitation. Yalta: Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; 2016:1–13 (in Russian).

6. Dudchenko L.Sh., Mizin V.I., Belyaeva S.N., Maslikova G.G., Kozhemyachenko E.N., Kolesnik D.S., Dmitrievskiy A.A. Assessment of effectiveness of sanatorium medical rehabilitation of patients with bronhial asthma by international classification of functioning, disability and health. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation* 2018; 17(3):133–140 (in Russian). doi: 10.18821/1681-3456-2018-17-3-133-140
7. Mizin V.I., Yezhov V.V., Tsarev A.Yu., Yanovsky T.S., Yezhov A.V., Shilina D.A. The SF-36 questionnaire in estimating the efficiency of medical rehabilitation based on the criteria of the “International Classification of Functioning, Disability and Health”. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2020; 26(4): 85–89 (in Russian). doi: 10.37279/2413-0478-2020-26-4-85-89
8. Ivaschenko A.S., Mizin V.I., Ezhov V.V., Dudchenko L.Sh., Maslikova G.G., Beliaeva S.N., Doroshkevich S.V. Optimal seasonal characteristics justification of the regional programs of health resort medical rehabilitation at the Southern Coast of Crimea. In: Proceedings of the II International scientific conference “Innovative Technologies of Rehabilitation: Science and Practice”. St. Petersburg; 2019:248–253 (in Russian). ISBN: 978-5-6042039-9-6
9. Ivashchenko A.S., Mizin V.I., Dudchenko L.Sh., Kaladze N.N., Pirogova M.E., Belyaeva S.N. Rehabilitation of patients with bronchial asthma on the South Crimean coast in different seasons of the year. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (72):47–53 (in Russian). doi: 10.12737/article_5d0ac4b57b5492.68074689
10. Gruzdeva A.Y., Yakovlev M.Y., Dativ A.V., Korolev Yu.N. The influence of climatic conditions on the human // *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine* 2019; (3):25–28 (in Russian).
11. Uyba V.V., Efimenko N.V., Povolotskaya N.P. The system of medical weather forecast in federal resorts of Caucasian Mineral Vody region: topical issues and prospects. *Kurortnaya meditsina* 2015; (4):2–10 (in Russian) .
12. Davis R.E., Hondula D.M., Sharif H. Examining the diurnal temperature range enigma: why is human health related to the daily change in temperature? *Int. J. Biometeorol.* 2020; 64(3):397–407. doi: <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01825-8>
13. de' Donato F.K., Leone M., Scortichini M., De Sario M., Katsouyanni K., Lanki T., Basagaña X., Ballester F., Åström C., Paldy A., Pascal M., Gasparrini A., Menne B., Michelozzi P. Changes in the Effect of Heat on Mortality in the Last 20 Years in Nine European Cities. Results from the PHASE Project. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015; 12(12):15567–15583. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph121215006>
14. Mizin V.I., Ivashchenko A.S., Doroshkevich S.V. On the issue of modernization of bioclimatic indices characterizing the influence of seasonal and climatic-weather factors on the effectiveness of health resort recreation and rehabilitation . In: Proceedings of the XIX Congress of physical therapists, pediatricians and health resort of Crimea "Actual problems of the organization of health resort business, the resort policy, medical rehabilitation and physiotherapy". *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2019; 25(2):131 (in Russian).

Информация об авторах:

Александр Сергеевич Иващенко, заслуженный врач Республики Крым, директор ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0002-8869-9359; e-mail: niisechenova@mail.ru

Владимир Владимирович Ежов, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0002-1190-967X; e-mail: atamur@mail.ru

Лейла Шамильевна Дудченко, д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0002-1506-4758; e-mail: visur@mail.ru

Светлана Николаевна Беляева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0002-6161-6058; e-mail: belyaeva-1956@yandex.ru

Author information:

Alexander S. Ivaschenko, MD, Director of Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0002-8869-9359; e-mail: niisechenova@mail.ru

Vladimir V. Iezhov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0002-1190-967X; e-mail: atamur@mail.ru

Leyla Sh. Dudchenko, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0002-1506-4758; e-mail: visur@mail.ru

Svetlana N. Beliaeva, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0002-6161-6058; e-mail: belyaeva-1956@yandex.ru

Галина Георгиевна Масликова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0003-1031-1227; e-mail: nii-jubiley@mail.ru

Galina G. Maslikova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0003-1031-1227; e-mail: nii-jubiley@mail.ru

Тарас Сергеевич Яновский, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0002-8516-7015; e-mail: taras.yanovsky@yandex.ru

Taras S. Yanovskiy, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0002-8516-7015; e-mail: taras.yanovsky@yandex.ru

Владимир Иванович Мизин, д-р мед. наук, доцент, зав. научно-исследовательским отделом физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0001-9121-8184; e-mail: yaltamizin@mail.ru

Vladimir I. Mizin, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0001-9121-8184; e-mail: yaltamizin@mail.ru

Александр Михайлович Ярош, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0002-1785-2571; e-mail: a888my@mail.ru

Alexander M. Yarosh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Leading Staff Scientist of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0002-1785-2571; e-mail: a888my@mail.ru

Павел Евгеньевич Григорьев, д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0001-7390-9109; e-mail: rugrigorievpe@cfuv.ru

Pavel E. Grigoriev, PhD, DSc (Biol.), Associate Professor, Leading Staff Scientist of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0001-7390-9109; e-mail: rugrigorievpe@cfuv.ru

Александр Федорович Пьянков, канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; ORCID: orcid.org/0000-0002-1258-570X; e-mail: a_pyankov@hotmail.com

Alexander F. Pyankov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Leading Staff Scientist of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; ORCID: orcid.org/0000-0002-1258-570X; e-mail: a_pyankov@hotmail.com

Поступила 11.03.2021
Принята к печати 25.03.2021

Received March 11, 2021
Accepted March 25, 2021

УДК 616.248–053.2:575.174.015.3:577.161.2/-23

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-51-56

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА Д ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Н.Л.Потапова, А.И.Марковская, И.Н.Гаймоленко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

РЕЗЮМЕ. Введение. Развитие хронического аллергического воспаления дыхательных путей детерминировано различными генами. Предполагается, что клинические особенности течения бронхиальной астмы могут быть ассоциированы с синглетным полиморфизмом рецептора витамина Д. **Цель.** Проанализировать частоту встречаемости полиморфных вариантов гена *VDR-63980G>A* и оценить их ассоциацию с особенностями развития и течения бронхиальной астмы у детей. **Материалы и методы.** Для исследования ассоциации полиморфизма гена *VDR-63980G>A* с бронхиальной астмой у детей было отобрано 154 больных бронхиальной астмой в возрасте от 1 до 18 лет и 116 здоровых лиц. Проведена оценка объективного статуса пациентов с уточнением анамнеза, стандартным лабораторным и инструментальным обследованием. Методом полимеразной цепной реакции типировали одиночные нуклеотидные замены с детекцией результатов в режиме реального времени. Оценка распределения генотипов проводили при помощи программы «Ген-эксперт». **Результаты.** В результате проведенного ассоциативного анализа установлена взаимосвязь *VDR-63980G>A* с бронхиальной астмой у детей. Наличие генотипа -63980AA гена *VDR* увеличивает риск формирования бронхиальной астмы у ребенка в 1,85 раза ($OR=1,85$, [ДИ 1,02-3,38]; $\chi^2=4,22$, $p=0,04$). Гомозиготный генотип -63980GG чаще встречался у лиц контрольной группы – в 49,5% против 45,4% у больных детей. Генотип минорной гомозиготы -63980AA ассоциирован с ранним дебютом заболевания, выраженными обструктивными нарушениями легочной вентиляции. **Заключение.** Выявлена ассоциация генотипа -63980AA гена *VDR* с риском развития БА у детей в дошкольном возрасте.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетический полиморфизм, ген *VDR*.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

N.L.Potapova, A.I.Markovskaya, I.N.Gaymolenko

Chita state medical academy, 39a Gorkiy Street, Chita, 672090, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The development of chronic allergic inflammation of the respiratory tract is determined by various genes. It is assumed that the clinical features of the course of bronchial asthma may be associated with singlet polymorphism of the vitamin D receptor. **Aim.** To analyze the frequency of occurrence of polymorphic variants of the *VDR-63980G>A* gene and evaluate their association with the features of the development and course of bronchial asthma in children. **Materials and methods.** To study the association of the *VDR-63980G>A* gene polymorphism with bronchial asthma in children, 154 patients with bronchial asthma aged 1 to 18 years and 116 healthy subjects were selected. The objective status of the patients was assessed with the clarification of the anamnesis, standard laboratory and instrumental examination. Single nucleotide substitutions were typed by polymerase chain reaction with real-time detection of the results. The genotype distribution was evaluated using the “Gen-Expert” program. **Results.** As a result of the association analysis, the relationship of *VDR-63980G>A* with bronchial asthma in children was established. The presence of genotype -63980AA of the *VDR* gene increases the risk of developing bronchial asthma in a child by 1.85 times ($OR=1.85$, [CI 1.02-3.38];

Контактная информация

Наталья Леонидовна Потапова, канд. мед. наук, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Natalya L. Potapova, MD, PhD (Med.), Head of Department of Outpatient Pediatrics, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672090, Russian Federation. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Для цитирования:

Потапова Н.Л., Марковская А.И., Гаймоленко И.Н. Клиническое значение полиморфизма гена рецептора витамина Д при бронхиальной астме у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.51–56. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-51-56

For citation:

Potapova N.L., Markovskaya A.I., Gaymolenko I.N. Clinical significance of vitamin D receptor gene polymorphism in children with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):51–56 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-51-56

$\chi^2=4.22$, $p=0.04$). The homozygous genotype -63980GG was more common in the control group – in 49.5% versus 45.4% against the sick children. The genotype of the minor homozygote -63980AA is associated with the early onset of the disease, pronounced obstructive pulmonary ventilation disorders. **Conclusion.** The association of genotype -63980AA of the VDR gene with the risk of asthma development in preschool children was revealed.

Key words: bronchial asthma, genetic polymorphism, VDR gene.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний респираторной системы в детской популяции. Развитие хронического аллергического воспаления дыхательных путей связано с реализацией генетической модуляции на фоне неблагоприятных модифицируемых факторов внешнего воздействия.

Согласно результатам общегеномного ассоциативного исследования (GWAS), в детской популяции риск развития астмы детерминирован в 3 раза большим количеством генов в сравнении с взрослыми [1].

Накоплено достаточное количество научных исследований, позволяющих считать, что дефицит витамина Д может предрасполагать к атопическому фенотипу и развитию БА [2]. Также отмечается, что частые обострения астмы, тяжелая ее форма с прогрессирующим снижением функции легких ассоциированы с дефицитом витамина Д [3–6].

Рецептор витамина D (VDR) – ядерный белок, состоящий из 437 аминокислот, кодируемых геном VDR, расположенным на 12-й хромосоме. Ген VDR кодирует внутриклеточный рецептор витамина Д, влияя на развитие аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, БА. Наиболее изученными синглетными полиморфизмами являются ApaI (rs7975232) и TaqAI (rs731236), менее изучен полиморфный локус BsmI (rs1544410). Известны исследования, продемонстрировавшие связь данных однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития и тяжестью БА [7], в работах других ученых аналогичных связей не выявлено [8]. Противоречивость результатов может быть обусловлена изучением полиморфных участков гидроксивитамина в популяциях различных географических областей и этнических групп.

Отсутствие работ по изучению потенциальной роли генетического полиморфизма витамина Д в повышенной восприимчивости к астме в Забайкальском крае определило необходимость изучения корреляции полиморфного локуса VDR-63980G>A с риском развития и особенностями течения данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследовано 154 образца ДНК, выделенных с помощью наборов реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Проанализированы полиморфные локусы гена рецептора витамина Д (VDR) G63980A у 154 пациентов с БА и 116 детей группы контроля, постоянно проживающих на территории Забайкальского края. Исследование проведено полимеразной цепной реакцией с детекцией результатов гель-электрофорезом в проходящем ультрафиолетовом свете.

С целью оценки риска развития БА сравнивались

основная и контрольная группы.

Основная группа (n=154) – пациенты с диагнозом БА, легкая астма верифицирована у 73, средняя степень тяжести – у 22, тяжелое течение – у 59 пациентов, медиана возраста 9,0 (6,0-10,0) лет. Критерии включения: соответствие анамнестических, клинических и функциональных критериев критериям Национальной программы «Бронхиальная астма. Стратегия лечения и профилактика» (2019). Критерии исключения: пациенты с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, психическими расстройствами.

Контрольная группа – относительно здоровые дети, медиана возраста 8,0 (4,0-10,0) лет. Критерии исключения: пациенты с аллергическими заболеваниями в собственном и семейном анамнезе.

Принципы выполнения исследования соответствовали требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утверждёнными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Протокол исследования одобрен и контролировался Локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии (протокол №64 от 23.06.2014 г.). Родители пациентов были информированы о дизайне, методах обследования, было подписано добровольное информированное согласие.

У больных БА пациентов проводили сбор анамнеза, осмотр, оценку гемограммы, рентгенологическое обследование, определение сывороточной концентрации IgE, анализ вентиляционного статуса методом спирометрии.

Распределение генотипов полиморфизмов исследуемых генов в группе больных БА и группе контроля оценивали по эквилибриуму Харди–Вайнберга (Hardy–Weinberg principle). Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Статистическая обработка данных молекулярно-генетического типирования проводилась с использованием online-калькулятора для исследований типа «случай-контроль» (<http://gen-exp.ru/calculator.php>). Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе пациентов с БА преобладали девочки – 83 (54%). Выявлена отягощенная наследственность преимущественно по женской линии – 74 (48%), по обеим линиям аллергические заболевания встречались у каждого десятого родственника. Среди «малых» форм аллергии у родственников обеих линий отмечены ангионевротический отек, поллиноз, у 66 (43%) – БА.

Уровень эозинофилов составил в основной группе $340,0 \pm 45,0$ МЕ/мл, у резидентов – $130,0 \pm 27,0$ МЕ/мл. При рентгенологическом исследовании у 86 (56%) больных выявлялись признаки усиления легочного рисунка, у 2 детей с тяжелой формой БА (1,3%) определялись неравномерность вентиляции, локальные

участки фиброзирования легочной паренхимы.

В ходе молекулярно-генетического анализа выявлены однонуклеотидные полиморфизмы *G63980A* гена *VDR* в гомо- и гетерозиготном состоянии как в основной, так и контрольной группах. Распределение аллелей и генотипов представлено в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Распределение аллельных вариантов *G63980A* в гене *VDR* среди детей с БА и здоровых лиц (Hardy–Weinberg principle)

Полиморфизм	Аллели	Частота аллели		
		Контроль (n=116)	БА (n=154)	$\chi^2=1,5$; $p=0,22$
<i>VDR</i> <i>G63980A</i>	G	0,573	0,494	
	A	0,427	0,506	

Распределение частот генотипов между группами свидетельствует об увеличении вероятности выявления аллели А у больных БА в сравнении со здоровыми индивидуумами в 1,85 раза ($OR=1,85$, [ДИ 1,02-3,38]; $\chi^2=4,22$, $p=0,04$). Гомозиготный вариант *-63980GG* выявлен у здоровых в 33,0% случаев, среди больных БА – в 26,6% ($OR=0,75$, [ДИ 0,44-1,26]). Гетерозиготный вариант полиморфизма *63980GA* в гене *VDR* незначительно преобладал среди лиц контрольной группы, составив 49,5% против 45,4% больных астмой (табл. 2).

Литературные данные свидетельствуют о неоднородных результатах предикторных свойств изучаемого нами синглетного полиморфизма. У детей Туниса была выявлена значимая связь полиморфизма *VDR-63980G>A* с развитием БА ($p=0,006$) [9]. У подростков Кипра, напротив, доказана предикторная роль генотипа *TaqI VDR* [10]. Получены результаты, свидетельствующие об ассоциации исследуемого нами полиморфизма с предрасположенностью к развитию БА только у лиц кавказской национальности [11, 12].

Таблица 2

Распределение генотипов *G63980A* гена *VDR* среди детей с БА и здоровых лиц (Hardy–Weinberg principle)

Полиморфизм	Генотипы	Частота генотипа		
		Контроль (n=116)	БА (n=154)	$\chi^2=4,22$; $p=0,04$
<i>VDR</i> <i>G63980A</i>	GG	0,330	0,266	
	GA	0,495	0,454	
	AA	0,175	0,280	

Таблица 3

Ассоциации некоторых параметров пациентов с генотипами полиморфизма гена *VDR*

Параметры	Генотипы <i>G63980A</i>			p
	GG (n=41)	GA (n=70)	AA (n=43)	
Дебют, лет	$6,1 \pm 4,1$	$5,7 \pm 3,6$	$3,5 \pm 2,6$	$p_1=0,002$ $p_2=0,001$
Длительность, лет	$3,5 \pm 3,7$	$3,5 \pm 3,1$	$4,4 \pm 3,2$	$p_1=0,2$
Эозинофилы, %	$245,0 \pm 28,0$	$350,0 \pm 35,0$	$337,0 \pm 45,0$	$p_2=0,04$ $p_3=0,01$
Общий IgE, МЕ/мл	642 ± 401	474 ± 424	371 ± 474	$p_2=0,043$
МОС ₅₀ , %	$44,4 \pm 22,5$	$51,3 \pm 24,3$	$43,3 \pm 15,7$	$p_1=0,06$
ОФВ ₁ , %	$61,2 \pm 19,1$	$69,5 \pm 20,9$	$62,4 \pm 18,8$	$p_1=0,07$

Примечание: представление данных $M \pm SD$; сравнение групп по критерию t Стьюдента; p_1 – уровень значимости различий показателей AA и GA; p_2 – AA и GG; p_3 – GA и GG.

Доказано, что полиморфизмы гена *VDR* связаны с некоторыми клиническими особенностями течения БА. Так, наличие мажорной гомозиготы гена *VDR* - *63980G>A* было связано с избыточной массой тела у школьников-астматиков Бразилии [13].

С целью уточнения возможной ассоциации исследуемого полиморфизма витамина Д с другими параметрами пациентов с БА проведен анализ количественных показателей «внутри» генотипов. Отмечено, что носители гомозиготного генотипа - *63980AA* имели практически в 2 раза более ранний дебют астмы, низкие показатели бронхиальной проходимости на уровне средних бронхов, значения ОФВ₁ в данной группе приближались к «границе» тяжелого течения БА. У пациентов – носителей генотипа - *63980GG*, несмотря на протективный эффект, было выявлено значимое по сравнению генотипом *AA* повышение уровня общего IgE. Данный факт может свидетельствовать о возможной детерминации развития БА другими полиморфными локусами гена *VDR*. Кроме того, носители данного генотипа имели низкие значения скоростных показателей на уровне средних бронхов и ОФВ₁ (табл. 3).

Выявленные изменения демонстрируют ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма - *63980AA* гена *VDR* с ранним появлением клинических признаков БА, что может модулировать более выраженные процессы ремоделирования, раннюю инвалидизацию детей.

Выводы

1. В группе здоровых лиц преобладает полиморфный вариант гомозиготы - *63980GG* гена *VDR*. У детей с БА выявлено более частое носительство генотипа - *63980AA* гена *VDR*, что может свидетельствовать о предрасполагающей роли данного генотипа в развитии данного заболевания.

2. Носительство генотипа - *63980AA* гена *VDR* увеличивает шанс развития БА в 1,85 раза ($\chi^2=4,22$, $p=0,04$; ДИ [1,02-3,38]).

3. Носительство генотипа - *63980AA* чаще встречается среди детей с ранним дебютом БА, сопровождается выраженными нарушениями легочной вентиляции. Генотип - *63980GG* сочетается с высоким уровнем сывороточного IgE, более поздним началом заболевания.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies // *Lancet. Respir. Med.* 2019. Vol.№7, №6. P. 509–522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4
2. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017. Т.62, №6. С.23–28. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28>
3. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина Д с некоторыми заболеваниями человека // *Вятский медицинский вестник.* 2017. №2(54). С.30–40.
4. Hou C., Zhu X., Chang X. Correlation of vitamin D receptor with bronchial asthma in children // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol.15, №3. P.2773–2776. doi: 10.3892/etm.2018.5739
5. Bai Y., Dai R.-J. Serum levels of vitamin A and 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) as reflectors of pulmonary function and quality of life (QOL) in children with stable asthma: A case-control study // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol.97, №7. Article number: e9830. doi: 10.1097/MD.0000000000009830
6. Liu J., Dong Y.Q., Yin J., Yao J., Shen J., Sheng G.J., Li K., Lv H.F., Fang X., Wu W.F. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, №1. Article number: 161. doi: 10.1186/s12931-019-1072-4
7. Zhang L., Zhang S., He C., Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis // *Immunol. Invest.* 2020. Vol.49, №1-2. P.166–177. doi: 10.1080/08820139.2019.1674325
8. Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies // *Lung.* 2014. Vol.192, №6. P.955–965. doi: 10.1007/s00408-014-9648-8
9. Ashok N., Kirubakaran R., Saraswathy R. Association of vitamin D gene polymorphisms in children with asthma - A systematic review // *Heliyon.* 2020. Vol.6, №9. Article number: e04795. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04795
10. Papadopoulou A., Kouis P., Middleton N., Kolokotroni O., Karpathios Th., Nicolaidou P., Yiallourous P. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels with asthma and atopy in Cypriot adolescents: a case-control study // *Multidiscip. Resp. Med.* 2015. Vol.10, №1. Article number: 26. doi:10.1186/s40248-015-0025-0
11. Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q., Dong B., Zhao F., Sun Y.H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms

with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis // *Pediatr. Pulmonol.* 2017. Vol.52, №4. P.423–429. doi: 10.1002/ppul.23548

12. Zhang Y., Wang Zh., Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma // *DNA Cell Biol.* 2017. Vol.36, №8. P.682–692. doi: 10.1089/dna.2017.3730

13. Simões R., da Silva R., Bianco B., Fonseca F., Solé D., Sarni R. Vitamin D Levels, Frequency of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms, and Associations with Overweight and Asthma in Brazilian Schoolchildren // *Ann. Nutr. Metab.* 2019. Vol.75, №4. P.238–245. doi: 10.1159/000504872

REFERENCES

1. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet. Respir. Med.* 2019; 7(6):509–522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4

2. Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Imanyitov E.N. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2017; 62(6):23–28 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28>

3. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Association between polymorphism of vitamin D system genes and different diseases. *Iyatskiy meditsinskiy vestnik* 2017; (2):30–40 (in Russian).

4. Hou C., Zhu X., Chang X. Correlation of vitamin D receptor with bronchial asthma in children. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(3):2773–2776. doi: 10.3892/etm.2018.5739

5. Bai Y., Dai R.-J. Serum levels of vitamin A and 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) as reflectors of pulmonary function and quality of life (QOL) in children with stable asthma: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(7):e9830. doi: 10.1097/MD.00000000000009830

6. Liu J., Dong Y.Q., Yin J., Yao J., Shen J., Sheng G.J., Li K., Lv H.F., Fang X., Wu W.F. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir. Res.* 2019; 20(1):161. doi: 10.1186/s12931-019-1072-4

7. Zhang L., Zhang S., He C., Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol. Invest.* 2020; 49(1-2):166–177. doi: 10.1080/08820139.2019.1674325

8. Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Lung* 2014; 192(6):955–965. doi: 10.1007/s00408-014-9648-8

9. Ashok N., Kirubakaran R., Saraswathy R. Association of vitamin D gene polymorphisms in children with asthma - A systematic review. *Heliyon* 2020; 6(9):e04795. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04795

10. Papadopoulou A., Kouis P., Middleton N., Kolokotroni O., Karpathios Th., Nicolaidou P., Yiallourous P. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels with asthma and atopy in Cypriot adolescents: a case-control study. *Multidiscip. Resp. Med.* 2015; 10(1):26. doi:10.1186/s40248-015-0025-0

11. Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q., Dong B., Zhao F., Sun Y.H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(4):423–429. doi: 10.1002/ppul.23548

12. Zhang Y., Wang Z., Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma. *DNA Cell Biol.* 2017; 36(8):682–692. doi: 10.1089/dna.2017.3730

13. Simões R., da Silva R., Bianco B., Fonseca F., Solé D., Sarni R. Vitamin D Levels, Frequency of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms, and Associations with Overweight and Asthma in Brazilian Schoolchildren. *Ann. Nutr. Metab.* 2019; 75(4):238–245. doi: 10.1159/000504872

Информация об авторах:

Наталья Леонидовна Потапова, канд. мед. наук, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Анжелика Игоревна Марковская, ассистент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Author information:

Natalya L. Potapova, MD, PhD (Med.), Head of Department of Out-patient Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Anzhelika I. Markovskaya, MD, Assistant of Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Инесса Никандровна Гаймоленко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>; e-mail. ingaim@mail.ru

Inessa N. Gaymolenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>; e-mail. ingaim@mail.ru

*Поступила 29.04.2021
Принята к печати 19.05.2021*

*Received April 29, 2021
Accepted May 19, 2021*

УДК 616.233-002-008.811.6:616-053.4

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-57-65

ЭВОЛЮЦИЯ ПАТТЕРНА БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

А.И.Марковская, Н.Л.Потапова, И.Н.Гаймоленко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

РЕЗЮМЕ. Введение. Диагностика бронхиальной астмы у детей до пяти лет представляет объективные трудности. Не у всех детей с рецидивирующей вирусиндуцированной обструкцией развивается в дальнейшем бронхиальная астма. **Цель.** Оценить реализацию разных клинико-патогенетических вариантов бронхообструктивного синдрома среди детского населения. **Материалы и методы.** Ретроспективно оценивались факторы риска 75 пациентов первых 5 лет жизни с бронхообструктивным синдромом. 57 пациентов проанкетированы при помощи опросника Asthma Prediction Tool. По истечении периода наблюдения (через один год) проводилась оценка случаев реализации бронхиальной астмы. **Результаты.** Предиктивным вкладом в реализацию рецидивирующего варианта бронхообструктивного синдрома обладают отягощенный наследственный аллергоанамнез (OR=5,4, ДИ 1,79-16,46, $p<0,05$) и наличие атопического дерматита (OR=7,7, ДИ 2,73-21,95, $p<0,05$). Симптомы аллергического ринита в сочетании гипертрофией небных миндалин в 6,06 и 3,45 раза, соответственно, увеличивают риск развития бронхиальной астмы ($p<0,05$). **Заключение.** Значимыми факторами реализации бронхиальной астмы являются сопутствующие аллергические заболевания в сочетании с наследственным фоном и гипертрофия небных миндалин. Опросник Asthma Prediction Tool позволяет прогнозировать развитие бронхиальной астмы у пациентов с эпизодической и рецидивирующей бронхиальной обструкцией. Статья будет полезна как врачам-педиатрам, так и специалистам первичного звена, поскольку позволяет рационально воздействовать на риски формирования бронхиальной астмы.

Ключевые слова: рецидивирующая бронхиальная обструкция, дети, факторы риска, бронхиальная астма.

EVOLUTION OF BRONCHIAL OBSTRUCTION PATTERN IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

A.I.Markovskaya, N.L.Potapova, I.N.Gaymolenko

Chita state medical academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672090, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The diagnosis of asthma presents objective difficulties in children aged less than 5 years. Not all children with recurrent virus-induced obstruction can further develop asthma. **Aim.** To assess the realization of different clinical and pathogenetic variants of bronchoobstructive syndrome in the child population. **Materials and methods.** Risk factors of 75 patients with bronchoobstructive syndrome in the first 5 years of life were retrospectively evaluated. 57 patients were surveyed using the "Asthma Prediction Tool" questionnaire. At the end of the follow-up period (one year), cases of bronchial asthma were evaluated. **Results.** A predictive contribution to the implementation of the recurrent variant of bronchoobstructive syndrome has a burdened hereditary allergic anamnesis (OR=5,4, CI 1,79-16,46, $p<0,05$) and the presence of atopic dermatitis (OR=7,7, CI 2,73-21,95, $p<0,05$). Symptoms of allergic rhinitis in combination with hypertrophy of the Palatine tonsils in 6,06 and 3,45 times, respectively, increase the risk of bronchial asthma ($p<0,05$). **Conclusion.** As a result of research, there are significant factors in the implementation of bronchial asthma such as concomitant allergic diseases in combination with a hereditary background and hypertrophy of the palatine tonsils. The

Контактная информация

Анжелика Игоревна Марковская, ассистент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anzhelika I. Markovskaya, MD, Assistant of Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672090, Russian Federation. E-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Для цитирования:

Марковская А.И., Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Эволюция паттерна бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.57–65. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-57-65

For citation:

Markovskaya A.I., Potapova N.L., Gaymolenko I.N. Evolution of bronchial obstruction pattern in children of preschool age. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):57–65 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-57-65

“Asthma Prediction Tool” questionnaire allows you to predict the development of bronchial asthma in patients with episodic and recurrent bronchial obstruction. The article will be useful for both pediatricians and primary care professionals, as it allows to rationally influence the risks of bronchial asthma formation.

Key words: recurrent bronchial obstruction, children, risk factors, bronchial asthma.

Проблема бронхообструктивного синдрома всегда привлекала особое внимание исследователей. В последние годы понятие бронхообструктивного синдрома дополнилось пониманием гетерогенности подобных состояний у детей разного возраста [1–6].

В настоящее время главным для клинициста является вопрос, когда у ребенка раннего возраста с рецидивирующей обструкцией вероятно развитие бронхиальной астмы (БА). В детской практике наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика между повторными эпизодами обструктивного бронхита и приступами астмы, поскольку у большинства детей триггерами данных состояний являются респираторные вирусы [7, 8]. В отечественной литературе также существуют мнения, что даже однократные случаи обструкции могут оказать существенное влияние на формирование бронхиальной астмы [9].

Некоторые исследователи представляют данные о высоком риске реализации астмы при наличии в анамнезе острого бронхоолита, приводящего к формированию бронхиальной гиперреактивности. Такие результаты актуализируют необходимость детальной оценки реализации разных вариантов бронхообструктивного синдрома среди детей раннего возраста [10, 11].

В настоящее время для оценки прогнозирования БА применяются разные валидированные опросники, в частности модифицированный индекс риска астмы Asthma Predictive Index (API), позволяющий отобрать группу пациентов с риском развития БА к школьному возрасту. Данный предиктивный метод применим у детей раннего возраста, перенесших три и более эпизодов БО за последний год, и основывается на выявлении больших и малых признаков [12].

А.М. Pescatore et al. [13] разработали простой и доступный вспомогательный инструмент: предиктивный тест по БА – опросник Asthma Prediction Tool, который используется у детей от 1 года до 3 лет для выявления риска развития у них астмы через 5 лет. Преимуществами теста Asthma Prediction Tool являются возможность применения у детей раннего возраста даже при наличии однократного бронхообструктивного синдрома в течение 12 месяцев, он не требует данных лабораторных методов исследования, предполагает количественный расчет степени риска вероятности формирования заболевания.

Опробование русскоязычной версии опросника Asthma Prediction Tool было осуществлено Е.Г. Фурман и соавт. [14], в ходе их исследования проанкетировано 49 родителей детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом. Установлено, что более половины детей (59,2%) имели низкий риск, 36,7% – средний риск и 4,1% – высокий риск развития астмы в ближай-

шие 5 лет. Авторы подчеркивают, что использование данной предиктивной модели в совокупности с другими результатами обследования пациента может оказаться удобным и полезным дополнением для оценки риска развития БА у детей раннего возраста в ближайшие 5 лет.

Таким образом, гетерогенность бронхиальной обструкции актуализирует необходимость детальной оценки реализации разных клинико-патогенетических вариантов бронхообструктивного синдрома среди детского населения.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели нами были запланированы следующие задачи: 1) проанализировать факторы риска у когорты пациентов с бронхообструктивным синдромом; 2) провести в динамике оценку факторов риска и реализацию БА у пациентов с рецидивирующей бронхиальной обструкцией.

В связи с указанными задачами проведено нерандомизированное, контролируемое, сравнительное, проспективное, когортное исследование. Была сформирована группа наблюдения из 75 детей в возрасте от 1 до 5 лет по принципу добровольного информированного согласия. Возраст пациентов выбран в связи с наиболее высокой частотой обструктивных состояний и сложностью диагностики в данном периоде детства.

Критерии включения: наличие бронхообструктивного синдрома, возраст от 1 до 5 лет.

Критерии невключения: наличие бронхообструктивного синдрома на фоне хронических или наследственных бронхолегочных заболеваний (муковисцидоз), врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

На основании данных анамнеза пациенты с бронхообструктивным синдромом были распределены в 2 группы по степени риска рецидивов бронхиальной обструкции, дополнительно сформирована 3 группа [5].

- 1 группа (n=32) – группа низкого риска рецидивов бронхиальной обструкции – 16 (50%) мальчиков и 16 (50%) девочек. Данная группа характеризовалась отсутствием фоновой атопии, редкими случаями бронхообструктивного синдрома на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ), не всегда возникающими на 1 сутки заболевания, с отсроченным эффектом на β_2 -агонисты короткого действия.

- 2 группа (n=43) сочетала повторный обструктивный синдром на фоне вирусной инфекции с признаками гиперреактивности дыхательных путей вне инфекционного заболевания – 26 (60,5%) мальчиков и

17 (39,5%) девочек, и была отнесена к группе высокого риска развития БА. В данной группе важное значение имели указания на семейную или собственную атопию, развитие бронхообструктивного синдрома при ОРВИ в первые часы/сутки заболевания, быстрый ответ на терапию β_2 -агонистами короткого действия. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст составил $2,9 \pm 1,3$ и $2,8 \pm 1,4$ лет, соответственно).

• 3 группа сформирована по результатам проспективного наблюдения через 1 год и включила в себя 32 пациента из детей 1 и 2 групп, у которых сформировалась БА легкой степени тяжести.

Обследуемая когорта наблюдалась в условиях пульмонологического отделения Краевой детской клинической больницы (главный врач В.В.Комаров). Диагноз обструктивного бронхита и БА выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями, международными и отечественными согласительными документами.

Запланированная продолжительность включения в исследование составила 6 месяцев, продолжительность периода наблюдения 1 год. Осуществляли оценку клинико-anamnestических, инструментальных данных и наблюдение пациентов.

На первоначальном этапе дополнительно с целью оценки риска формирования астмы у 57 пациентов проведено интервьюирование с помощью русскоязычной версии опросника Asthma Prediction Tool (низкий риск развития БА – до 30%, средний риск – 30-60%, высокий риск – 61% и более) [14]. По истечении периода наблюдения проводилась сравнительная оценка случаев реализации астмы с ранее спрогнозированными показаниями анкетирования в условиях специализированного и первичного звена г. Читы.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0, размер выборки предварительно не рассчитывали. Оценка межгрупповых различий проводилась с использованием непараметрического критерия χ^2 Пирсона. Различия между сравниваемыми показателями считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для оценки значимости факторов риска бронхообструктивного синдрома рассчитывались показатели соотношения шансов OR (Odds Ratio) и их 95% доверительный интервал CI (Confidence Interval). С клинической точки зрения вклад фактора риска признавался значимым, если значение OR было больше единицы.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства пациентов в анамнезе было зарегистрировано до трех эпизодов свистящего дыхания; более трех эпизодов бронхообструктивного синдрома отмечалось у 1 ребенка (4%) первой группы и 8 (25%)

детей второй группы ($p=0,03$). Таким образом, когорта детей, требующих настороженности, постоянного наблюдения педиатра составила 9 пациентов (12%). По результатам опросника Asthma Prediction Tool выявлено, что у большинства детей эпизоды свистящего дыхания возникали на фоне ОРВИ, у 4 (12,5%) детей второй группы повторная обструкция зарегистрирована в ответ на другие триггеры вне связи с ОРВИ ($p=0,06$).

Приступы свистящего дыхания значимо чаще сопровождались одышкой у 19 (59,4%) пациентов высокого риска повторной обструкции и мешали в повседневной деятельности 29 (90,6%) участникам исследования. У 12 (37,5%) обследованных детей ($p=0,01$) имелись клинические проявления неспецифической гиперреактивности бронхов (эпизоды свистящего дыхания или кашля при физической нагрузке, резком запахе, смехе, плаче). В отдельных случаях – 2 (6,3%) эпизоды бронхообструкции провоцировались контактом с бытовыми аллергенами (табл. 1).

Результаты опросника Asthma Prediction Tool продемонстрировали, что треть детей второй группы – 20 (62%) имели средний риск развития астмы в ближайшие 5 лет ($p=0,001$), 6 (19%) детей – высокий риск ($p=0,02$). Дети с неатопической обструкцией преимущественно имели низкий риск развития заболевания ($p=0,000004$), средний риск зафиксирован лишь у 5 пациентов.

Известно, что гиперреактивность бронхов определяется наследственным фактором, влиянием вирусов, поллютантов и др.

Для последовательной оценки включения факторов риска в процесс трансформации редкой обструкции в персистирующую, персистирующей в бронхиальную астму, произведена оценка детерминант в группах высокого и низкого риска рецидивов обструкции, а также в группе детей с БА.

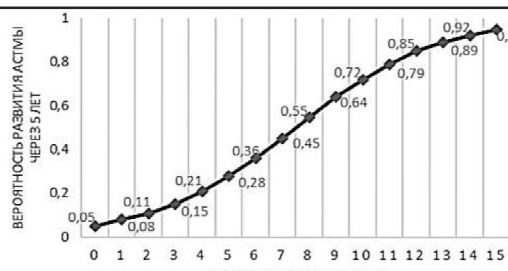
После первоначального обследования и анкетирования пациентов через 1 год был проведен контрольный опрос и осмотр детей. Диагноз БА легкой степени верифицирован у 8 пациентов 1 группы и 24 пациентов 2 группы.

Факторы риска бронхообструктивного синдрома оценены методом опроса родителей и анализа индивидуальной первичной документации, наглядно представлены в таблице 2 (χ^2 и p обозначены в случае статистической значимости).

При анализе интранатальных проблем не выявлено значимых различий между группами, хотя имеется тенденция к большей частоте рождения недоношенных детей среди пациентов с БА. Отягощенный семейный аллергоанамнез встречался в 1,6 раза чаще ($p < 0,05$) у детей второй группы, увеличивая риск формирования гиперреактивности бронхов в 5,4 раза ($OR=5,4$, ДИ 1,79-16,46, $p < 0,05$).

Таблица 1

Характеристика детей с бронхиальной обструкцией по данным вопросника Asthma Prediction Tool

Вопрос	Вариант ответа	Баллы	Группа 1, n=25 (%)	Группа 2, n=32 (%)	χ^2 ; p
1. Пол ребенка	Женский	0	15 (60)	12 (37,5)	$\chi^2=2,85$; p=0,09
	Мужской	1	10 (40)	20 (62,5)	
2. Возраст ребенка (полных лет)	1 год	0	9 (36)	12 (37,5)	$\chi^2=0,01$; p=0,9
	2 года	1	9 (36)	9 (28,1)	$\chi^2=0,4$; p=0,5
	3года	1	7 (28)	11 (34,4)	$\chi^2=0,26$; p=0,6
3. Были ли у ребенка эпизоды свистящего дыха- ния в последние 12 месяцев без сопутствующей простуды?	Нет	0	25 (100)	28 (87,5)	$\chi^2=3,36$; p=0,06
	Да	1	0	4 (12,5)	
4. Как много эпизодов свистящего дыхания было замечено в последние 12 месяцев?	0–3	0	24 (96)	24 (75)	$\chi^2=4,65$; p=0,03
	>3	2	1 (4)	8 (25)	
5. Как сильно свистящее дыхание мешало повсе- дневной деятельности ребенка в последние 12 месяцев?	Нет	0	14 (56)	3 (9,4)	$\chi^2=14,6$; p=0,0001
	Слегка	1	10 (40)	19 (59,4)	$\chi^2=2,1$; p=0,1
	Сильно	2	1 (4)	10 (31,2)	$\chi^2=6,69$; p=0,009
6. Вызывали ли одышку эпизоды свистящего ды- хания у ребенка?	Никогда	0	14 (56)	1 (3,1)	$\chi^2=20,2$; p=0,00001
	Иногда	2	10 (40)	12 (37,5)	$\chi^2=0,04$; p=0,8
	Всегда	3	1 (4)	19 (59,4)	
7. Вызывали ли упражнения (игры, бег) или смех, плач, возбуждение эпизоды свистящего дыхания или кашель у ребенка в последние 12 месяцев?	Нет	0	23 (92)	20 (62,5)	$\chi^2=6,6$; p=0,01
	Да	1	2 (8)	12 (37,5)	
8. Вызывал ли контакт с пылью, травой, домашними или другими животными эпизоды свистящего дыхания или кашель у ре- бенка в последние 12 месяцев?	Нет	0	25 (100)	30 (93,7)	$\chi^2=1,6$; p=0,2
	Да	1	0	2 (6,3)	
9. Был ли у ребенка когда-либо атопический дер- матит?	Нет	0	20 (80)	8 (25)	$\chi^2=16,9$; p=0,00003
	Да	1	5 (20)	24 (75)	
10. Были ли у родителей ребенка эпизоды свистя- щего дыхания, бронхиальная астма или бронхит?	Нет	0	23 (92)	28 (87,5)	$\chi^2=0,3$; p=0,5
	У матери	1	2 (8)	3 (9,4)	
	У отца	1	0	1 (3,1)	
	до 30%		20 (80)	6 (19)	$\chi^2=21,2$; p=0,000004
	30-60%		5 (20)	20 (62)	$\chi^2=10,3$; p=0,001
	61% и более		0	6 (19)	$\chi^2=5,2$; p=0,02

Примечание. Для каждого ребенка прилагаемые прогностические факторы суммируются в итоговую сумму баллов – верхняя часть диаграммы. Ниже можно видеть вычисленную вероятность развития БА через 5 лет для различных итоговых сумм.

Таблица 2

Факторы риска развития бронхиальной обструкции у детей

Фактор риска	Группа 1, n=32 (%)	Группа 2, n=43 (%)	Группа с БА, n=32 (%)	χ^2 ; p
Течение беременности у матери				
ОРВИ	10 (31,3)	16 (37,2)	10 (31,3)	p>0,5
Анемия	7 (21,9)	7 (16,3)	3 (9,4)	p>0,5
Токсикоз первой половины	14 (43,8)	21 (48,8)	12 (37,5)	p>0,5
Токсикоз второй половины	4 (12,5)	8 (18,6)	2 (6,3)	p>0,5
Угроза прерывания	9 (28,1)	16 (37,2)	10 (31,3)	p>0,5
Хронические заболевания (хр. пиелонефрит, хр. цистит и др.)	12 (37,5)	17 (39,5)	10 (31,3)	p>0,5
Курение матери во время беременности	5 (15,6)	7 (16,3)	5 (15,6)	p>0,5
Интранатальные факторы				
Кесарево сечение	9 (28,1)	14 (32,6)	8 (25)	p>0,5
Осложнения в родах	5 (15,6)	7 (16,3)	2 (6,3)	p>0,5
Недоношенность	2 (6,3)	6 (13,9)	5 (15,6)	p>0,5
Характер вскармливания				
Искусственное вскармливание с рождения	4 (12,5)	3 (6,9)	6 (18,8)	p>0,5
Естественное вскармливание до 6 месяцев	12 (37,5)	13 (30,2)	12 (37,5)	p>0,5
Естественное вскармливание до 1 года и более	16 (50)	27 (62,8)	14 (43,8)	p>0,5
Перенесенные заболевания на 1-м году жизни				
Аллергический диатез	13 (40,6)	21 (48,8)	12 (37,5)	p>0,5
Дистрофия по типу паратрофии	4 (12,5)	8 (18,6)	-	p>0,5
Тимомегалия II ст.	3 (9,4)	4 (9,3)	2 (6,3)	p>0,5
Внешнесредовые факторы				
Посещение детских дошкольных учреждений	16 (50)	24 (55,8)	20 (62,5)	p>0,5
Пассивное курение	15 (46,9)	21 (48,8)	12 (37,5)	p>0,5
Аллергологический анамнез				
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям	17 (53,1)	37 (86)	27 (84,4)	$\chi^2_{1-2}=9,86$; $p_{1-2}=0,001$ $\chi^2_{1-3}=7,27$; $p_{1-3}=0,008$
Сопутствующие заболевания				
Аденоиды (I, II ст)	3 (9,4)	11 (25,6)	5 (15,6)	p>0,5
Гипертрофия небных миндалин	5 (15,6)	5 (11,6)	10 (31,3)	$\chi^2_{2-3}=4,4$; $p_{2-3}=0,036$
Аллергический ринит	2 (6,3)	3 (9,4)	10 (31,3)	$\chi^2_{2-3}=7,5$; $p_{2-3}=0,007$ $\chi^2_{1-3}=3,2$; $p_{1-3}=0,07$
Атопический дерматит	8 (25)	31 (72,1)	3 (9,4)	$\chi^2_{1-2}=16,3$; $p_{1-2}=0,0001$ $\chi^2_{2-3}=29,11$; $p_{2-3}=0,0001$
Пищевая аллергия	4 (12,5)	6 (13,9)	3 (9,4)	p>0,5

Отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям (аллергический ринит, atopический дерматит, БА), преобладала во второй группе детей (86% против 53,1%, $p=0,001$). Пациенты 2 группы в 3 раза чаще, чем в первой, страдали проявлениями atopического дерматита ($p=0,0001$) и в 7,7 раз чаще демонстрировали симптомы реакции бронхов на неспецифические раздражители ($OR=7,7$, ДИ 2,73-21,95, $p<0,05$).

Значимый вклад в трансформацию рецидивирующей бронхиальной обструкции в астму привносит лишь аллергический ринит, регистрируясь значимо чаще у пациентов с БА ($OR=7,5$; $p=0,007$). Интересно, что частота проявлений atopического дерматита при формировании астмы стала значимо ниже (в 7,6 раза, чем во 2 группе, $p=0,0001$), что подтверждает теорию atopического марша и переключение кожной atopии на аллергическое воспаление дыхательных путей.

У каждого третьего ребенка с персистирующей обструкцией встречалась хроническая ЛОР-патология,

четверть детей имели гипертрофию аденоидной ткани I-II степени ($p=0,07$). У детей с гипертрофией небных миндалин в 3 раза чаще формировалась БА, что, вероятно, можно объяснить влиянием хронической контаминации бактериальной флоры на частоту острой респираторной инфекционной патологии, предрасполагающей к формированию гиперреактивности бронхов. Значимой связи между эпизодическими проявлениями бронхообструктивного синдрома и БА не было выявлено (табл. 2).

Таким образом, определяющая роль в переходе рецидивирующей бронхиальной обструкции в БА, очевидно, отводится наследственному анамнезу, присоединению симптомов аллергического ринита и гипертрофии небных миндалин. Для этих признаков дополнительно определено отношение шансов.

Комплексная диаграмма распределения шансовой статистики демонстрирует влияние факторов риска на реализацию персистирующей бронхиальной обструкции в БА (рис.).

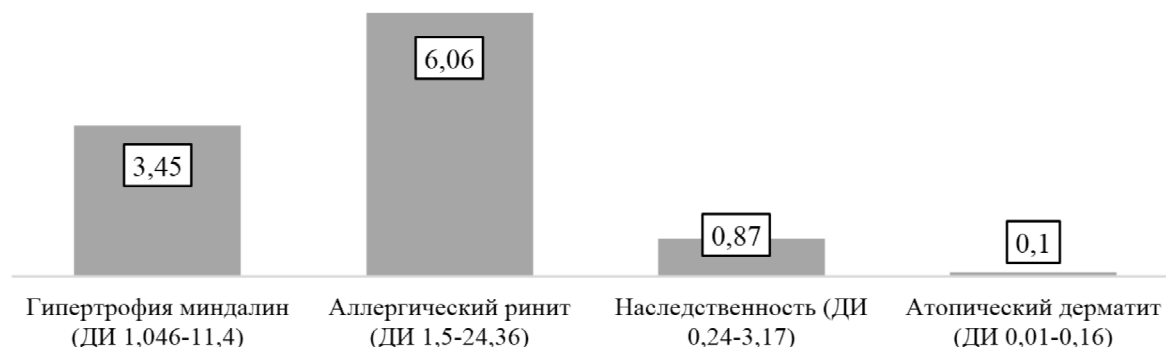


Рис. Показатели отношения шансов развития БА легкой степени тяжести.

Достоверным предрасполагающим влиянием на результат обладают признаки: аллергический ринит ($OR=6,06$, $p<0,05$) и гипертрофия небных миндалин ($OR=3,45$; $p<0,05$). Наибольшим влиянием обладает аллергический ринит, наличие которого в 6 раз чаще приводит к развитию астмы. Гипертрофия небных миндалин с первого взгляда не совсем укладывается в классическую точку зрения развития БА. Однако здесь уместно вспомнить о связи atopических заболеваний с системой дефензинов и недостаточностью витамина Д, определяющих противовирусную защиту в дошкольном возрасте и тенденцию к компенсаторной гиперплазии лимфоидной ткани на фоне частых респираторных инфекций [15].

Фактор наличия atopического дерматита и наследственного анамнеза в данном случае не демонстрируют статистической значимости, что может свидетельствовать об их превалирующем влиянии именно в рамках формирования рецидивирующего бронхообструктивного синдрома.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что каждый четвертый пациент из группы низкого риска все же реализовал БА легкой степени тяжести, причем это случилось в 1,6 раза чаще, чем было

спрогнозировано в ходе анкетирования. Данный факт наводит на выводы о неоднородности исследуемой группы, влияющей на конечный результат. Очевидно, что учет клинико-анамнестических сведений в этом случае недостаточен и требует более сложного многостороннего изучения для выделения четких критериев благоприятно протекающего бронхообструктивного синдрома. Нам кажется, что с учетом современных литературных данных и доступности в практическом звене в качестве подобных уточняющих параметров можно было бы использовать определение уровня гидроксиколекальциферола.

Опросник Asthma Prediction Tool обладает достаточно высокой предсказательной способностью для пациентов с персистирующим вариантом бронхообструктивного синдрома. Значимыми факторами реализации гиперреактивности бронхов являются сопутствующие аллергические заболевания в сочетании с наследственным фоном и гипертрофия небных миндалин, отражающая высокую частоту острых респираторных инфекционных заболеваний у детей первых 5 лет [16]. Данный факт указывает на то, что, вероятно, сочетание обструкции с нарушениями орофарингеального микробиома требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Отягощенный аллергоанамнез и атопический дерматит в группе низкого риска повторной обструкции являются предикторами в отношении развития рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции (в 1,6 и 2,8 раза, соответственно, $p < 0,05$).
2. Опросник Asthma Prediction Tool позволяет спрогнозировать развитие БА у пациентов с эпизодической и рецидивирующей бронхиальной обструкцией.
3. Значимое предиктивное влияние на трансформацию персистирующей обструкции группы высокого риска в БА оказывает аллергический ринит ($OR=6,06$;

$p < 0,05$) и гипертрофия небных миндалин ($OR=3,45$; $p < 0,05$).

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2019). URL: <http://www.ginasthma.com>.
2. Гаймоленко И.Н., Петрова А.И., Дутова А.А., Марковский А.В. Бронхиальная обструкция при острых респираторных вирусных инфекциях у детей дошкольного возраста // Забайкальский медицинский вестник. 2018. Вып.2. С.77–82.
3. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., Назарова В.В., Коробьянц Е.А. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики // Трудный пациент. 2017. Т.15, №1-2. С.43–52.
4. Been J.V., Lugtenberg M.J., Smets E., van Schayck C.P., Kramer B.W., Mommers M., Sheikh A. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2014; Vol.11, №1. Article number: e1001596. doi: 10.1371 / journal.pmed.1001596
5. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика / под ред. Н.А.Геппе. М.: МедКом-Про, 2019. 78 с. ISBN: 978-5-9500978-4-3
6. Fitzpatrick A.M., Bacharier L.B., Guilbert T.W., Jackson D.J., Szeffler S.J., Beigelman A., Cabana M.D., Covar R., Holguin F., Lemanske R.F.Jr., Martinez F.D., Morgan W., Phipatanakul W., Pongratic J.A., Zeiger R.S., Mauger D.T. Phenotypes of Recurrent Wheezing in Preschool Children: Identification by Latent Class Analysis and Utility in Prediction of Future Exacerbation // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. Vol.7, №3. P.915–924. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.016
7. Raaymakers M.J.A., Brand P.L.P., Landstra A.M., Brouwer M.L., Balemans W.A.F., Niers L.E.M., Merkus P.J., Boehmer A.L.M., Kluytmans J.A.J.W., de Jongste J.C., Pijnenburg M.W.H., Vaessen-Verberne A.A. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care // Pediatr. Pulmonol. 2019. Vol.54, №9. P.1439–1446. doi: 10.1002/ppul.24411
8. Belgrave D.C.M., Granell R., Turner S.W., Curtin J.A., Buchan I.E., Le Souëf P.N., Simpson A., Henderson A.J., Custovic A. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies // Lancet Respir. Med. 2018. Vol.6, №7. P.526–534. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30099-7
9. Жукова О.В., Кононова С.В., Кобышклина Т.М. Модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. Т.145, №6. С.22–27.
10. Oksel C., Granell R., Haider S., Fontanella S., Simpson A., Turner S., Devereux G., Arshad S.H., Murray C.S., Roberts G., Holloway J.W., Cullinan P., Henderson J., Custovic A. Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence. A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts // Ann. Am. Thorac. Soc. 2019. Vol.16, №7. P.868–876. doi: 10.1513/AnnalsATS.201811-837OC
11. Lee E., Lee S.H., Kim Y.H., Cho H.J., Yoon J., Yang S.I., Jung Y.H., Kim H.Y., Seo J.H., Kwon J.W., Kim H.B., Lee S.Y., Kwon H.J., Hong S.J. Association of atopy phenotypes with new development of asthma and bronchial hyper-responsiveness in school-aged children // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2017. Vol.118, №5. P.542–550. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.008
12. Pedersen E.S.L., Spycher B.D., de Jong C.C.M., Halbeisen F., Ramette A., Gaillard E.A., Granell R., Henderson A.J., Kuehni C.E. The Simple 10-Item Predicting Asthma Risk in Children Tool to Predict Childhood Asthma-An External Validation // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. Vol.7, №3. P.943–953.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.032
13. Pescatore A.M., Dogaru C.M., Duembgen L., Silverman M., Gaillard E.A., Spycher B.D., Kuehni C.E. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol.133, №1. P.111–

118. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.002

14. Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П., Крылова О.А., Мазунина Е.С. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool» // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т.63, №1. С.34–39. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39>

15. Власова А.Н., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Потапова Н.Л. Эффективность применения витамина Д у детей в период адаптации к школе // Педиатрия. 2015. Т.94, №5. С.156–160.

16. Cuthbertson L., Oo S.W.C., Cox M.J., Khoo S.K., Cox D.W., Chidlow G., Franks K., Prastanti F., Borland M.L., Gern J.E., Smith D.W., Bizzintino J.A., Laing I.A., Le Souëf P.N., Moffatt M.F., Cookson W.O.C. Viral respiratory infections and the oropharyngeal bacterial microbiota in acutely wheezing children // PLoS One. 2019. Vol.14, №10. Article number: e0223990. doi:10.1371/journal.pone.0223990

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2019). Available at: <http://www.ginasthma.com>.

2. Gaymolenko I.N., Petrova A.I., Dutova A.A., Markovsky A.V. Bronchial obstruction for acute respiratory viral infections in children of preschool age: literature review. *Zabaikal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018; (2):77–82 (in Russian).

3. Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Khaled M., Kravchuk D.A., Larina V.N., Nazarova V.V., Korobyants E.A. Heterogeneity of bronchial obstruction and asthma in children: diagnostic difficulties. *Trudnyy patsient* 2017; 15(1-2):43–52 (in Russian).

4. Been J.V., Lugtenberg M.J., Smets E., van Schayck C.P., Kramer B.W., Mommers M., Sheikh A. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014; 11(1):e1001596. doi: 10.1371/journal.pmed.1001596

5. Geppe N.A., editor. Bronchial obstruction on the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy, prevention. Moscow: MedKom-Pro; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9500978-4-3

6. Fitzpatrick A.M., Bacharier L.B., Guilbert T.W., Jackson D.J., Szeffler S.J., Beigelman A., Cabana M.D., Covar R., Holguin F., Lemanske R.F.Jr., Martinez F.D., Morgan W., Phipatanakul W., Pongracic J.A., Zeiger R.S., Mauger D.T. Phenotypes of Recurrent Wheezing in Preschool Children: Identification by Latent Class Analysis and Utility in Prediction of Future Exacerbation. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2019; 7(3):915–924.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.016

7. Raaymakers M.J.A., Brand P.L.P., Landstra A.M., Brouwer M.L., Balemans W.A.F., Niers L.E.M., Merkus P.J., Boehmer A.L.M., Kluytmans J.A.J.W., de Jongste J.C., Pijnenburg M.W.H., Vaessen-Verberne A.A. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care. *Pediatr. Pulmonol*. 2019; 54(9):1439–1446. doi: 10.1002/ppul.24411

8. Belgrave D.C.M., Granell R., Turner S.W., Curtin J.A., Buchan I.E., Le Souëf P.N., Simpson A., Henderson A.J., Custovic A. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir. Med*. 2018; 6(7):526–534. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30099-7

9. Zhukova O.V., Kononova S.V., Konyshkina T.M. Model of formation of bronchial asthma in children with acute and recurrent obstructive bronchitis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2016; 145(6):22–27 (in Russian).

10. Oksel C., Granell R., Haider S., Fontanella S., Simpson A., Turner S., Devereux G., Arshad S.H., Murray C.S., Roberts G., Holloway J.W., Cullinan P., Henderson J., Custovic A. Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence. A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2019; 16(7):868–876. doi: 10.1513/AnnalsATS.201811-837OC

11. Lee E., Lee S.H., Kim Y.H., Cho H.J., Yoon J., Yang S.I., Jung Y.H., Kim H.Y., Seo J.H., Kwon J.W., Kim H.B., Lee S.Y., Kwon H.J., Hong S.J. Association of atopy phenotypes with new development of asthma and bronchial hyper-responsiveness in school-aged children. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(5):542–550.e1. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.008

12. Pedersen E.S.L., Spycher B.D., de Jong C.C.M., Halbeisen F., Ramette A., Gaillard E.A., Granell R., Henderson A.J., Kuehni C.E. The Simple 10-Item Predicting Asthma Risk in Children Tool to Predict Childhood Asthma-An External Validation. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2019; 7(3):943–953.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.032

13. Pescatore A.M., Dogaru C.M., Duembgen L., Silverman M., Gaillard E.A., Spycher B.D., Kuehni C.E. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014; 133(1):111–118. e1-13. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.002

14. Furman E.G., Grymova N.N., Sanakoeva L.P., Krylova O.A., Mazunina E.S. Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a russian-language version of questionnaire «Asthma Prediction Tool». *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2018; 63(1):34–39 (in Russian).

<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39>

15. Vlasova A.N., Gaymolenko I.N., Tikhonenko O.A., Potapova N.L. The effectiveness of vitamin D in children during school adaptation period. *Pediatrics* 2015; 94(5):156–160 (in Russian).

16. Cuthbertson L., Oo S.W.C., Cox M.J., Khoo S.K., Cox D.W., Chidlow G., Franks K., Prastanti F., Borland M.L., Gern J.E., Smith D.W., Bizzintino J.A., Laing I.A., Le Souëf P.N., Moffatt M.F., Cookson W.O.C. Viral respiratory infections and the oropharyngeal bacterial microbiota in acutely wheezing children. *PLoS One* 2019; 14(10):e0223990. doi:10.1371/journal.pone.0223990

Информация об авторах:

Анжелика Игоревна Марковская, ассистент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Наталья Леонидовна Потапова, канд. мед. наук, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Инесса Никандровна Гаймоленко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>; e-mail: ingaim@mail.ru

Author information:

Anzhelika I. Markovskaya, MD, Assistant of Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Natalya L. Potapova, MD, PhD (Med.), Head of Department of Out-patient Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Inessa N. Gaymolenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>; e-mail: ingaim@mail.ru

Поступила 29.04.2021
Принята к печати 17.05.2021

Received April 29, 2021
Accepted May 17, 2021

УДК 614.715:613.15(571.63)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-66-72

ГРАНУЛОМЕТРИЧЕСКИЙ СОСТАВ АТМОСФЕРНЫХ ВЗВЕСЕЙ ПЕТРОПАВЛОВСКА-КАМЧАТСКОГО И ЕЛИЗОВО ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕСКОЛЬКИХ ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.С.Холодов¹, К.Ю.Кириченко², К.С.Голохваст^{2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Дальневосточный геологический институт
Дальневосточного отделения Российской академии наук,
690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет», 690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт географии
Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690041, г. Владивосток, ул. Радио, 7

РЕЗЮМЕ. Введение. Камчатский край – регион с малой плотностью населения и слабо развитым промышленным производством. Тем не менее, в крупных городах наблюдается ухудшение качества атмосферного воздуха, вызванное хозяйственной деятельностью. **Цель.** Изучить содержание взвешенных микроразмерных частиц (в частности, размером до 1 мкм и до 10 мкм) в воздухе г. Петропавловска-Камчатского и Елизово и провести сравнительный анализ с полученными ранее результатами экологического мониторинга атмосферной взвеси. **Материалы и методы.** Атмосферные взвеси изучали в снеге, который собирали во время снегопадов, чтобы исключить его вторичное загрязнение антропогенными аэрозолями. Талый снег анализировали на лазерном анализаторе частиц Fritsch Analysette 22 NanoTech (Германия). **Результаты.** Субмикронные частицы PM_{10} обнаружены в пяти отобранных в Петропавловске-Камчатском пробах снега. Уровень частиц размером до 10 мкм невысок во всех пробах, и только в двух из шести районов отбора их доля доходит до 12%. Относительно результатов предыдущих исследований, содержание частиц до 1 мкм находится на том же уровне, что и в предыдущие годы, а содержание частиц до 10 мкм снизилось. В пробах из г. Елизово наблюдаются те же тенденции. По сравнению с 2018 г., когда почти во всех пробах было обнаружено высокое содержание частиц PM_{10} , доходившее до 57,2%, наблюдается тенденция к снижению содержания потенциально опасной для здоровья фракции атмосферной взвеси. **Заключение.** Получены обновленные данные по фракционному составу атмосферных взвесей в двух крупных населенных пунктах полуострова Камчатка. В пробах снега, собранных в Петропавловске-Камчатском и Елизово, обнаружены опасные для здоровья человека частицы фракций PM_{10} и PM_{10} , хотя их содержание, в целом, ниже, чем в предыдущие годы исследования.

Ключевые слова: атмосферная взесь, Петропавловск-Камчатский, Елизово, PM_{10} , загрязнение атмосферного воздуха.

PARTICLE SIZE DISTRIBUTION OF AIRBORNE PARTICULATE MATTER IN PETROPAVLOVSK-KAMCHATSKY AND YELIZOVO BASED ON THE RESULTS OF SEVERAL YEARS OF STUDY

A.S.Kholodov¹, K.Yu.Kirichenko², K.S.Golokhvast^{2,3}

¹Far Eastern Geological Institute of the Far East Branch RAS, 159 100-letiya Vladivostoka Ave., Vladivostok,
690022, Russian Federation

Контактная информация

Алексей Сергеевич Холодов, канд. геогр. наук, старший научный сотрудник лаборатории геохимии гипергенных процессов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Дальневосточный геологический институт Дальневосточного отделения РАН, 690022, г. Владивосток, Россия, пр-т 100-летия Владивостока, 159. E-mail: alex.holodov@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Aleksei S. Kholodov, PhD (Geogr.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Geochemistry of Hypergenic Processes, Far East Geological Institute FEB RAS, 159 100-letiya Vladivostoka Ave., Vladivostok, 690022, Russian Federation. E-mail: alex.holodov@gmail.com

Для цитирования:

Холодов А.С., Кириченко К.Ю., Голохваст К.С. Гранулометрический состав атмосферных взвесей Петропавловска-Камчатского и Елизово по результатам нескольких лет исследований // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 80. С. 66–72. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-66-72

For citation:

Kholodov A.S., Kirichenko K.Yu., Golokhvast K.S. Particle size distribution of airborne particulate matter in Petropavlovsk-Kamchatsky and Yelizovo based on the results of several years of study. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):66–72 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-66-72

²Far Eastern Federal University, 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

³Pacific Geographical Institute of the Far Eastern Branch RAS, 7 Radio Str., Vladivostok, 690041, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Kamchatka Krai is a region with low population density and poorly developed industry. However, in large cities the air quality is degraded due to economic activity. **Aim.** To study the concentration of airborne particulate matter (in particular, up to 1 μm and up to 10 μm) in Petropavlovsk-Kamchatsky and Yelizovo air and carry out a comparative analysis with the previously obtained results of environmental monitoring of atmospheric suspension. **Materials and methods.** Airborne particulate matter was studied in snow which was collected during snowfalls to avoid its secondary pollution by anthropogenic aerosols. The melted snow was analyzed on a Fritsch Analysette 22 NanoTech laser particle analyzer (Germany). **Results.** PM_{10} particles were found in five snow samples taken in Petropavlovsk-Kamchatsky. The quantity of PM_{10} is low in all samples, and only in two of six sampled areas it reaches 12%. Compared to the results of previous studies, the concentration of PM_{10} is at the same level as in previous years, and the content of PM_{10} has decreased. In samples from Yelizovo, the same trends are observed. Compared to 2018, when a high concentration of PM_{10} particles was found in almost all samples, reaching 57.2%, there is a trend towards a decrease in the concentration of the potentially hazardous PM fraction. **Conclusion.** Updated data on the particle size distribution of airborne particulate matter in two cities of the Kamchatka Peninsula were obtained. In the snow samples collected in Petropavlovsk-Kamchatsky and Yelizovo, we found PM_{10} and PM_{10} particles hazardous to human health, although their concentration is generally lower than in previous years of the study.

Key words: airborne particulate matter, Petropavlovsk-Kamchatsky, Yelizovo, PM_{10} , air pollution.

Одной из важнейших современных экологических проблем является загрязнение атмосферного воздуха в городах. Ухудшение качества приземного слоя атмосферы – один из геоиндикаторов изменения природной среды под воздействием урбанизации и хозяйственной деятельности человека. Атмосферный воздух населенных пунктов загрязнен нано- и микрочастицами, имеющими как природное, так и техногенное происхождение: составными частями выхлопных газов автомобилей, различными дымовыми выбросами, продуктами пыления производств, частицами почвы, переносимыми с потоками воздуха газо-аэрозольными примесями и др. [1–5]. Продолжительное воздействие высоких концентраций частиц взвеси на организм человека связывают с развитием патологических изменений в бронхолегочной системе, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д. среди жителей крупных городов, а также населенных пунктов с неблагоприятной экологической обстановкой [2, 6].

Камчатский край – регион с очень малой плотностью населения, и промышленное производство на его территории развито слабо. Это обстоятельство определяет основной состав атмосферных взвесей региона, в которых основную массу составляют источники природного загрязнения, в частности вулканическая пыль, представляющая собой мельчайшие частицы пирокластического материала, горных пород, лавы и пепла. В городах воздух загрязняют предприятия энергетического сектора, автотранспорт, суда рыбопромыслового и морского флотов. Основной объем различных видов загрязнения воздуха сконцентрирован в г. Петропавловске-Камчатском и в Елизовском районе, где находится почти 80% промышленных объектов региона и проживает 70% населения [7].

Данная работа посвящена изучению содержания в атмосферном воздухе г. Петропавловска-Камчатского и Елизово взвешенных микроразмерных частиц, а

также проведению сравнительного анализа с полученными ранее результатами экологического мониторинга атмосферной взвеси [8–10].

Материалы и методы исследования

Петропавловск-Камчатский – административный центр региона и крупнейший его город. Население города в 2020 г. насчитывало 179,5 тыс. человек. Значительный вклад в состав атмосферной взвеси города вносят микрочастицы с расположенных вблизи вулканов Авачинско-Корякской группы (Корякская сопка, Авачинская сопка и др.). Источники техногенного загрязнения в городе немногочисленны: это ТЭЦ и котельные, рыбоперерабатывающие предприятия, автотранспорт. Согласно официальным данным [11], уровень загрязнения воздуха в городе оценивается как низкий. В то же время, степень загрязнения воздуха в городе зависит от погодных условий и от сезона. При отсутствии активных атмосферных процессов, сопровождающихся ветрами и осадками, вредные примеси имеют тенденцию накапливаться в приземном слое атмосферы города [7]. Наибольшее количество осадков, промывающих приземный слой атмосферы, выпадает в зимний период. Пробы свежеснежного снега в Петропавловске-Камчатском собирали в декабре 2020 г. в тех же точках, что и в предыдущие три года исследования [8–10] (рис. 1).

Елизово – второй по численности жителей город Камчатского края с населением около 40 тыс. человек. В Елизово расположены единственный на полуострове международный аэропорт и ряд рыбоперерабатывающих предприятий. Несмотря на небольшое расстояние от центра региона, климат в городе существенно отличается, чем и обусловлен выбор его как объекта для исследования. Точки отбора проб в г. Елизово показаны на рисунке 2. Отбор проб снега в Елизово впервые провели в 2018 г. [10].

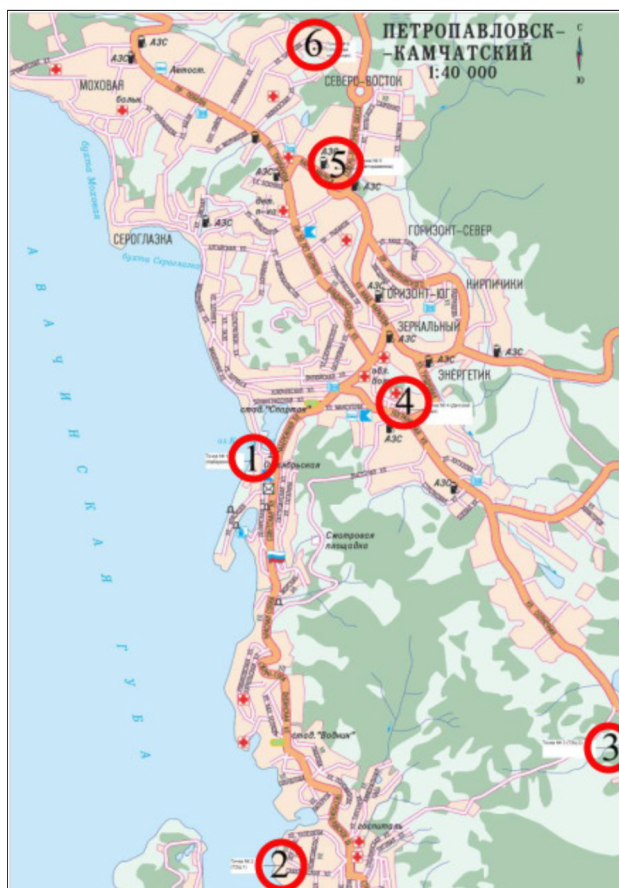


Рис. 1. Карта-схема мест отбора проб снега на территории г. Петропавловска-Камчатского: 1 – набережная в центре города; 2 – ТЭЦ 1 на ул. Сахалинская; 3 – ТЭЦ 2 на ул. Степная; 4 – Детский парк на ул. Пограничная; 5 – авторазвязка (кольцо Нового рынка); 6 – угольная котельная на ул. Чубарова

Атмосферные взвеси изучали в выпавшем снеге. Собирали только верхний слой (5–10 см) свежеснег с площади 1 м², чтобы исключить вторичное загрязнение антропогенными аэрозолями. Для отбора проб использовали стерильные пластиковые контейнеры объемом 2,5 л, тщательно промытые проточной и дистиллированной водой. Методика отбора проб свежеснег считается высокоинформативной [12, 13] и имеет ряд преимуществ: нет необходимости в пробоподготовке, можно сделать количественный и качественный анализ частиц взвеси, оценить водорастворимые органические соединения на поверхности частиц, саму их поверхность.

Контейнеры с пробами транспортировали в лабораторию научно-образовательного центра «Нанотехнологии» Политехнического института ДВФУ. В растаявших пробах снега определяли размеры частиц и фракционный состав. Жидкость взбалтывали, из каждого образца набирали аликвоту 100 мл жидкости и анализировали на лазерном анализаторе частиц Analysette 22 NanoTechplus (Fritsch, Германия), позволяющем в ходе одного измерения устанавливать распределение частиц по размерам, а также определять

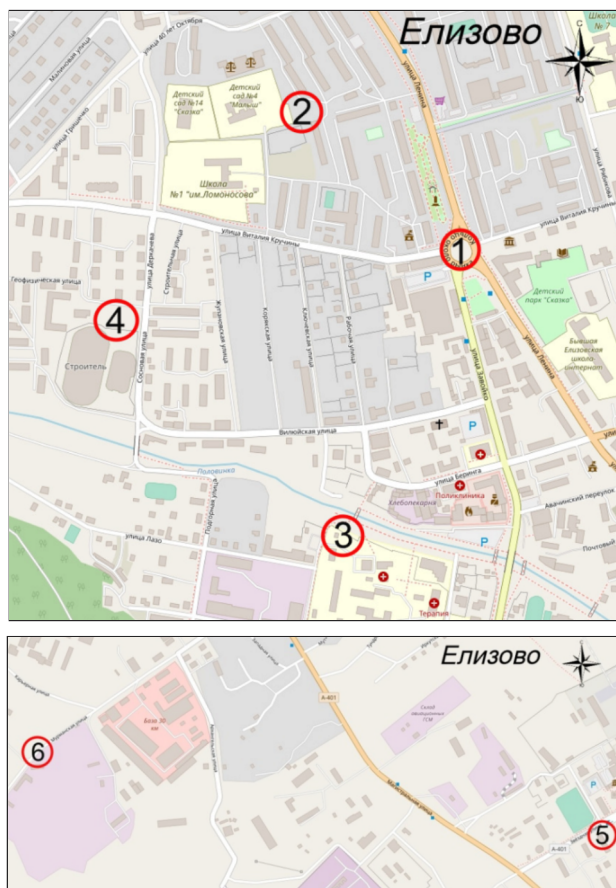


Рис. 2. Карта-схема мест отбора проб снега на территории г. Елизово: 1 – кольцо вблизи центрального рынка; 2 – котельная, сад, жилой микрорайон; 3 – территория районной больницы; 4 – стадион; 5 – район аэропорта; 6 – строительный комбинат. Участники © Openstreetmap.

их форму и ряд морфометрических параметров (средний диаметр, моду, медиану, отклонение, коэффициент отклонения). Каждую пробу измеряли три раза в режиме измерений *micro* (диапазон измерений от 0,08 до 2000 мкм). Результаты измерений, расчет для которых производится по уравнению Ми, указывают средний размер частиц и процентное соотношение частиц различной фракции. Для сравнения с ранее полученными результатами [8–10] измеренные частицы атмосферных взвесей разделили по размерам на 7 классов: 1) от 0,1 до 1 мкм (соответствует PM₁), 2) от 1 до 10 (соответствует PM₁₀), 3) от 10 до 50 мкм, 4) от 50 до 100 мкм, 5) от 100 до 400 мкм, 6) от 400 до 700 мкм и 7) более 700 мкм.

Результаты исследования и их обсуждение

Петропавловск-Камчатский

Сводные данные по гранулометрическому составу частиц, взвешенных в воздухе Петропавловска-Камчатского, приведены в таблице 1. Среди всех размерных фракций частиц атмосферной взвеси наибольший интерес представляют частицы диаметром до 1 и до 10 мкм, оказывающие влияние на здоровье человека [14].

Таблица 1

Распределение частиц (%) в снеге по фракциям в пробах, отобранных в Петропавловске-Камчатском

Фракция, Ø, мкм, %	Точки отбора проб в Петропавловске-Камчатском*					
	1	2	3	4	5	6
Менее 1	19,8	5,6	0	1,9	19,9	0,4
1-10	3,9	12,4	11,4	0	3,4	2,9
10-50	74,5	15,3	71,7	57	76,7	76,1
50-100	0	0	0	0,5	0	0
100-400	0	0	2,2	0	0	0
400-700	0	4,6	1	1,4	0	0
Более 700	1,8	62,1	13,7	39,2	0	20,6

Примечание: *описание точек отбора проб приведено на рисунке 1.

Субмикронные частицы PM_{10} обнаружены в пяти отобранных в Петропавловске-Камчатском пробах снега, причем в районе набережной и автотрассы их доля достигает почти до 20% от всех частиц. Как известно, наночастицы с большой удельной площадью поверхности наиболее токсичны для живых организмов [1]. Уровень частиц PM_{10} невелик во всех пробах, и только в районе ТЭЦ 1 и ТЭЦ 2 их доля достигает до 12,4 и 11,4%, соответственно. В большинстве проб пре-

обладают частицы размерностью 10-50 мкм, их доля составляет от 57 до 76,7%, и только в пробе, отобранной возле ТЭЦ 1, их доля составляет 15,3%.

Поскольку пробы снега отбирали в одних и тех же местах в течение 4 лет, представляется возможным оценить изменение содержания наиболее опасных для респираторного тракта человека фракций атмосферной взвеси: PM_{10} и PM_{10} (рис. 3).

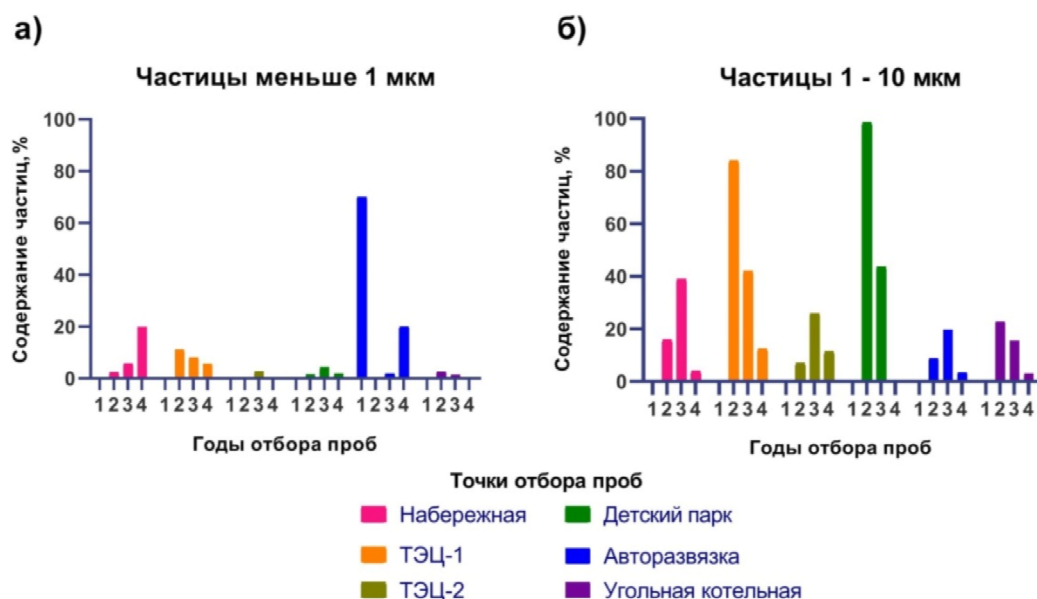


Рис. 3. Распределение частиц (%) PM_{10} и PM_{10} в пробах снега, отобранных в Петропавловске-Камчатском за четыре года исследований. По оси X приведены годы отбора проб: 1) – 2012-2013 гг., 2) – 2017 г., 3) – 2018 г., 4) – 2020 г.

Относительное содержание частиц субмикронного диапазона (рис. 3а) в точке отбора на набережной стабильно росло в течение всех лет наблюдений и в 2020 г. достигло 19,8%. В точке отбора возле ТЭЦ 1 относительное содержание этих частиц, напротив, постепенно снижалось с 11,1% в 2017 г. до 5,6% в 2020 г. В точках отбора возле ТЭЦ 2 и детского парка содержа-

ние этих частиц было близко к нулю во все годы исследования. Возле автотрассы, после рекордного показателя в 70%, зафиксированного в 2012-2013 гг., относительное содержание частиц резко упало и только в 2020 г. снова был зафиксирован рост до 19,9%. На станции отбора возле котельной, работающей на угле, наблюдается низкий процент субмикронных ча-

стиц во все годы исследований. Максимальное значение – 2,5% в 2017 г.

Содержание частиц PM_{10} (рис. 3б) во всех пробах 2020 г. ниже, чем в прошлые годы исследования. Наибольшие доли PM_{10} за все время исследования были зафиксированы в 2017 г. в районе ТЭЦ 1 и детского парка (84 и 98,5% от общего количества частиц в пробах, соответственно). В следующий период отбора проб содержание этой фракции на данных точках снизилось вполтину, и в 2020 г. данная тенденция продолжилась. В точках отбора, расположенных на набережной и возле ТЭЦ 2, в 2018 г. регистрировались повышенные доли частиц размером до 10 мкм – 39 и 25,7%, соответственно, а в 2020 г. наблюдалось снижение относительного содержания этой фракции на обеих точках отбора. В остальных пробах содержание этой фракции было невелико.

В целом, за весь период исследований наблюдается

тенденция к снижению относительного содержания частиц PM_{10} в атмосферных взвесах Петропавловска-Камчатского, проанализированных в пробах свежеснежного снега. Содержание частиц субмикронного диапазона находится приблизительно на одном уровне, хотя в некоторые годы наблюдались резкие скачки содержания этой фракции на отдельных точках измерений.

Елизово

Согласно полученным результатам гранулометрического анализа (табл. 2), в воздухе Елизово присутствуют частицы PM_{10} , содержание которых доходит до 20% в районе стадиона. Примечательно, что в точке отбора вблизи автомобильного кольца, где в 2018 г. было зафиксировано высокое содержание субмикронных частиц (29,7%), в 2020 г. частиц данной размерной фракции не обнаружено.

Таблица 2

Распределение частиц (%) в снеге по фракциям в пробах, отобранных в Елизово

Фракция, Ø, мкм, %	Точки отбора проб в Елизово*					
	1	2	3	4	5	6
Менее 1	0	6,2	12,4	20	0,2	0
1-10	0,4	0,1	1,5	15,7	36,3	0
10-50	70,9	52,3	49,1	55,8	18,7	0
50-100	0	1,3	0,1	0	0	0
100-400	0	0,4	0	0	0	60
400-700	0,8	0,3	0	0,1	1,5	0
Более 700	27,9	39,4	36,9	8,4	43,3	40

Примечание: *описание точек отбора проб приведено на рисунке 2.

Во всех пробах, отобранных в 2020 г., содержание фракции PM_{10} низкое, за исключением точек отбора недалеко от аэропорта (36,3%) и стадиона (15,7%). Следует отметить, что в 2018 г. в районе аэропорта было также зафиксировано высокое содержание PM_{10} (32,5%). В целом же, по сравнению с 2018 г., когда почти во всех пробах было обнаружено высокое содержание частиц PM_{10} , доходившее до 57,2%, наблюдается тенденция к снижению содержания потенциально опасной для здоровья фракции атмосферной взвеси.

Практически во всех пробах в Елизово преобладают частицы размерности 10-50 мкм. Таким образом, зимой 2020 г. в Елизово также наблюдался тренд на снижение содержания микроразмерной взвеси диаметром до 10 мкм в атмосферном воздухе. Уровни содержания взвеси до 1 мкм были сопоставимы с данными предыдущего исследования.

Заключение

В результате проведенных исследований получены обновленные данные по фракционному составу атмо-

сферных взвесей в крупных населенных пунктах полуострова Камчатка. В пробах снега, собранных в Петропавловске-Камчатском и Елизово, обнаружены наиболее опасные для здоровья человека частицы фракций PM_1 и PM_{10} . Концентрация субмикронных частиц в этих городах доходит до 20% в трех из двенадцати точек отбора проб, что в целом находится на уровне данных, полученных в предшествующие годы исследования.

Концентрации частиц PM_{10} в пробах из обоих городов показывают тенденцию к снижению, в ряде проб практически до нулевых значений, что, безусловно, является признаком меньшего антропогенного пресса в период пробоотбора.

Камчатка – край с большим туристическим потенциалом, и состоянию атмосферного воздуха в городах региона необходимо уделять особое значение. Важно, чтобы рост автомобилизации населения и эксплуатация объектов энергетического комплекса, которые являются источником выброса в атмосферу нано- и микрочастиц, не сказались на экологической привле-

кательности полуострова.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Голохваст К.С. Атмосферные взвеси городов Дальнего Востока: монография / отв. ред. Н.К.Христофорова. Владивосток: Дальневост. федерал. ун-т. 2013. 178 с. ISBN 978-5-7444-3244-7
2. Симонова И.Н., Антонюк М.В., Виткина Т.И. Влияние наночастиц воздушной среды на состояние бронхолегочной системы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.49. С.115–120.
3. Кондратьев И.И. Трансграничный атмосферный перенос аэрозоля и кислотных осадков на Дальний Восток России / Владивосток: Дальнаука, 2014. 300 с.
4. Brines M., Dall'Osto M., Beddows D.C.S., Harrison R.M., Gómez-Moreno F., Núñez L., Artíñano B., Costabile F., Gobbi G.P., Salimi F., Morawska L., Sioutas C., Querol X. Traffic and nucleation events as main sources of ultrafine particles in high-insolation developed world cities // Atmos. Chem. Phys. 2015. Vol.15. P.5929–5945. doi:10.5194/acp-15-5929-2015
5. Vu T.V., Delgado-Saborit J.M., Harrison R.M. Review: particle number size distributions from seven major sources and implications for source apportionment studies // Atmos. Environ. 2015. Vol.122. P.114–132. doi: 10.1016/j.atmosenv.2015.09.027
6. Brook R.D., Franklin B., Cascio W., Hong Y., Howard G., Lipsett M., Luepker R., Mittleman M., Samet J., Smith Jr. S.C., Tager I. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert panel on population and prevention science of the American Heart Association // Circulation. 2004. Vol.109, №21. P.2655–2671. doi: 10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8
7. Трямкина Е.А., Бородин В.В. Особенности загрязнения воздуха Петропавловска-Камчатского // Успехи современного естествознания. 2014. №8. С.78–79.
8. Голохваст К.С., Жаков В.В., Никифоров П.А., Чайка В.В., Романова Т.Ю., Карабцов А.А. Атмосферные взвеси Петропавловска-Камчатского по данным загрязнения снежного покрова: экологический анализ // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.53. С.89–94.
9. Кириченко К.Ю., Дрозд В.А., Голохваст К.С. Исследование загрязнения атмосферы Петропавловска-Камчатского с помощью лазерной гранулометрии // Материалы 8-й Международной научно-практической конференции «Экологические проблемы промышленных городов» / под ред. Е.И.Тихомировой. Саратов, 2017. С.144–148.
10. Кириченко К.Ю., Вахнюк И.А., Дрозд В.А., Голохваст К.С. Исследование загрязнения атмосферы населенных пунктов Камчатского края с помощью лазерной гранулометрии // Вестник КамчатГТУ. 2018. №46. С.86–94. doi: 10.17217/2079-0333-2018-46-86-94
11. Обзор состояния и загрязнения окружающей среды / Петропавловск-Камчатский: ФГБУ «Камчатское УГМС», 2020. URL: <http://kammeteo.ru/obzor/cms-god.pdf> (дата обращения: 28.12.2020).
12. Liu Y., Fu B., Liu C., Shen Y., Liu H., Zhao Z., Wei T. Scavenging of atmospheric particulates by snow in Changji, China // Global NEST J. 2018. Vol.20, №3. P.471–476. doi: 10.30955/gnj.002548
13. Shevchenko V.P., Lisitzin A.P., Vinogradova A.A., Starodymova D.P., Korobov V.B., Novigatsky A.N., Kokryatskaya N.M., Pokrovsky O.S. Dispersed sedimentary matter of the atmosphere // Biogeochemistry of the atmosphere, ice and water of the White Sea / eds. A.Lisitsyn, V.Gordeev. Cham, Switzerland: Springer, 2018. P.9–46. doi: 10.1007/978-94-007-348-3_348
14. Холодов А.С., Кириченко К.Ю., Задорнов К.С., Голохваст К.С. Влияние твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха населенных пунктов на здоровье человека // Вестник КамчатГТУ. 2019. №49. С.81–88. doi: 10.17217/2079-0333-2019-49-81-88.

REFERENCES

1. Golokhvast K.S. Urban atmospheric suspensions of the Russian Far East: monograph. Vladivostok: Far Eastern Federal University; 2013. ISBN 978-5-7444-3244-7 (in Russian).
2. Simonova I.N., Antonyuk M.V., Vitkina T.I. The Influence of nanoparticles from the air on the state of bronchopulmonary system. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; (49):115–120 (in Russian).
3. Kondratyev I.I. Transboundary atmospheric transport of aerosol and acid precipitation to the Russian Far East. Vladivostok: Dalnauka; 2014 (In Russian).
4. Brines M., Dall'Osto M., Beddows D.C.S., Harrison R.M., Gómez-Moreno F., Núñez L., Artíñano B., Costabile F.,

- Gobbi G.P., Salimi F., Morawska L., Sioutas C., Querol X. Traffic and nucleation events as main sources of ultrafine particles in high-insolation developed world cities. *Atmos. Chem. Phys.* 2015; 15:5929–5945. doi:10.5194/acp-15-5929-2015
5. Vu T.V., Delgado-Saborit J.M., Harrison R.M. Review: particle number size distributions from seven major sources and implications for source apportionment studies. *Atmos. Environ.* 2015; 122:114–132. doi:10.1016/j.atmosenv.2015.09.027
6. Brook R.D., Franklin B., Cascio W., Hong Y., Howard G., Lipsett M., Luepker R., Mittleman M., Samet J., Smith Jr. S.C., Tager I. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109(21):2655–2671. doi:10.1161/01.CIR.0000128587.30041.C8
7. Tryamkina E.A., Borodina V.V. Features of air pollution in Petropavlovsk-Kamchatsky. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in current natural sciences* 2014; (8):78–79 (in Russian).
8. Golokhvast K.S., Zhakov V.V., Nikiforov P.A., Chaika V.V., Romanova T.Yu., Karabtsov A.A. Atmospheric suspensions of Petropavlovsk-Kamchatsky city according to snow pollution: ecological analysis. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; (53):89–94 (in Russian).
9. Kirichenko K.Yu., Drozd V.A., Golokhvast K.S. Research on pollution of the atmosphere of Petropavlovsk-Kamchatsky with laser granulometry. In: Proceedings of the 8-th international scientific conference "Environmental problems of industrial cities". Saratov; 2017: 144–148 (in Russian).
10. Kirichenko K.Y., Vakhniuk I.A., Drozd V.A., Golokhvast K.S. Study of the atmospheric pollution of Kamchatskiy Krai settlements by laser granulometry. *Vestnik KamchatGTU = Bulletin of Kamchatka State Technical University* 2018; (46):86–94 (in Russian). doi: 10.17217/2079-0333-2018-46-86-94
11. Review of the state and pollution of the environment. Petropavlovsk-Kamchatsky: Kamchatka Department of Hydrometeorology and environmental monitoring; 2020. Available at: <http://kammeteo.ru/obzor/cms-god.pdf> (in Russian).
12. Liu Y., Fu B., Liu C., Shen Y., Liu H., Zhao Z., Wei T. Scavenging of atmospheric particulates by snow in Changji, China. *Global NEST J.* 2018; 20(3):471–476. doi: 10.30955/gnj.002548
13. Shevchenko V.P., Lisitzin A.P., Vinogradova A.A., Starodymova D.P., Korobov V.B., Novigatsky A.N., Kokryatskaya N.M., Pokrovsky O.S. Dispersed sedimentary matter of the atmosphere. In: Biogeochemistry of the atmosphere, ice and water of the White Sea. Eds. A.Lisitsyn, V.Gordeev. Cham, Switzerland: Springer; 2018. doi: 10.1007/698_2018_348
14. Kholodov A.S., Kirichenko K.Y., Zadornov K.S., Golokhvast K.S. Effect of particulate matter in the air of residential areas on human health. *Vestnik KamchatGTU = Bulletin of Kamchatka State Technical University* 2019; 49:81–88 (in Russian). doi: 10.17217/2079-0333-2019-49-81-88

Информация об авторах:

Алексей Сергеевич Холодов, канд. геогр. наук, старший научный сотрудник лаборатории геохимии гипергенных процессов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Дальневосточный геологический институт Дальневосточного отделения РАН, e-mail: alex.holodov@gmail.com

Константин Юрьевич Кириченко, канд. биол. наук, доцент Департамента природно-технических систем и техносферной безопасности, Политехнический институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: kirichenko2012@gmail.com

Кирилл Сергеевич Голохваст, д-р биол. наук, член-корреспондент РАО, профессор РАН, профессор Департамента природно-технических систем и техносферной безопасности, Политехнический институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»; ведущий научный сотрудник лаборатории экологии и охраны животных, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт географии Дальневосточного отделения РАН; e-mail: droopy@mail.ru

Author information:

Aleksei S. Kholodov, PhD (Geogr.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Geochemistry of Hypergenic Processes, Far East Geological Institute FEB RAS, e-mail: alex.holodov@gmail.com

Konstantin Yu. Kirichenko, PhD (Biol.), Associate Professor, Department of Natural and Technical Systems and Technosphere Safety, Polytechnic Institute, Far Eastern Federal University; e-mail: kirichenko2012@gmail.com

Kirill S. Golokhvast, PhD, DSc (Biol.), Professor, Department of Natural and Technical Systems and Technosphere Safety, Polytechnic Institute, Far Eastern Federal University; Leading Staff Scientist of Laboratory of Ecology and Animals Protection, Pacific Geographical Institute FEB RAS; e-mail: droopy@mail.ru

Поступила 26.04.2021
Принята к печати 12.05.2021

Received April 26, 2021
Accepted May 12, 2021

УДК 616.24-002.4:616-005.9-099

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-73-78

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ГАНГРЕНЕ ЛЕГКИХ

В.П.Самсонов, А.К.Самсонов, С.В.Фукус

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение различных показателей эндотоксикоза, в том числе лимфологических, при гангрене легких. **Материалы и методы.** В основной группе были 21 взрослых больных с распространенной и ограниченной гангреной легких, которым для лечения эндотоксикоза были дренированы грудной или правый лимфатические протоки с проведением последующих лимфосорбций и реинфузий лимфы. В контрольную группу были включены 22 взрослых больных с абсцессами легких в стадии выздоровления, которым с лечебной целью были дренированы правый или грудной лимфатические протоки с последующим проведением в течение 3 суток лимфосорбций и реинфузий лимфы. Изучались основные клинические параметры: интенсивность кашля и суточный объем выделяемой мокроты, её ихорозный запах, боль в месте патологии, температуру тела, пульс, частоту дыхания, размеры печени, сон и аппетит. Определяли лабораторные показатели – в анализах крови выявляли лейкоцитоз, токсическую зернистость нейтрофилов, лейкоцитарный индекс интоксикации. Исследовали количество молекул средней массы в крови и в лимфе. Были разработаны и применены новые методы диагностики эндотоксикоза, по показателям внесосудистой жидкости легких и показателям продолжительного измерения объемной скорости лимфотока из лимфатических протоков. **Результаты.** Гангрена легких сопровождается тяжелой и крайне-тяжелой степенями эндотоксикоза, при этом показатели эндотоксикоза в лимфе значительно выше, чем в крови. Наибольшие параметры эндотоксикоза при гангрене легких определялись в лимфе правого лимфатического протока, который дренирует 2/3 легочной лимфы. При дренировании правого или грудного лимфатических протоков при гангрене легких наиболее точным для изучения эндотоксикоза является приоритетный метод продолжительного измерения объемной скорости лимфотока с учетом подпора венозного давления крови.

Ключевые слова: эндотоксикоз, диагностика, гангрена легких.

CHARACTERISTICS OF ENDOTOXICOSIS IN PULMONARY GANGRENE

V.P.Samsonov, A.K.Samsonov, S.V.Fuks

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

SUMMARY. Aim. The study of various indicators of endotoxiosis, including lymphological, with gangrene of the lungs. **Materials and methods.** The study group consisted of 21 adult patients with extensive and limited pulmonary gangrene, who were drained of the thoracic or right lymphatic ducts for the treatment of endotoxiosis with subsequent lymphosorption and lymph reinfusion. The control group included 22 adult patients with pulmonary abscesses in the convalescent stage, for whom the right or thoracic lymphatic ducts were drained for therapeutic purposes, followed by lymphosorption and lymph reinfusion for 3 days. The main clinical parameters were studied: the intensity of cough and the daily volume of excreted sputum, its ichorous smell, pain at the site of pathology, body temperature, pulse, respiratory rate, liver size, sleep and appetite. The laboratory parameters were determined – in the blood tests, leukocytosis, toxic granularity of neutrophils, and the leukocyte index of intoxication were detected. Studied the number of molecules of average weight in the blood and lymph. New methods for the diagnosis of endotoxiosis were developed and applied, based on indicators of extravascular fluid of the lungs and indicators of continuous measurement of the volumetric flow rate of lymph flow from the lymphatic ducts. **Results.** Pulmonary gangrene is accompanied by severe and extremely severe de-

Контактная информация

Владимир Петрович Самсонов, 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. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Vadimir P. Samsonov, MD, PhD, DSc (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. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Самсонов В.П., Самсонов А.К., Фукус С.В. Характеристика эндотоксикоза при гангрене легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.73–78. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-73-78

For citation:

Samsonov V.P., Samsonov A.K., Fuks S.V. Characteristics of endotoxiosis in pulmonary gangrene. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):73–78 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-73-78

degrees of endotoxemia, while the indices of endotoxemia in the lymph are significantly higher than in the blood. The greatest parameters of endotoxemia in pulmonary gangrene were determined in the lymph of the right lymphatic duct, which drains 2/3 of the pulmonary lymph. When draining the right or thoracic lymphatic ducts with gangrene of the lungs, the most accurate method for the study of endotoxemia is the priority method of continuous measurement of the volume rate of lymph flow, taking into account the back pressure of the venous blood pressure.

Key words: endotoxemia, diagnostics, pulmonary gangrene.

Гангрена легкого – разлитой гнойно-гнилостный некроз сегмента, доли или всего легкого, не отделенный от здоровой ткани ограниченной капсулой, характерной для абсцесса легкого, имеющий склонность к дальнейшему распространению и проявляющийся признаками крайне тяжелого эндотоксикоза [1]. Выделяют ограниченную гангрену или гангренозный абсцесс легкого, характеризующийся ограничением и секвестрацией некротических участков легкого [2, 3]. Быстрый рост эндотоксикоза при гангрене легких ведет к нарушению микроциркуляции в зоне патологического очага, что приводит к усиленному распаду тканей и неблагоприятному течению заболевания [4]. При этом развивается выраженный отек внесосудистой жидкости легких (ВЖЛ), из которой формируется лимфа, лимфатические сосуды расширяются, возникает лимфостаз [5].

Целью нашего исследования было изучение различных показателей эндотоксикоза, в том числе лимфологических, при гангрене легких.

Материалы и методы исследования

Основную группу (n=21) составили взрослые больные с распространенной и ограниченной гангреной легких, которым для лечения эндотоксикоза были дренированы грудной или правый лимфатические протоки с проведением последующих лимфосорбций и реинфузий лимфы.

В контрольную группу (n=22) были включены взрослые больные с абсцессами легких в стадии выздоровления, с эндотоксикозом легкой степени тяжести, которым с лечебной целью были дренированы правый или грудной лимфатические протоки с последующим проведением в течение 3 суток лимфосорбций и реинфузий лимфы.

Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права. Исследование выполнено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на проведение диагностических и лечебных методов.

Для диагностики степеней выраженности эндотоксикоза в крови и лимфе у больных гангреной легких

применялись различные методы.

Изучались основные клинические параметры: интенсивность кашля и суточный объем выделяемой мокроты, её ихорозный запах, боль в месте патологии, температуру тела, пульс, частоту дыхания, размеры печени, сон и аппетит.

Определяли лабораторные показатели: в анализах крови выявляли лейкоцитоз, токсическую зернистость нейтрофилов, лейкоцитарный индекс интоксикации.

Исследовали количество молекул средней массы (МСМ) в крови и в лимфе в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) [6]. Были разработаны и применены различные методы диагностики эндотоксикоза: по показателям ВЖЛ [7, 8] и по показателям продолжительного измерения объемной скорости лимфотока (ОСЛ) из лимфатических протоков, с подпором венозного давления, при их наружном дренировании и сборе лимфы [9].

Степенная градация эндотоксикоза оценивалась по выраженности его показателей, указанных в разработанных нами методических рекомендациях [10, 11].

Достоверность различия значений сравниваемых параметров между разными выборками оценивалась с помощью непарного t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические и лабораторные показатели гангренозного поражения легких представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что клинические показатели эндотоксикоза особенно выражены при гангренозных абсцессах легких и достигают крайнего предела при разлитой гангрене легких. Необходимо дополнительно отметить, что больные разлитой гангреной легких поступали в состоянии крайней степени тяжести, были заторможены, адинамичны. Кожные покровы бледные, слизистые оболочки серо-синюшного цвета, черты лица заострены, язык сухой, обложен. Больные раздражены, испытывают тягостные неприятные ощущения без определенной локализации и точного описания. Мучительная жажда сочеталась с температурой гектического характера с подъемом ее пиков до 40°C и выше, снижение температуры сопровождалось обильным липким холодным потом. Виден акроцианоз, тахипное до 40 в минуту с участием вспомогательной мускулатуры. Тоны сердца приглушены, зачастую снижалось артериальное давление до 90/50 мм рт. ст. Отмечалась олигурия, переходящая в анурию.

Комплекс лабораторных исследований показал, что наибольшие изменения происходили при эндотоксикозе тяжелой и крайне тяжелой степени. Возрастало количество лейкоцитов, в нейтрофилах нарастала

токсическая зернистость, увеличивался лейкоцитарный индекс интоксикации.

показатели эндотоксикоза при гангрене легких приведены в таблице 2.

Лабораторно-функциональные и лимфологические

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели эндотоксикоза при гангрене легких (M±m)

Регистрируемые показатели	Контрольная группа (n=22)	Основная группа (n=21)		
	Эндотоксикоз легкой степени при абсцессах легких в стадии выздоровления (n=22)	Эндотоксикоз средней степени при гангренозных абсцессах легких (n=3)	Эндотоксикоз тяжелой степени при гангренозных абсцессах легких (n=7)	Эндотоксикоз крайне тяжелой степени при разлитой гангрене легких (n=11)
Кашель: сильный (+++); средний (++) ; слабый (+)	-	+++	+++	+++
Мокрота: >150мл (++++); >100мл (+++); >50мл (++); до 50мл (+)	+	+++	+++	++++
Ихорозный запах мокроты: определяется (+); не определяется (-)	-	+	+	+
Боль: есть (+); нет (-)	-	+	+	+
Гипертермия: есть (+); нет (-)	-	+	+	+
Аппетит: есть (+); нет (-)	+	-	-	-
Сон: хороший (+); плохой (-)	+	-	-	-
Число дыханий в минуту	17,0±2,2	27,0±2,0	34,1±4,1	38,2±4,3
Пульс, уд/мин	78,0±5,0	106,0±3,8	114,0±6,3	124,0±5,4
Увеличение поперечных размеров печени, см	-	2,0±0,1	5,0±0,1	6,1±0,3
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,5±0,20	12,4±0,25 p<0,05	14,9±0,35 p ₁ <0,05	16,1±0,42 p ₂ <0,05
Лейкоцитарный индекс интоксикации	2,5±0,007	4,5±0,015 p<0,05	6,0±0,008 p ₁ <0,05	9,1±0,015 p ₂ <0,05
Токсическая зернистость нейтрофилов (степень): легкая (+); среднетяжелая (++); тяжелая (+++); крайне тяжёлая (++++)	-	+, ++	+++	++++

Примечание: здесь и в следующей таблице p – уровень значимости различий показателей между легкой (контрольная группа) и средней степенями тяжести эндотоксикоза, p₁ – между средней и тяжелой степенями тяжести эндотоксикоза, p₂ – между тяжелой и крайне тяжелой степенями тяжести эндотоксикоза.

Из таблицы 2 следует, что содержание МСМ крови достоверно увеличивается при различных степенях эндотоксикоза, при сравнении количество МСМ в лимфе при всех степенях эндотоксикоза значительно выше, чем в крови. Проведенными расчетами доказано что ВЖЛ и МСМ при различных степенях эндотоксикоза имеют высокие коррелятивные связи (r=0,98), что под-

тверждает возможность применения показателей ВЖЛ, как маркера эндотоксикоза. Из таблицы 2 следует, что при подпоре атмосферного давления наружный дренаж лимфы, ее суточный сбор увеличивается в среднем в 2,5±0,6 раза, по сравнению с объемной скоростью тока лимфы с подпором венозного давления крови, в этом и состоит лечебное действие такого дренажа лимфы.

Таблица 2

Параметры молекул средней массы (МСМ), внесосудистой жидкости легких (ВЖЛ), объемной скорости лимфотока (ОСЛ) у больных гангреной легких ($M \pm m$)

Регистрируемые показатели	Контрольная группа (n=22)	Основная группа (n=21)			
	Эндотоксикоз легкой степени при абсцессах легких в стадии выздоровления (n=22)	Эндотоксикоз средней степени при гангренозных абсцессах легких (n=3)	Эндотоксикоз тяжелой степени при гангренозных абсцессах легких (n=7)	Эндотоксикоз крайне тяжелой степени при разлитой гангрене легких (n=11)	
МСМ в крови, ед. опт. пл.	0,296±0,01	0,450±0,02 $p < 0,05$	0,520±0,02 $p_1 < 0,05$	0,650±0,03 $p_2 < 0,05$	
МСМ в лимфе ПЛП, ед. опт. пл.	0,319±0,02	0,580±0,01 $p < 0,05$	0,750±0,01 $p_1 < 0,05$	0,860±0,02 $p_2 < 0,05$	
МСМ в лимфе ГЛП, ед. опт. пл.	0,320±0,01	0,505±0,02 $p < 0,05$	0,600±0,04 $p_1 < 0,05$	0,715±0,03 $p_2 < 0,05$	
ВЖЛ, мл/м ²	81,4±3,1	207,6±6,6 $p < 0,05$	305,3±6,5 $p_1 < 0,05$	466±7,1 $p_2 < 0,05$	
ОСЛ с подпором венозного давления, мл/сут	Правый лимфатический проток				
	92,4±10,7	194,4±18,4 $p < 0,05$	328,0±40,8 $p_1 < 0,05$	506,6±61,1 $p_2 < 0,05$	
	Грудной лимфатический проток				
	538,8±21,2	748,8±84,2 $p < 0,05$	1440,0±288,0 $p_1 < 0,05$	2236,0±315,0 $p_2 < 0,05$	
ОСЛ при подпоре атмосферного давления, мл/сут	Правый лимфатический проток				
	276,0±53,0	486,0±46,0 $p < 0,05$	820,0±102,0 $p_1 < 0,05$	1366,0±211,0 $p_2 < 0,05$	
	Грудной лимфатический проток				
	1407,0±202,0	1880,0±208,0 $p < 0,05$	3720,0±752,0 $p_1 < 0,05$	5911,0±860,0 $p_2 < 0,05$	

Выводы

1. Гангрена легких сопровождается тяжелой и крайне тяжелой степенями эндотоксикоза.
2. Показатели эндотоксикоза в лимфе значительно выше, чем в крови.
3. Наибольшие параметры эндотоксикоза при гангрене легких определялись в лимфе правого лимфатического протока, который дренирует 2/3 легочной лимфы.
4. При дренировании правого или грудного лимфатических протоков при гангрене легких наиболее точным для изучения эндотоксикоза является приоритетный метод продолжительного измерения

объемной скорости лимфотока с учетом подпора венозного давления крови.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесников И.С., Лыткин М.И., Лесницкий Л.С. Гангрена легкого и пиопневмоторакс. Л.: Медицина, 1983. 224 с.
2. Болезни органов дыхания: руководство для врачей: в 4-х т / под общ. ред. Н.Р.Палеева. Т.2: Частная пульмонология. М.: Медицина, 1989. 510 с. ISBN: 5-225-01647-2
3. Растомпахов С.В., Коган А.С., Григорьев Е.Г. Этиопатогенез и лечение гангрены легкого // Бюллетень СО

РАМН. 2008. №1. С.30–34.

4. Самсонов В.П. Дренирование правого и грудного лимфатических протоков, методы эфферентной терапии и эндолимфатического введения антибиотиков в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. 27 с.

5. Földi M. Diseases of lymphostasis // *Experientia* 1976. Vol.32, №7. P.822–833. doi: 10.1007/BF02003702

6. Нагоев Б.С., Габрилович М.И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2000. №1. С.9–11.

7. Френкель Х.В., Моргунов Н.Б., Каменкер С.М., Филатова Н.П. Радионуклеидный двухиндикаторный метод определения показателей внесосудистой жидкости легких // *Медицинская радиология*. 1982. Т.27, №5. С.11–14.

8. Способ диагностики эндотоксикоза: пат. 2230489 RU; патентообладатель: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, заявл. 05.06.2002, опублик. 20.06.2004. Бюл.№17. <http://www.freepatent.ru/patents/2230489>

9. Способ продолжительного измерения объемной скорости лимфотока из лимфатических протоков при их наружном дренировании и сборе лимфы: пат. 2197887 RU; патентообладатель: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, заявл. 11.08.2000, опублик. 10.02.2003. Бюл.№4, <http://www.freepatent.ru/patents/2197887>

10. Самсонов В.П., Луценко М.Т., Новик Е.В. Диагностика различных степеней эндотоксикоза при абсцессах легких: методические рекомендации. Благовещенск: МЗ РСФСР, ИФПД СО РАМН, 1988. 10 с..

11. Самсонов К.В. Методы исследования показателей эндотоксикоза при гнойно-некротических заболеваниях легких (методическое пособие для врачей). Хабаровск, 2005. 19 с.

REFERENCES

1. Kolesnikov I.S., Lytkin M.I., Lesnitskiy L.S. Pulmonary gangrene and pyopneumothorax. Leningrad: Meditsina; 1983 (in Russian).

2. Paleev N.R., editor. Respiratory Disease. Vol.2. Private Pulmonology. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian). ISBN: 5-225-01647-2

3. Rastompakhov S.V., Kogan A.S., Grigoryev E.G. Etiopathogenesis and treatment of pulmonary gangrene. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences* 2008; 1:30–34 (in Russian)

4. Samsonov V.P. Drainage of the right and thoracic lymphatic ducts, methods of efferent therapy and endolymphatic administration of antibiotics in the complex treatment of purulent-destructive pulmonary diseases: abstract of PhD (DSc) thesis. Moscow; 1990 (in Russian).

5. Földi M. Diseases of lymphostasis. *Experientia* 1976; 32(7):822–833. doi: 10.1007/BF02003702

6. Nagoev B.S., Gabriilovich M.I. Significance of determination of middle molecules in blood plasma in infectious diseases of viral and bacterial etiology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2000; 1:9–11 (in Russian).

7. Frenkel Kh.V., Morgunov N.B., Kamenker S.M., Filatova N.P. Radionuclide two-indicator method to determine the indices of extravascular pulmonary fluid. *Meditsinskaya radiologiya* 1982; 27(5):11–14 (in Russian).

8. Patent 2230489 RU. Method for the diagnosis of endotoxemia; published 20.06.2004 (in Russian). <http://www.freepatent.ru/patents/2230489>

9. Patent 2197887 RU. Method of continuous measurement of the volumetric flow rate of lymph flow from the lymphatic ducts during their external drainage and collection of lymph; published 10.02.2003 (in Russian). <http://www.freepatent.ru/patents/2197887>

10. Samsonov V.P., Lutsenko M.T., Novik E.V. Diagnosis of various degrees of endotoxemia in abscesses of the lungs. Blagoveshchensk; 1988 (in Russian).

11. Samsonov K.V. Research methods indicators of endotoxemia with purulent-necrotic pulmonary diseases (a manual for physicians). Khabarovsk; 2005 (in Russian).

Информация об авторах:

Владимир Петрович Самсонов, 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»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Алексей Константинович Самсонов, врач, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Author information:

Vadimir P. Samsonov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main 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

Aleksey K. Samsonov, MD, Physician, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Станислав Владимирович Фукс, врач, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Stanislav V. Fuks, MD, Physician, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

*Поступила 26.04.2021
Принята к печати 17.05.2021*

*Received April 26, 2020
Accepted May 17, 2020*

УДК 577.125.8:616.36-06:616-053.31(-053.18)]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-79-83

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОГИБШИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

И.Н.Гориков¹, Л.Г.Нахамчен¹, А.Н.Одиреев¹, Е.И.Карапетын¹, Т.В.Смирнова¹, Е.В.Егоршина²

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить изменение липидсинтезирующей функции печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у погибших новорожденных. **Материалы и методы.** Проводилось исследование липидного спектра пуповинной крови в первые минуты жизни у 59 доношенных новорожденных с антенатальным онтогенезом, неотягощенным и отягощенным врожденной ЦМВИ. Первую группу составили 25 новорожденных раннего неонатального возраста (контрольная группа) от матерей, не имеющих среднетяжелой и тяжелой акушерской и соматической патологии, а также респираторных вирусных заболеваний и инфекций, передающихся половым путем. Во вторую группу вошли 18 детей аналогичного возраста (группа сравнения), матери которых перенесли во втором триместре беременности обострение ЦМВИ, не приводящее к антенатальной вирусной агрессии. Третья группа была представлена 16 новорожденными с врожденной ЦМВИ. Продолжительность жизни детей составляла 2-5 дней. В первой группе основной причиной смерти детей являлись длительная ante- и интранатальная гипоксия, ателектаз и гиалиновые мембраны легких, во второй группе – длительная антенатальная гипоксия, интранатальная гипоксия и ателектатическая, гиалиновая и отечно-геморрагическая пневмопатии, а в третьей группе – врожденная ЦМВИ, которая проявлялась церебральной ишемией среднетяжелой и тяжелой степени, менингоэнцефалитом, вентрикуломегалией, псевдокистами сосудистого сплетения и субарахноидальными геморрагиями, моноцитозом, везикулезом, гепатитом и пневмонией. В сыворотке крови из пупочной вены при биохимическом анализе оценивалось содержание (ммоль/л) общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. **Результаты.** У новорожденных второй группы в сыворотке крови из вены пуповины содержание общего холестерина составляло $1,90 \pm 0,04$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности – $1,49 \pm 0,06$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности – $0,26 \pm 0,02$ ммоль/л и триглицеридов – $0,49 \pm 0,03$ ммоль/л (в первой группе, соответственно, $1,93 \pm 0,06$ ммоль/л, $p > 0,05$; $1,37 \pm 0,06$ ммоль/л, $p > 0,05$; $0,43 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,001$; $0,45 \pm 0,02$ ммоль/л, $p > 0,05$). В третьей группе по сравнению со второй отмечалось снижение уровня общего холестерина до $1,79 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$) и липопротеидов высокой плотности – до $1,28 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) на фоне увеличения содержания триглицеридов до $0,59 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$). **Заключение.** Вышеуказанные изменения липидсинтезирующей функции печени указывают на прямое и опосредованное влияние врожденной ЦМВИ на морфологическое строение гепатоцитов и активность ферментных систем.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды.

CHANGES IN LIPID-SYNTHESIZING FUNCTION OF THE LIVER

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:

Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г., Одиреев А.Н., Карапетын Е.И., Смирнова Т.В., Егоршина Е.В. Изменение липидсинтезирующей функции печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших новорожденных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 80. С. 79–83. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-79-83

For citation:

Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Odireev A.N., Karapetyan E.V., Smirnova T.V., Egorshina E.V. Changes in lipid-synthesizing function of the liver in congenital cytomegalovirus infection in death newborns. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):79–83 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-79-83

IN CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN DEATH NEWBORNS

I.N.Gorikov¹, L.G.Nakhamchen¹, A.N.Odireev¹, E.I.Karapetyan¹, T.V.Smirnova¹, E.V.Egorshina²

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

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

SUMMARY. Aim. To assess the change in the lipid-synthesizing function of the liver in congenital cytomegalovirus infection (CMVI) in dead newborns. **Materials and methods.** The study of the lipid spectrum of umbilical cord blood in the first minutes of life was carried out in 59 full-term newborns with antenatal ontogenesis, unburdened and burdened with congenital CMVI. The first group consisted of 25 newborns of early neonatal age (control group) from mothers without moderate and severe obstetric and somatic pathology, as well as respiratory viral diseases and sexually transmitted infections. The second group included 18 children of the same age (comparison group), whose mothers suffered exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy, which did not lead to antenatal viral aggression. The third group was represented by 16 newborns with congenital CMVI. The life expectancy of children was 2-5 days. In the first group, the main cause of death of children was prolonged ante- and intranatal hypoxia, atelectasis and hyaline membranes of the lungs, in the second group – prolonged antenatal hypoxia, intranatal hypoxia and atelectatic, hyaline and edematous-hemorrhagic pneumopathies, and in the third group – congenital CMVI, which manifested itself as cerebral ischemia of moderate and severe degree, meningoencephalitis, ventriculomegaly, pseudocysts of the vascular plexus and subarachnoid hemorrhages, monocytosis, vesiculopustulosis, hepatitis and pneumonia. In the blood serum from the umbilical vein during biochemical analysis, the concentration (mmol/L) of total cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins and triglycerides was estimated. **Results.** In newborns of the second group in the blood serum from the umbilical cord vein, the concentration of total cholesterol was 1.90 ± 0.04 mmol/L, high-density lipoproteins – 1.49 ± 0.06 mmol/L, low-density lipoproteins – 0.26 ± 0.02 mmol/L and triglycerides – 0.49 ± 0.03 mmol/L (in the first group, respectively, 1.93 ± 0.06 mmol/L, $p > 0.05$; 1.37 ± 0.06 mmol/L, $p > 0.05$; 0.43 ± 0.02 mmol/L, $p < 0.001$; 0.45 ± 0.02 mmol/L, $p > 0.05$). In the third group, compared with the second one, there was a decrease in the level of total cholesterol to 1.79 ± 0.04 mmol/L ($p < 0.05$) and high-density lipoproteins – to 1.28 ± 0.06 ($p < 0.05$) against the background of an increase in triglyceride concentration up to 0.59 ± 0.03 mmol/L ($p < 0.05$). **Conclusion.** The above changes in the lipid-synthesizing function of the liver indicate a direct and indirect effect of congenital CMVI on the morphological structure of hepatocytes and the activity of enzyme systems.

Key words: full-term newborns, congenital cytomegalovirus infection, total cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, triglycerides.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) часто сопровождается поражением фетальной печени [1], что обусловлено тропизмом вируса и его длительной персистенцией в гепатоцитах [2]. Это предопределяет появление клинических симптомов поражения гепатобилиарной системы [3]. Однако до настоящего времени только в единичных работах дается характеристика липидного спектра крови у погибших детей перинатального возраста с антенатальным анамнезом отягощенным внутриутробной ЦМВИ.

Цель работы – оценить изменение липидсинтезирующей функции печени при врожденной ЦМВИ у погибших новорожденных.

Материалы и методы исследования

Исследование липидсинтезирующей функции печени осуществлялось у 59 доношенных новорожденных, погибших на 2-5 день жизни. Все обследованные дети раннего неонатального возраста были разделены на 3 группы. В первую группу (контрольную) вошли 25 новорожденных от матерей с беременностью, неосложненной респираторной и герпесвирусной инфекциями, инфекциями, передающимися половым путем, а также среднетяжелой соматической и акушерской патологией. Смерть детей наступила от длительной внут-

риутробной, интранатальной гипоксии, развития ателектаза и гиалиновых мембран легких. Вторая группа состояла из 18 новорожденных от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности без признаков антенатальной вирусной агрессии у их потомства. Причиной их гибели в раннем неонатальном возрасте явилась ante-интра- и постнатальная гипоксия, а также ателектаз лёгких. В третью группу вошли 16 детей аналогичного возраста с врожденной ЦМВИ, которая проявлялась церебральной ишемией среднетяжелой и тяжелой степени с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, псевдокистами сосудистого сплетения и субарахноидальными кровоизлияниями, а также моноцитозом, везикулезом, пневмонией, гепатитом и менингоэнцефалитом.

Верификация врожденной ЦМВИ проводилась с использованием серологического, молекулярно-генетического и морфологического анализа. В сыворотке пуповинной крови определяли антитела IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ), четырехкратный рост титра антител IgG к ЦМВ в парах мать-дети. С помощью полимеразной цепной реакции выделялась ДНК ЦМВ в различных биологических средах. При морфологическом анализе послета выявлялись специфические признаки вирусного поражения артерий и вены пупоч-

ного канатика, магистральных сосудов хориальной пластинки, хориальных ворсин и амниона.

Исследование липидсинтезирующей функции печени осуществлялось посредством определения в сыворотке крови из вены пуповины содержания общего холестерина (ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ммоль/л) и триглицеридов (ммоль/л). Биохимический анализ проводили с помощью стандартных наборов реагентов на анализаторе фирмы «Beckman Coulter, Inc» (США).

Обследование новорожденных осуществлялось с согласия их матерей и с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013) и правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06. 2003 г. №266. Работа одобрена комитетом по биомедицин-

ской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права.

Достоверность различия значений сравниваемых параметров между разными выборками оценивалась с помощью непарного t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице. У погибших новорожденных второй группы в сравнении с первой в сыворотке крови из вены пупочного канатика отмечалось статистически достоверное снижение концентрации липопротеидов низкой плотности ($p < 0,001$) при отсутствии статистически значимых изменений уровня общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов.

Таблица

Содержание общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных в исследуемых группах

Биохимические показатели, ммоль/л	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Общий холестерин	1,93±0,06	1,90±0,04 $p_1 > 0,05$	1,79±0,04 $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$
Липопротеиды высокой плотности	1,37±0,06	1,49±0,06 $p_1 > 0,05$	1,28±0,06 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,05$
Липопротеиды низкой плотности	0,43±0,02	0,26±0,02 $p_1 < 0,001$	0,32±0,03 $p_1 < 0,01$; $p_2 > 0,05$
Триглицериды	0,45±0,02	0,49±0,03 $p_1 > 0,05$	0,59±0,03 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$

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

Более низкое содержание липопротеидов низкой плотности может определять снижение мембранозащитной функций печени у погибших детей с отягощенным антенатальным анамнезом [4, 5]. У новорожденных третьей группы в сравнении со второй наблюдалось статистически достоверное снижение содержания общего холестерина ($p < 0,05$) и липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$) при росте концентрации триглицеридов ($p < 0,05$). В развитии дислипидемии ключевую роль играют альтеративные и воспалительные изменения в фетальной печени при антенатальном поражении ЦМВ [2, 5].

Выводы

1. При биохимическом исследовании сыворотки пуповинной крови у погибших новорожденных от матерей, перенесших во втором триместре беременности обострение ЦМВИ, не приводящее к антенатальной вирусной агрессии, по сравнению с детьми аналогич-

ного возраста, матери которых не имели в период гестации тяжелой соматической и акушерской патологии, а также острых респираторных инфекций и инфекций, передающихся половым путем, отмечается снижение уровня липопротеидов низкой плотности. Вышеуказанные изменения указывают на угнетение ферментных систем печени в результате длительной антенатальной гипоксии и дисциркуляторных процессов в органе.

2. У погибших детей раннего неонатального возраста с врожденной ЦМВИ, в сопоставлении с новорожденными от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре гестации, не осложненном внутриутробной ЦМВИ, регистрируются более низкие показатели общего холестерина и липопротеидов высокой плотности на фоне увеличения содержания триглицеридов. Это отражает прямое и опосредованное антенатальное влияние вируса цитомегалии на липидсинтезирующую функцию печени.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Надеев А.П., Шкурупи В.А., Миринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: клинично-экспериментальное исследование. Новосибирск: Наука, 2014. 244 с. ISBN: 978-5-02-019176-1
2. Божбанбаева Н.С. Клинично-лабораторная характеристика внутриутробной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т.55, №1. С.107–111.
3. Попова А.С., Крупицкая 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.
4. Вахитова Л.Ф. Состояние показателей мембранолиза и липидного обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, и методы коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2004. 21 с.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 860 с.

REFERENCES

1. Nadeev A.P., Shurupiy V.A., Mirinkin I.O. Liver and placenta in the peri- and postnatal periods in pathology: clinical and experimental study. Novosibirsk, 2014 (in Russian). ISBN: 978-5-02-019176-1
2. Bozhbanbayeva N.S. Clinicolaboratory characteristics of intrauterine cytomegalovirus infection in newborns. *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat.* 2010; 55(1):107–111 (in Russian).
3. 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).
4. Vakhitova L.F. Status of indicators of membranolysis and lipid metabolism in newborns who underwent perinatal hypoxia, and methods of correction: abstract of PhD (Med.) thesis. Kazan'; 2004 (in Russian).
5. Sherlock S.H., Dooley J.S. Diseases of the liver and biliary system. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 1999 (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

Леонид Гиршевич Нахамчен, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Андрей Николаевич Оди́реев, 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

Елена Ивановна Карапетян, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dnecfpd.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@dnecfpd.ru

Leonid G. Nakhamchen, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, DSc (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

Elena I. Karapetyan, MD, PhD (Med.), Head of Department of Pulmonology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dnecfpd.ru

Татьяна Владимировна Смирнова, канд. мед. наук, зам. директора по лечебной работе, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Tat'yana V. Smirnova, MD, PhD (Med.), Deputy Director on Clinical Work, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Елена Владимировна Егоршина, канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: kaf_khimii@amursma.su

Elena V. Egorshina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Department of Biochemistry, Amur State Medical Academy; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru: kaf_khimii@amursma.su

*Поступила 19.02.2021
Принята к печати 05.03.2021*

*Received February 19, 2021
Accepted March 05, 2021*

УДК (616.006.441+618.146-006.441)616-071

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-84-90

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ДИФфуЗНОЙ В-Крупноклеточной Лимфомы С ЭкСТранодулярным Поражением Шейки Матки

А.А.Григоренко¹, В.В.Войцеховский², С.Н.Рощин¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация случая диагностики экстранодуальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы редкой локализации – с массивным поражением шейки матки с распространением на тело матки и переднюю стенку влагалища. **Результаты.** Пациентка 1991 г.р., в декабре 2020 г. впервые появились водянистые, сукровичные выделения из половых путей. При осмотре гинекологом заподозрено злокачественное новообразование. Для дальнейшего обследования и лечения направлена в Амурской областной онкологический диспансер, где выполнено морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала. В гистологическом препарате картина лимфомы. Иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки экспрессируют CD10, CD20, BCL6, CD23. Опухолевые клетки не экспрессируют CD5 (+на мелких Т-лимфоцитах), BCL2 (+на мелких Т-лимфоцитах), CD30, C-MYC, MUM1. При реакции с Ki-67 позитивно 90% опухолевых клеток. Морфоиммуногистохимическая картина: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома из клеток герминогенных центров. **Заключение.** Диагностика экстранодуальной лимфомы может представлять значительные трудности, и ведущая роль тут принадлежит опытному морфологу и наличию возможностей современной диагностики варианта лимфомы.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома шейки матки, диагностика.

A CASE OF DIAGNOSIS OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH EXTRANODULAR CERVICAL DISEASE

A.A.Grigorenko¹, V.V.Voytsekhovskiy², S.N.Roshchin¹

¹Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

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

SUMMARY. Aim. Demonstration of a case of diagnosing extranodal diffuse large B-cell lymphoma of rare localization – with a massive lesion of the cervix with spread to the body of the uterus and the anterior wall of the vagina. **Results.** The patient, born in 1991, considers herself ill since December 2020, when watery, bloody discharge from the genital tract first appeared. She went to the gynecologist at the place of residence; upon examination, a malignant neoplasm was suspected. For further examination and treatment, she was sent to the Amur Regional Oncological Dispensary, where a morphological and immunohistochemical study of the biopsy material was performed. In a histological specimen, there is a picture of lymphoma. Immunohistochemical study: tumor cells express CD10, CD20, BCL6, CD23. Tumor cells do not express CD5 (+ on small T-lymphocytes), BCL2 (+ on small T-lymphocytes), CD30, C-MYC, MUM1. When reacting with Ki-67, 90% of tumor cells are positive. The morphoimmunohistochemical picture is characteristic of diffuse large B-cell lymphoma from cells of germ cell centers. **Conclusion.** Diagnosis of extranodal lymphoma can be very difficult, and the leading role belongs to an experienced morphologist and the availability of modern diagnostics of the variant of lymphoma.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma of the cervix uteri, diagnosis.

Контактная информация

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110. E-mail: gvg069@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gvg069@mail.ru

Для цитирования:

Григоренко А.А., Войцеховский В.В., Рощин С.Н. Случай диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодулярным поражением шейки матки // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.84–90 DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-84-90

For citation:

Grigorenko A.A., Voytsekhovskiy V.V., Roshchin S.N. A case of diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma with extranodular cervical disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):84–90 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-84-90

Лимфомы – группа гематологических заболеваний лимфатической ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов [1]. За последние 20 лет во всем мире и в Российской Федерации отмечается увеличение заболеваемости лимфомами, в связи с этим классификации и методы диагностики лимфом постоянно совершенствуются [2–4]. Одни виды лимфом имеют медленное и благоприятное течение, порой длительное время не требуют специального лечения, такие лимфомы называют индолентными. Другие лимфомы характеризуются быстрым прогрессированием, выраженной клинической симптоматикой и требуют немедленного начала лечения, такие лимфомы называют агрессивными. Встречаются лимфомы с промежуточными характеристиками. В большинстве случаев лимфомы поражают лимфатические узлы, селезенку, костный мозг. Однако встречаются лимфомы, при которых лимфатические узлы не увеличиваются, т.к. заболевание первично возникает не в лимфатическом узле, а в различных органах: селезенке, желудке, кишке, легких, головном мозге, такие лимфомы называют экстранодальными. В этом случае верификация диагноза может представлять большие трудности, и ведущая роль тут принадлежит опытному морфологу и наличию возможностей современной диагностики варианта лимфомы [5, 6].

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – одна из наиболее распространенных агрессивных лимфом, однако возможности современной терапии позволяют добиться ремиссий и излечения в большом количестве случаев (35–60%) [4, 7]. Морфологический субстрат ДВКЛ представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многоядерными ядрами, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных количественных соотношениях, что определяет морфологический вариант опухоли: центробластный, иммунобластный (>90% опухолевых клеток с морфологией иммунобластов), анапластический [4]. Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20, CD19, CD79a, PAX-5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и отсутствием экспрессии CD3 [8]. CD30 (мембранная +/- dot-like реакция) может быть экспрессирован частью опухолевых клеток. CD5-позитивная ДВКЛ встречается примерно в 10% наблюдений [4]. В этих случаях необходимо иммуногистохимическое исследование с антителами к Cyclin D1 для исключения полиморфноклеточного/бластоидного варианта лимфомы из клеток мантии [9]. Вместе с тем, до 20% ДВКЛ могут экспрессировать Cyclin D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция) [4]. ДВКЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Индекс пролиферации (по Ki-67) колеблется в широком диапазоне

от 40 до 90%, в отдельных наблюдениях превышает 90% [10]. Изучение профиля экспрессии генов позволяет идентифицировать молекулярные подтипы ДВКЛ, что может иметь прогностическое значение: благоприятным признается GCB (герминоклеточный) подтип, неблагоприятным – ABC подтип (из активированных В-клеток) [4]. С помощью иммуногистохимического алгоритма с использованием суррогатных маркеров CD10, BCL-6, MUM1, или CD10, BCL-6, FOXP1 могут быть выделены иммуногистохимические подгруппы ДВКЛ (GCB и non-GCB типы), коррелирующие с профилем экспрессии генов [11]. Для выявления случаев ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом, требующих интенсификации терапии, классификация ВОЗ рекомендует исследовать наличие/отсутствие коэкспрессии с-Мус (учитывается при окрашивании более 40% клеток) и BCL-2 (более 50% клеток) [4]. В диагностический алгоритм целесообразно включить определение перестройки гена MYC: ДВКЛ с реаранжировкой MYC встречается приблизительно в 10% случаев [4]. Нозологическая форма устанавливается с учетом клинико-анамнестических данных, локализации опухолевого поражения, на основе детального морфологического, расширенного иммуногистохимического исследования, с использованием в ряде случаев молекулярных тестов [4, 7, 10].

В качестве примера приводим случай диагностики экстранодальной ДВКЛ крайне редкой локализации – с массивным поражением шейки матки с распространением на тело матки и переднюю стенку влагалища.

Пациентка Р. 1991 г.р., считает себя больной с декабря 2020 г., когда впервые появились водянистые, сукровичные выделения из половых путей. Обратилась к гинекологу по месту жительства, при осмотре было заподозрено злокачественное новообразование. Для дальнейшего обследования и лечения была направлена в Амурский областной онкологический диспансер.

Перенесенные заболевания: простудные, ОРЗ. Перенесенные операции: кесарево сечение – 2. Аллергоанамнез: неотягощен.

Гинекологический анамнез: менархе с 13 лет через 28 дней по 5–6 дней, умеренные, безболезненные. Родов трое, медицинских аборта два. Гинекологические заболевания: эрозия шейки матки с 2013 г., не получала лечение.

Состояние больной при поступлении удовлетворительное. Периферические лимфоузлы всех групп не увеличены. Кожный покров обычной окраски, чистый. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Артериальное давление 120 и 80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 75 в мин. В легких дыхание выслушивается по всем полям, везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в мин. Язык влажный, чистый. Живот спокойный, мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, нижний полюс пальпируется по краю правой реберной дуги, мягкая, безболезненная. Селезенка пальпаторно не определяется. Симптом поколачивания отрица-

тельный с обеих сторон. Стул оформлен. Диурез адекватный. Периферических отеков нет.

Данные гинекологического осмотра. Наружные половые органы развиты правильно. Влагалище емкое. Слизистая розовая. Выделения умеренные, жидкие. Шейка матки гипертрофирована, вокруг зева – гиперемия, с распространением на переднюю стенку влагалища. Вагинально: тело матки в *anteflexio*, в единственном конгломерате с шейкой матки. Инфильтраты слева до 2/3, справа до костей таза. Передний свод укорочен. Выполнена биопсия. Материал отправлен на гистологическое и цитологическое исследование.

Данные дополнительных методов исследования.

МРТ органов малого таза от 26.01.21: Вход в таз имеет овальную форму, крылья подвздошных костей и видимые мышцы развиты правильно. Матка в положении *anteversio*, *anteflexio*. Размеры 6,6×4,2×6 см. Тело отклонено влево. Полость матки не деформирована. Функциональный эндометрий: суммарной толщиной 7 мм, однородной структуры. Миометрий без структурных изменений. Шейка матки деформирована и увеличена за счет образования, неправильной формы, наибольшими размерами 10×6×8,5 см, с признаками выраженного ограничения диффузии и раннего умеренного контрастирования. Образование растет преимущественно по передней и боковым стенкам, с распространением в параметрии с обеих сторон, больше справа, распространяется частично на тело матки и на переднюю стенку влагалища. Достоверного вовлечения прямой кишки и мочевого пузыря образованием, прилежащих сосудов не выявлено. Строма шейки содержит единичные nabothovy кисты до 6 мм. Яичники смещены кпереди от тела матки. Правый яичник не увеличен (36×27 мм), содержит до 8-9 фолликулов. Левый яичник не увеличен (32×27 мм), содержит до 8 фолликулов. В полости таза выпот отсутствует. Тазовая брюшина без признаков инфильтрации. Тазовые лимфатические узлы достоверно не увеличены, обычной структуры. Прямая кишка без видимых изменений. Утолщения стенок и новообразований не выявлено. Параректальная клетчатка не инфильтрирована. Мочевой пузырь равномерно заполнен, содержимое его однородное. Стенка мочевого пузыря не утолщена. Сосуды малого таза обычно расположены, их калибр в пределах нормы. Заключение: МР-признаки крупного образования шейки матки с распространением на тело матки и переднюю стенку влагалища.

МРТ органов брюшной полости от 26.01.21. Печень незначительно увеличена, расположена обычно и имеет ровные и четкие контуры. Вертикальный размер правой доли 16 см, левой доли 7 см. Структура не изменена. Очаговых изменений МР-сигнала не выявлено. Внутри и внепеченочные протоки не расширены. Воротная вена (10 мм) не расширена.

Желчный пузырь обычных размеров, с ровными и четкими контурами и однородным содержимым. Холедох не расширен. Селезенка не увеличена (9,7×4 см), имеет ровные контуры и однородную структуру. Селезеночная вена (6 мм) не расширена. Поджелудочная железа не увеличена (головка – 24 мм, тело – 22 мм, хвост – 21 мм), контуры её четкие, структура однородная. Панкреатический проток не расширен. Паранкреатическая клетчатка не изменена. Надпочечники обычной формы и размеров, однородной структуры. Положение, форма и размеры почек (правая 10×5,3 см, левая 11×4,4 см) не изменены, контуры их четкие и ровные, структура однородная, изменения МР-сигнала не выявлено. Кортико-медуллярная дифференциация сохранена. Чашечно-лоханочная система обеих почек не деформирована и не расширена. Паранефральная клетчатка без особенностей. Брюшной отдел аорты и другие крупные сосуды брюшной полости без патологических изменений. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости не обнаружена. Заключение: МР-признаки незначительной гепатомегалии.

КТ органов грудной клетки от 26.01.21 Заключение: КТ-признаки патологических изменений в легких и средостении не выявлены. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Эностозы правой плечевой кости и левой лопатки.

Клинический анализ крови: гемоглобин 125 г/л, Эритроциты $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л, сегментоядерные 67%, палочкоядерные 2%, лимфоциты 25%, моноциты 5%, эозинофилы 1%, СОЭ 45 мм/ч. Биохимический анализ крови: белок 74 г/л, глюкоза 4,7 ммоль/л, мочевины 5,8 ммоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, билирубин 16,8-12-4,8 ммоль/л, АСАТ 17 ед, АЛАТ 11 ед, фибриноген 1990 г/л. Общий анализ мочи: без патологий.

ЭКГ от 11.02.21: синусовый ритм, ЧСС 65, повышена нагрузка на левый желудочек, диффузные изменения в миокарде.

Выполнена биопсия образования шейки матки. Гистологическое заключение. Фрагмент ткани шейки матки с единичными эндоцервикальными железами, с диффузной лимфоидноклеточной инфильтрацией из крупных опухолевых клеток с уродливыми, неправильной формы ядрами. Картина лимфомы. Иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки экспрессируют CD10, CD20, BCL6, CD23. Опухолевые клетки не экспрессируют CD5 (+на мелких Т-лимфоцитах), BCL2 (+на мелких Т-лимфоцитах), CD30, C-MYC, MUM1. При реакции с Ki-67 позитивно 90% опухолевых клеток. Заключение. Морфоиммуногистохимическая картина диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы из клеток герминогенных центров (рис. 1-10).

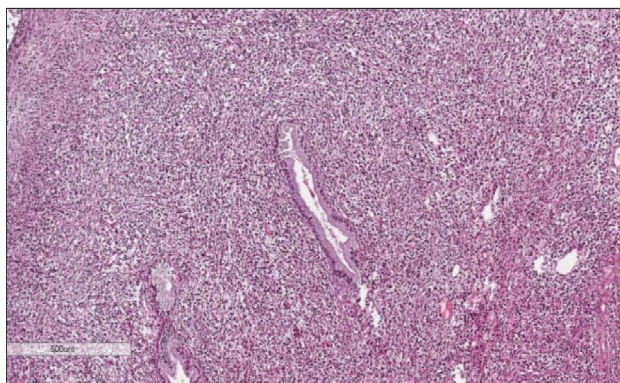


Рис. 1. Фрагмент ткани шейки матки с единичными эндоцервикальными железами, с диффузной лимфоидноклеточной инфильтрацией стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

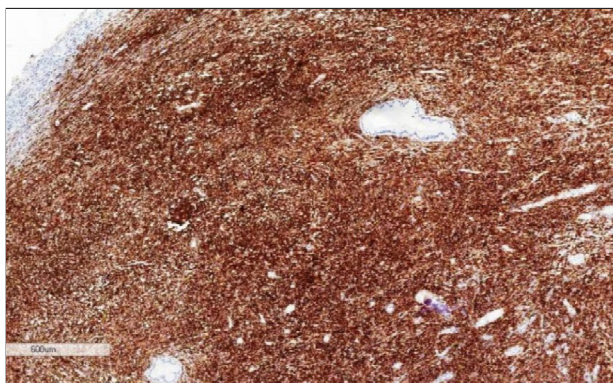


Рис. 2. CD20 – позитивная реакция на опухолевых клетках. Ув. 400.

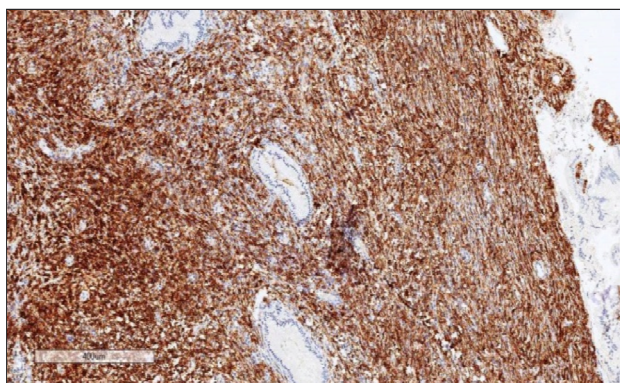


Рис. 3. CD23 – позитивная реакция на опухолевых клетках. Ув. 400.

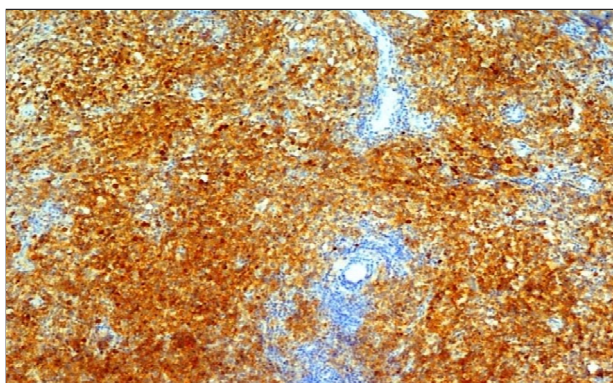


Рис. 4. CD10 – позитивная реакция на опухолевых клетках. Ув. 400.



Рис. 5. Bcl6 – позитивная реакция на опухолевых клетках. Ув. 400.

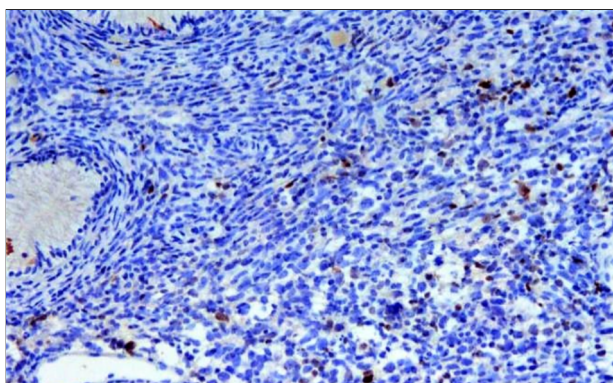


Рис. 6. MUM1 – негативная реакция. Ув. 400.

Гистологический материал был направлен для пересмотра и подтверждения диагноза в центральные клиники, диагноз подтвержден. По результатам обследования выставлен окончательный диагноз: Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ПАЕХ стадии с экстранодулярным массивным поражением

шейки матки с распространением на тело матки и переднюю стенку влагалища. Начато лечение согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [4] с учетом стадии заболевания, гистологической и иммуногистохимической структуры опухоли.



Рис. 7. CD5-негативная реакция на крупных опухолевых клетках, позитивная на Т-лимфоцитах реактивного фона. Ув. 400.

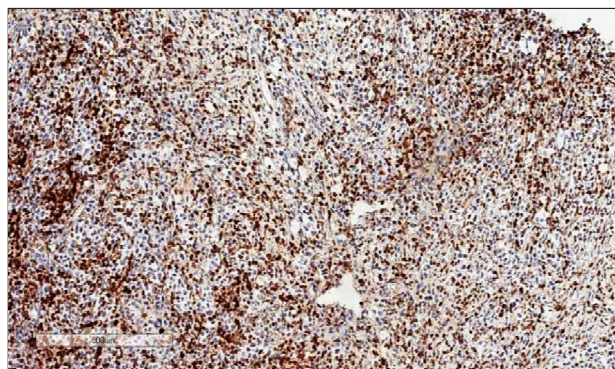


Рис. 8. Bcl2-негативная реакция на крупных опухолевых клетках, позитивная на Т-лимфоцитах реактивного фона. Ув. 400.

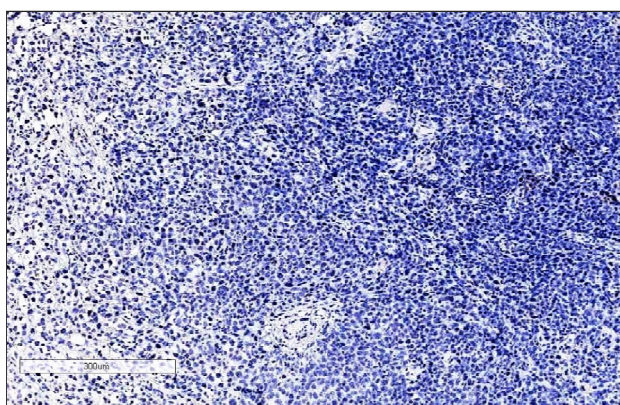


Рис. 9. CD30 – негативная реакция. Ув. 400.

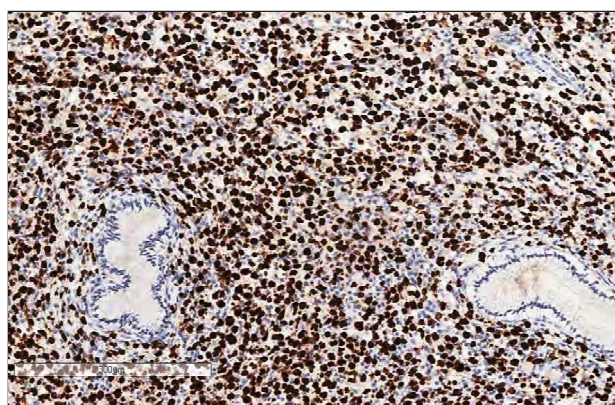


Рис. 10. Пролиферативная активность по Ki67=90%. Ув. 400.

Заключение

В данной публикации продемонстрирован случай диагностики экстраnodальной ДВКЛ крайне редкой локализации – с массивным поражением шейки матки с распространением на тело матки и переднюю стенку влагалища. Диагностика экстраnodальных лимфом часто бывает очень затруднительной. Современные методы иммуногистохимического исследования помогают отдифференцировать вариант заболевания. В данном случае имела место картина лимфомы, с характерной иммуногистохимической характеристикой: опухолевые клетки экспрессировали CD10, CD20, BCL6, CD23; не экспрессировали CD5(+на мелких Т-лимфоцитах), BCL2(+на мелких Т-лимфоцитах), CD30, C-MYC, MUM1; при реакции с Ki-67 позитивными были 90% опухолевых клеток. Это позволило по-

ставить диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы из клеток герминогенных центров с экстраnodальным массивным поражением шейки матки с распространением на тело матки и переднюю стенку влагалища.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J., Lister T.A., Bloomfield C.D. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997 // J. Clin. Oncol. 1999. Vol.17, №12. P.3835–3849. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3835
2. Руководство по гематологии / под ред. А.И.Воробьева. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2003. Т.2. 277 с. ISBN 5-88107-046-1
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008.

4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. М., 2018. 419 с.
5. Гематология / под ред. Н.Н.Мамаева, С.И. Рябова. СПб.: СпецЛит, 2011. 608 с. ISBN 978-5-299-00361-1
6. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 168 с. ISBN 978-5-9642-0418-3
7. Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика, 2012. 1256 с. ISBN 978-5-89816-116-3
8. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Müller-Hermelink H.K., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., Pan Z., Farinha P., Smith L.M., Falini B., Banham A.H., Rosenwald A., Staudt L.M, Connors J.M., Armitage J.O., Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray // *Blood*. 2004. Vol.103, №1. P.275–282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545
9. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с. ISBN 978-5-9704-3327-0
10. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: КОСТА, 2006. 202 с. ISBN 5-91258-007-5
11. Криволапов Ю.А. Биопсии костного мозга. М.: Практическая медицина, 2014. 525 с. ISBN 978-5-98811-308-9

REFERENCES

1. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J., Lister T.A., Bloomfield C.D. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(12):3835–3849. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3835
2. Vorobiev A.I., editor. Guide to Hematology. 3rd ed. Moscow: Nyudiamed; 2003; Vol.2 (in Russian). ISBN 5-88107-046-1
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
4. Poddubny I.V., Savchenko V.G., editors. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow; 2018 (in Russian).
5. Mamaev N.N., Ryabov S.I., editors. Hematology. St. Petersburg: SpetsLit; 2011 (in Russian). ISBN 978-5-299-00361-1
6. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova E.A. Bronchopulmonary complications of chronic leukemia. Blagoveshchensk: DalGAU; 2019 (in Russian). ISBN 978-5-9642-0418-3
7. Savchenko V.G., editor Software treatment of diseases of the blood system. Moscow: Praktika; 2012 (in Russian). ISBN 978-5-89816-116-3
8. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Müller-Hermelink H.K., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., Pan Z., Farinha P., Smith L.M., Falini B., Banham A.H., Rosenwald A., Staudt L.M, Connors J.M., Armitage J.O., Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103(1):275–282. doi: 10.1182/blood-2003-05-154
9. Rukavitsyn O.A., editor. Hematology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian). ISBN 978-5-9704-3327-0
10. Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. Morphological diagnosis of lymphomas. SPb.: COSTA; 2006 (in Russian). ISBN 5-91258-007-5
11. Krivolapov Yu.A. Bone marrow biopsy. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2014 (in Russian). ISBN 978-5-98811-308-9.

Информация об авторах:

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: gvg069@mail.ru

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

Author information:

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: gvg069@mail.ru

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

Сергей Николаевич Рошин, канд. мед. наук, врач морфологической лаборатории, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: serzrosa@gmail.com

Sergey N. Roshchin, MD, PhD (Med.), Morphologist, Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: serzrosa@gmail.com

*Поступила 21.04.2021
Принята к печати 11.05.2021*

*Received April 21, 2021
Accepted May 11, 2021*

УДК 618.3-06:578.834.1«SARS-COV-2»];(616-071+612-017)616-036.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-91-99

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.С.Лязгян

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

РЕЗЮМЕ. В статье представлен обзор литературы базы данных PubMed и Google Scholar о клинических и иммунологических особенностях течения новой COVID-19 у беременных женщин, вызванной SARS-CoV-2. Показано значение физиологических изменений организма беременной женщины, а именно повышение скорости метаболизма и потребления кислорода, снижение функциональной остаточной емкости, в адаптивности иммунного ответа у беременных женщин на инфекцию. Описаны факторы, такие как снижение иммунного ответа по причине полуаллогенного плода, преэклампсия, а также цитокиновый шторм в провоспалительный период беременности, позволяющие включить беременных женщин в группу риска по развитию новой COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Анализ мировых данных литературы, касающийся клинико-иммунологических особенностей новой коронавирусной инфекции у беременных женщин, позволил сделать заключение о недостаточной степени изученности вопроса разработки эффективного метода для модулирования иммунного ответа организмом беременной женщины.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, беременность, клинико-иммунологические особенности.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF NEW CORONAVIRAL INFECTION SARS-COV-2 IN PREGNANT WOMEN (REVIEW)

K.S.Lyazgiyan

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

SUMMARY. The article provides a brief review of the PubMed and Google Scholar databases on the clinical and immunological features of the course of the COVID-19 in pregnant women caused by SARS-CoV-2. The significance of physiological changes in the body of a pregnant woman, namely, an increase in the metabolic rate and oxygen consumption, a decrease in the functional residual capacity, in the adaptability of the immune response in pregnant women to infection is shown. The factors are described that allow pregnant women to be included in the risk group for the development of a COVID-19, such as a decrease in the immune response due to a semi-allogeneic fetus, preeclampsia, as well as a cytokine storm during the pro-inflammatory period of pregnancy. The analysis of the world literature data concerning the clinical and immunological features of the new coronavirus infection in pregnant women made it possible to conclude that the issue of developing an effective method for modulating the immune response by the body of a pregnant woman is insufficiently studied.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, pregnancy, clinical and immunological features.

В настоящее время человечество столкнулось с новым заболеванием – острым респираторным синдромом, вызываемым SARS-CoV-2. В феврале 2020 года

данное заболевание получило официальное название – Coronavirus disease (COVID)-19 [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, беременные женщины

Контактная информация

Карен Саргисович Лязгян, аспирант, 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: lyazgiyankaren@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Karen S. Lyazgiyan, Postgraduate Student, 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: lyazgiyankaren@mail.ru

Для цитирования:

Лязгян К.С. Клинико-иммунологические особенности новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у беременных женщин (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.91–99 DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-91-99

For citation:

Lyazgiyan K.S. Clinical and immunological features of new coronaviral infection SARS-CoV-2 in pregnant women (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):91–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-91-99

имеют более высокий риск серьезных заболеваний и летального исхода от вирусных инфекций в период пандемий, чем небеременные женщины [2, 3]. Поэтому важно знать факторы риска невынашивания, осложнений родов и других неблагоприятных последствий для матери и плода, вызванных SARS-CoV-2.

В связи с этим была проанализирована мировая литература и обобщены этиологические особенности SARS-CoV-2, а также предоставлена информация о причинах восприимчивости беременных женщин к вирусам. Распространенность COVID-19, наша о нем несведомленность и высокий уровень материнской смертности определяют актуальность настоящего исследования.

Коллектив авторов из университета Вашингтона [4] провели многоцентровое ретроспективное когортное исследование в масштабах штата в Вашингтоне, согласно которому установлено, что 90,8% беременных женщин с положительным результатом на SARS-CoV-2 имели легкое течение заболевания, 7,5% – тяжелое и 1,7% находились в критическом состоянии. Частота госпитализаций по поводу COVID-19 была в 3,5 раза выше среди беременных женщин (10%) по сравнению с небеременными в возрасте от 20 до 39 лет (2,8%). Летальные исходы среди беременных женщин составили 9,4% смертей, связанных с COVID-19, что в 13,6 раза выше, чем показатель среди небеременных того же возраста.

Одной из причин высокого риска по заболеванию SARS-CoV-2 среди беременных женщин можно назвать физиологические изменения в дыхательной системе. Действие прогестерона и релаксантов в первом триместре беременности вызывает расслабление межреберных мышц [5], диафрагма начинает двигаться вверх по мере роста матки. Кроме того, в третьем триместре увеличивается подреберный угол и поперечный диаметр грудной полости. Эти факторы в совокупности со сниженной эластичностью грудной стенки в конечном итоге приводят к снижению функциональной остаточной емкости легких на 20-30% [6], что делает организм матери склонным к гипоксии, которая компенсируется увеличением дыхательного объема и гипервентиляцией. Также имеет место повышение уровня прогестерона, которое может передаваться через эстроген-зависимые рецепторы в гипоталамус, стимулируя дыхательный центр и увеличивая дыхательный объем на 50% по сравнению с небеременными пациентами [7]. Гипервентиляция заставляет беременных женщин вдыхать больше воздуха за тот же период времени, что увеличивает риск заражения SARS-CoV-2 воздушно-капельным путем. Кроме того, изменения слизистой оболочки носа, опосредованные прогестероном во время беременности, могут привести к адгезии вируса в верхних дыхательных путях и затруднить его выведение [8]. Физиологические изменения у беременных не только повышают их восприимчивость к вирусу, но и увеличивают тяжесть заболевания. Со-

гласно эпидемиологическим исследованиям, на используемые для оценки тяжести заболевания показатели непосредственно влияет сама беременность [9].

Изменения в сердечно-сосудистой системе, повышение скорости метаболизма и потребления кислорода, снижение функциональной остаточной емкости и несоответствие между вентилицией и перфузией – все эти факторы, вызванные беременностью, легко могут привести к возникновению первичной дыхательной недостаточности у женщин после заражения SARS-CoV-2 [10]. С одной стороны, гемодинамические изменения включают увеличение объема плазмы крови от 20 до 50%, увеличение сердечного выброса и снижение периферического сосудистого сопротивления [11]. С другой стороны, если происходит вирусное инфицирование, сопротивление легочных сосудов возрастает, что может привести к легочной гипертензии и сердечной недостаточности [12]. Согласно текущей статистике, значительная часть смертей от COVID-19 вызвана патологической одышкой, в то время как частота физиологической одышки в третьем триместре беременности составляет 50-70%. Несомненно, инфекция SARS-CoV-2 влияет на затруднение дыхания. Физиологические изменения дыхания, происходящие во время беременности [13], включая усиление секреции и скопление секрета в верхних дыхательных путях, приводят к состоянию физиологической одышки и респираторного алкалоза, а также к повышенной восприимчивости к респираторным патогенам. Как было замечено в отношении других вирусных респираторных инфекций, ранние симптомы инфекции SARS-CoV-2 могут имитировать физиологическую одышку во время беременности, что может привести к поздней диагностике и более тяжелому течению заболеванию [14].

В одном из исследований, в котором в сравнение взяты группа беременных и группа небеременных пациенток с SARS-CoV-1, две трети смертей в когорте беременных произошли во втором или третьем триместре, что совпадает со временем, когда вышеописанные физиологические изменения наиболее очевидны [15]. Те же самые изменения теоретически могут увеличить риск развития серьезных осложнений COVID-19 за счет снижения способности выводить секреты, что, в свою очередь, может привести к более высокой вероятности развития легочной консолидации. Также существует теория, которая заключается в том, что нарушение иммунной функции во время беременности предрасполагает пациенток к острому повреждению легких [16]. Это могло бы объяснить малое количество случаев с симптомом «матового стекла» и большое количество случаев консолидации, наблюдаемых в некоторых исследованиях. Легкие особенно восприимчивых пациентов могут компенсировать сильную воспалительную реакцию, что обычно предрасполагает к прогрессированию поражения до легочной консолидации, выявляемой при компьютерной

томографии. Более того, большинство смертельных случаев было результатом сердечных осложнений с низкой фракцией выброса. Беременность же сама по себе является известным фактором риска кардиомиопатии. Однако поскольку повреждение миокарда также является известным проявлением COVID-19, возможно, что аддитивные эффекты заболевания могут не ограничиваться только легочными осложнениями, а фактически распространяться на другие системы органов [17].

Следует отметить, что у 150 пациенток в одном из исследований был повышенный уровень С-реактивного белка (>10 мг/л), а у 24 – повышенный уровень прокальцитонина ($>0,1$ нг / мл). Небольшой метаанализ показал, что повышение уровня прокальцитонина коррелировало с прогрессированием COVID-19 почти в 5 раз [18], однако только 2 из 24 пациенткам с повышенным уровнем прокальцитонина в исследовании в конечном итоге потребовалась ИВЛ, а 23 женщины полностью выздоровели. Кроме того, у 51 пациентки наблюдалось повышение уровня D-димеров $\geq 2,0$ мкг/мл. Хотя повышенный уровень D-димеров был связан с большей заболеваемостью и смертностью при COVID-19, все пациентки с повышенным уровнем D-димера в исследуемой популяции полностью выздоровели. Поскольку известно, что физиологическая беременность связана с повышенным содержанием D-димеров и прокагулируемостью, значение повышенных D-димеров в этом клиническом контексте остается неясным [19]. Среди пациенток с зарегистрированными лабораторными значениями у 128 была лимфопения, а у 97 – нейтрофилия, что согласуется с существующими данными по инфекции SARS-CoV-2, о которых сообщается в публикуемой литературе [20]. Однако L. Wei et al. [21] обнаружили, что степень лимфопении и нейтрофилии у беременных с COVID-19, как правило, намного выше, чем у населения в целом. Некоторые авторы предположили, что эти результаты могут указывать на адаптивный иммунный ответ на фоне синдрома системного воспалительного ответа, что, в свою очередь, может соответствовать повышенному риску прогрессирования заболевания. При рассмотрении других исторических эпидемий коронавируса аналогичные тенденции лимфопении и/или нейтрофилии также наблюдались как с SARS-CoV-1, так и с ближневосточным респираторным синдромом (MERS) [20].

Преэклампсия так же является примером распространенного осложнения, связанного с беременностью, которое может усугубляться или усугубляется при COVID-19. Клиническая картина становится более неясной, потому что эти два процесса имеют общие лабораторные отклонения. Таким образом, бывает трудно определить, связаны ли определенные отклонения от нормы в лабораторных исследованиях с инфекцией SARS-CoV-2 или преэклампсией, и это взаимодействие имеет потенциальные последствия для тактики лече-

ния. Например, тромбоцитопения и нарушения функции печени [18], которые являются диагностическими критериями преэклампсии с тяжелыми проявлениями, также связаны с ухудшением COVID-19.

Во время беременности иммунная система матери должна приспособиться к полуаллогенному плоду, сохраняя при этом реакцию на патогенное воздействие [22]. Это также известно как Th-поляризация (поляризация Т-хелпера 2). Однако ближе к концу третьего триместра беременности происходит переключение на иммунитет преимущественно Т-хелпера 1, и иммунная система матери становится провоспалительной, что приводит к последовательности событий, которые предшествуют родам (например, раскрытие шейки матки, схватки). Данные об иммунных ответах на SARS-CoV-2 у беременных женщин в настоящее время отсутствуют, а данные о предыдущих пандемиях выдвигают предположение, что беременность может увеличить риск заражения инфекцией и смерти по сравнению с небеременными пациентами [23]. Поскольку первый и третий триместры являются провоспалительными, что способствует имплантации и родам [12], беременные женщины, инфицированные SARS-CoV-2 в течение этих триместров, могут иметь более высокий риск острой реакции на вирус (цитокиновый шторм). Кроме того, роды сопровождаются высоким уровнем стресса и воспаления, а физиологические изменения, которые происходят в организме матери после рождения ребенка, могут привести к неблагоприятным исходам COVID-19 у матери в послеродовом периоде. Таковы клинические наблюдения в одном из исследований, когда беременным женщинам с легким течением заболевания при госпитализации для родоразрешения требовалась послеродовая госпитализация по поводу респираторных симптомов [24].

В существующей на данный момент литературе есть информация, что нейтрализующие антитела играют важную роль в иммунном ответе против COVID-19. Первичным антигеном, участвующим в опосредованной антителами нейтрализации, является S-белок SARS-CoV-2. В исследованиях было установлено, что титры IgM к специфическим белкам SARS-CoV-2 S в сыворотке крови достигают пика примерно через 14 дней после появления симптомов, а затем снижаются. И наоборот, титры иммуноглобулина (Ig) класса G достигают пика примерно через 21-28 дней и обычно сохраняются в течение нескольких недель после появления симптомов COVID-19 [25]. В данной ситуации полезно изучение рецептор-связывающего домена (RBD), который является структурным элементом S-белка и связывается с рецептором ангиотензин превращающего фермента (АПФ)-2 на клетках. RBD также является основной мишенью для нейтрализующих антител, а титры антител против RBD коррелируют с титрами нейтрализующих антител SARS-CoV-2. M.S.Suthar et al. установили, что нейтрализующие антитела могут быть обнаружены примерно

через 8 дней после появления симптомов у большинства людей, инфицированных SARS-CoV-2 [26].

В недавней предварительной публикации M.L.Sherer et al. [27] сообщили, что беременные с COVID-19 генерируют такой же уровень анти-S-белка IgG, но более низкий уровень анти-RBD IgG по сравнению с небеременными пациентами. У беременных с COVID-19 вероятность обнаружения нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 была ниже, чем у небеременных, что позволяет высказать предположение о низком качестве ответа антител против SARS-CoV-2 во время беременности.

Недавно N.Aghaеepour et al. [22] предложили точное время иммунологических процессов в периферической крови, которые произошли во время доношенной беременности, под названием «иммунные часы». Было обнаружено, что беременность индуцировала устойчивое и прогрессивное усиление эндогенной передачи сигналов STAT5ab во множестве субпопуляций Т-клеток, включая CD25+ FoxP3+ Treg-клетки, CD4+ и CD8+ Т-клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки. Иммунная система матери хорошо подготовлена к защите от проникновения чужеродных патогенов. Врожденные NK-клетки и моноциты сильнее реагируют на вирусы, в то время как подавляется количество Т- и В-клеток [22]. Кроме того, во время беременности верхние дыхательные пути имеют тенденцию расширяться из-за высокого уровня эстрогена и прогестерона, что в свою очередь делает беременную женщину восприимчивой к респираторным патогенам.

Осложнения беременности в виде самопроизвольных аборт, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития могут быть вызваны прямым воздействием вирусов на организм матери. Хотя текущие данные ограничены, мы не можем игнорировать потенциальный риск инфицирования беременных женщин и плода. Недавняя литература говорит о том, что тяжелое течение инфекции COVID-19 связано с цитокиновым штормом, который характеризуется повышенными концентрациями в плазме IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцируемого белка 10, и фактора некроза опухоли α (TNF- α), которые могут быть вызваны ADE (антителозависимое усиление инфекции) [29]. На основании информации о том, что беременные женщины в первом и третьем триместре находятся в провоспалительном состоянии иммунитета, цитокиновый шторм, вызванный SARS-CoV-2, может привести к более тяжелому воспалительному ответу у этих женщин. При этом возникновение воспаления у матери в результате вирусной инфекции во время беременности может повлиять на несколько аспектов развития мозга плода и привести к широкому спектру нейрональных дисфункций и поведенческих фенотипов, которые распознаются позже в постнатальном периоде [12].

Беременность может характеризоваться модулированным иммунитетом и повышенным уровнем гормо-

нов, что способствует активной переносимости полуаллогенного плода, о чём было сказано выше. В дыхательной системе во время беременности происходят адаптивные изменения, которые способны вызвать более серьезные нарушения в респираторной системе, такие как уменьшение дыхательных объемов, более высокое потребление кислорода и отек слизистой оболочки дыхательных путей. К тому же адаптивный иммунитет может сделать беременных более восприимчивыми к респираторным патогенам и тяжелой пневмонии [30]. В третьем триместре иммунный фенотип беременности характеризуется увеличением фагоцитов крови (нейтрофилов и моноцитов), подавлением периферического числа и функции естественных клеток-киллеров, уменьшением Т- и В-клеток и увеличением дендритных клеток, которые производят интерферон 1 типа (ИФН), который очень важен для вирусного ответа. Следовательно, беременность – это период, когда укрепляются врожденные иммунные барьеры и снижается адаптивный / воспалительный иммунитет [31]. Вирусы активируют врожденный иммунитет, что приводит к увеличению ИФН, который, в свою очередь, привлекает естественные клетки-киллеры и нейтрофилы, пытающиеся уничтожить инфицированные вирусом клетки. В частности, высвобождение вирусной РНК внутри клетки активирует толл-подобные рецепторы, которые индуцируют провоспалительные цитокины (такие как ИФН α и β). Они активируют эпителиальные клетки, способные привлекать естественные киллеры и нейтрофилы, которые вызывают лихорадку и выработку слизи, чтобы избавиться от вируса. При этом вирусные антигены поглощаются дендритными клетками, которые мигрируют в лимфатические узлы и инициируют приобретенные ответы резидентных CD4 и CD8 Т-клеток [32]. Следовательно, беременные женщины потенциально более восприимчивы к тяжелым вирусным инфекциям из-за перехода от клеточного иммунитета к гуморальному, со снижением клеточного иммунитета и повышением гуморального иммунитета во время беременности и послеродового периода.

Действительно, опубликованные статьи о вирусе гриппа А подтипа H1N1 или циркулирующих штаммах риновирусов у здоровых беременных женщин указывают на значительное снижение ответа на ИФН, что позволяет сделать предположение о существовании повышенной уязвимости к тяжелым исходам вирусной инфекции во время беременности [31]. Текущая пандемия, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), вызвала мировой кризис в области здравоохранения. По сравнению с другим известным коронавирусом – ближневосточным респираторным синдромом (MERS) и коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), SARS-CoV-2, хотя и вызывает более низкий уровень смертности, при этом остается высококонтагиозным [32]. Смертность от COVID-19 не высока, но основной про-

блемой является острый респираторный дистресс-синдром, часто требующий искусственной вентиляции легких из-за вирусной пневмонии [34]. Реакция человека на вирусную инфекцию SARS-CoV посредством ответа ИФН типа 1 подавляется во время беременности, поэтому вирусы быстро реплицируются и вызывают чрезмерные воспалительные реакции. Поскольку SARS-CoV-2 имеет 68% сходства генов со своим предшественником, логично предположить, что он ведет себя таким же образом. Тем более, несоответствие тяжести COVID-19 между различными географическими регионами подчеркивает важность антителозависимого усиления, которое, как было показано, отвечает не только за стойкое воспаление и лимфопению, но и за цитокиновый шторм, который может иметь пагубные последствия для хозяина [35]. Врожденные иммунные ответы против SARS-CoV-2 являются критическим фактором для исхода заболевания и зависят от распознавания ИФН типа 1 и передачи сигналов. Основные отношения вирус-хозяин, по-видимому, включают сниженный или подавленный ответ ИФН типа 1 во время начальной инфекции, репликацию вируса, вызывающую избыточное воспаление, приток активированных нейтрофилов и воспалительных моноцитов / макрофагов, активацию Th1 / Th17 и последующее обострение воспалительной реакции, а также плазменную выработку клетками антител, специфичных к SARS-CoV-2, для нейтрализации вируса. Лимфопения и цитокиновый шторм могут играть важную роль в патогенезе COVID-19. Увеличение провоспалительных цитокинов в начале цитокинового шторма приводит к вирусному сепсису и повреждению легких, вызванному воспалением. Притом некоторые исследования показали, что увеличение количества нейтрофилов и уменьшение количества лимфоцитов, по-видимому, связано с тяжестью заболевания и даже смертью [33]. Знания, полученные во время предыдущих вспышек коронавируса у человека, позволяют предположить, что беременные женщины и их плоды

будут особенно подвержены неблагоприятным исходам. Более того, беременные женщины могут быть более восприимчивы к COVID-19, поскольку они, как правило, более предрасположены к респираторным инфекциям. Кроме этого, исходя из понимания того, что беременные женщины в течение первого и третьего триместров находятся в провоспалительном состоянии, цитокиновый шторм, вызванный SARS-CoV-2, может вызвать более серьезные воспалительные состояния у этих женщин. Хочется добавить, что воспаление у матери в результате вирусной инфекции может повлиять на несколько аспектов развития мозга плода [35].

Таким образом, анализ современных исследований, касающийся клинико-иммунологических особенностей новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у беременных, позволил сделать заключение о недостаточной степени изученности данного вопроса. Практическая значимость данного обзора определяется в идентификации потенциальных терапевтических мишеней для профилактики заражения SARS-CoV-2 беременными, а также расширении возможностей его диагностирования. Из этого следует, что решающее значение для уменьшения обострения данного заболевания, а также связанной с ней смертности, имеет разработка эффективного метода для модуляции иммунного ответа.

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

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б., Филиппов О.С. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2020. Т.26, №2. С.6–17. doi: 10.17116/repro2020260216
2. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению // БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т.20, №1. С.6–20. doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20
3. Kwon J.Y., Romero R., Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications // Am. J. Reprod. Immunol. 2014. Vol.7. №5. P.387–390. doi:10.1111/aji.12243
4. Lokken E.M., Huebner E.M., Taylor G.G., Hendrickson S., Vanderhoeven J., Kachikis A., Coler B., Walker C.L., Sheng J.S., Al-Haddad B.J.S., McCartney S.A., Kretzer N.M., Resnick R., Barnhart N., Schulte V., Bergam B., Ma K.K., Albright C., Larios V., Kelley L., Larios V., Emhoff S., Rah J., Retzlaff K., Thomas C., Paek B.W., Hsu R.J., Erickson A., Chang A., Mitchell T., Hwang J.K., Erickson S., Delaney S., Archabald K., Kline C.R., LaCourse S.M., Adams Waldorf K.M. Washington State COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State // Am. J. Obstet. Gynecol. 2021. S0002-9378(21)00033-8. doi:10.1016/j.jog.2020.12.1221
5. Marx G.F., Murthy P.K., Orkin L.R. Static compliance before and after vaginal delivery // Br. J. Anaesth. 1970.

Vol.42. №12. P.1100–1104. doi: 10.1093/bja/42.12.1100

6. Bayliss D.A., Millhorn D.E. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system // *J. Appl. Physiol.* 1992. Vol.73, №2. P.393–404. doi: 10.1152/jappl.1992.73.2.393

7. Field S.K., Bell S.G., Cenaiko D.F., Whitelaw W.A. Relationship between inspiratory effort and breathlessness in pregnancy // *J. Appl. Physiol.* 1985. Vol.71, №5. P.1897–1902. doi: 10.1152/jappl.1991.71.5.1897

8. Bende M., Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy // *Laryngoscope.* 1999. Vol.109, №7 (Pt 1). P.1108–1110. doi: 10.1097/00005537-199907000-00018

9. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol.370, №23. P.2211–2218. doi: 10.1056/NEJMr1213566

10. Pieper P.G., Hoendermis E.S. Pregnancy in women with pulmonary hypertension // *Neth. Heart J.* 2011. Vol.19, №12. P.504–508. doi: 10.1007/s12471-011-0219-9

11. Hegewald M.J., Crapo R.O. Respiratory physiology in pregnancy // *Clin. Chest Med.* 2011. Vol.32, №1. P.1–13. doi: 10.1016/j.ccm.2010.11.001

12. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy // *Nat. Rev. Immunol.* 2017. Vol.17. №8. P.469–482. doi: 10.1038/nri.2017.64

13. Nelson D.M., Main E., Crafford W., Ahumada G.G. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension // *Obstet. Gynecol.* 1983. Vol.62, №3 (Suppl.). P.58s–63s.

14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* 2020. Vol.395, №10229. P.1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

15. Lam C.M., Wong S.F., Leung T.N., Chow K.M., Yu W.C., Wong T.Y., Lai S.T., Ho L.C. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome // *BJOG.* 2004. Vol.111, №8. P.771–774. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00199.x

16. Lapinsky S.E. Acute respiratory failure in pregnancy // *Obstet. Med.* 2015. Vol.8. №3. P.126–132. doi: 10.1177/1753495X15589223

17. Behzad S., Aghaghazvini L., Radmard A.R., Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview // *Clin. Imaging.* 2020. Vol.66. P.35–41. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013

18. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol.505. P.190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004

19. Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed // *Clin. Chem.* 2005. Vol.51. №5. P.825–829. doi: 10.1373/clinchem.2004.044883

20. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory // *Int. J. Lab. Hematol.* 2020. Vol.42, №1 (Suppl.). P.11–18. doi: 10.1111/ijlh.13229

21. Wei L., Gao X., Chen S., Zeng W., Wu J., Lin X., Zhang H., Mwamaka Sharifu L., Chen L., Feng L., Wang S. Clinical Characteristics and Outcomes of Childbearing-Age Women With COVID-19 in Wuhan: Retrospective, Single-Center Study // *J. Med. Internet Res.* 2020. Vol.22, №8. Article number: e19642. doi: 10.2196/19642

22. Aghaeepour N., Ganio E.A., McIlwain D., Tsai A.S., Tingle M., Van Gassen S., Gaudilliere D.K., Baca Q., McNeil L., Okada R., Ghaemi M.S., Furman D., Wong R.J., Winn V.D., Druzin M.L., El-Sayed Y.Y., Quaintance C., Gibbs R., Darmstadt G.L., Shaw G.M., Stevenson D.K., Tibshirani R., Nolan G.P., Lewis D.B., Angst M.S., Gaudilliere B. An immune clock of human pregnancy // *Sci. Immunol.* 2017. Vol.2, №15. Article number: eaan2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946

23. Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Macfarlane K., Cragan J.D., Williams J., Henderson Z. Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts // *Am. J. Public Health.* 2009. Vol.99, №2(Suppl.). P.248–254. doi: 10.2105/AJPH.2008.152900

24. Breslin N., Baptiste C., Miller R., Fuchs K., Goffman D., Gyamfi-Bannerman C., D'Alton M. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons // *Am. J. Obstet Gynecol. MFM.* 2020. Vol.2, №2. Article number: 100111. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100111

25. Wang Y., Zhang L., Sang L., Ye F., Ruan S., Zhong B., Song T., Alshukairi A.N., Chen R., Zhang Z., Gan M., Zhu A., Huang Y., Luo L., Mok C.K.P., Al Gethamy M.M., Tan H., Li Z., Huang X., Li F., Sun J., Zhang Y., Wen L., Li Y., Chen Z., Zhuang Z., Zhuo J., Chen C., Kuang L., Wang J., Lv H., Jiang Y., Li M., Lin Y., Deng Y., Tang L., Liang J., Huang J., Perlman S., Zhong N., Zhao J., Malik Peiris J.S., Li Y., Zhao J. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol.130. №10. P.5235–5244. doi: 10.1172/JCI138759

26. Suthar M.S., Zimmerman M.G., Kauffman R.C., Mantus G., Linderman S.L., Hudson W.H., Vanderheiden A., Nyhoff L., Davis C.W., Adekunle O., Affer M., Sherman M., Reynolds S., Verkerke H.P., Alter D.N., Guarner J., Bryksin J., Horwath M.C., Arthur C.M., Saakadze N., Smith G.H., Edupuganti S., Scherer E.M., Hellmeister K., Cheng A., Morales J.A., Neish A.S., Stowell S.R., Frank F., Ortlund E., Anderson E.J., Menachery V.D., Roupheal N., Mehta A.K., Stephens D.S., Ahmed R., Roback J.D., Wrammert J. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients

// Cell Rep. Med. 2020. Vol.1, №3. Article number: 100040. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100040

27. Sherer M.L., Lei J., Creisher P., Jang M., Reddy R., Voegtline K., Olson S., Littlefield K., Park H.-S., Ursin R.L., Ganesan A., Boyer T., Brown D.M., Walch S.N., Antar A.A.R., Manabe Y.C., Jones-Beatty K., Golden W.C., Satin A.J., Sheffield J.S., Pekosz A., Klein S.L., Burd I. Dysregulated immunity in SARS-CoV-2 infected pregnant women // medRxiv. Preprint. 2020. doi: 10.1101/2020.11.13.20231373

28. Racicot K., Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy // J. Clin. Invest. 2017. Vol.127, №5. P.1591–1599. doi: 10.1172/JCI87490

29. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C., Ng P.C., Lam P.W., Ho L.C., To W.W., Lai S.T., Yan W.W., Tan P.Y. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol.191, №1. P.292–297. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019

30. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol.395, №10223. P.497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

31. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? // Microbes Infect. 2020. Vol.22, №2. P.72–73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006

32. Wu C., Yang W., Wu X., Zhang T., Zhao Y., Ren W., Xia J. Clinical Manifestation and Laboratory Characteristics of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women // Virol. Sin. 2020. Vol.35, №3. P.305–310. doi: 10.1007/s12250-020-00227-0

33. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection // N. Engl. J. Med. 2014. Vol.370, №23. P.2211–2218. doi: 10.1056/NEJMr1213566

34. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic // Asian Pac. J. Allergy Immunol. 2020. Vol.38, №1. P.1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772

35. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M., Vecchiet J., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2020. Vol.2, №2. Article number: 100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Aznaurova Ya.B., Filippov O.S. COVID-19 and women's health (literature review). *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)* 2020; 26(2):6–17 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro2020260216>

2. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A., Rukavishnikov A.V., Merkulov V.A., Olefir Yu.V. An Outbreak of a New Infectious Disease COVID-19: β -coronaviruses as a Threat to Global Healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2020; 20(1):6–20 (in Russian). doi:10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20

3. Kwon J.Y., Romero R., Mor G. (2014) New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am. J. Reprod. Immunol* 71(5):387–390. doi:10.1111/aji.12243

4. Lokken E.M., Huebner E.M., Taylor G.G., Hendrickson S., Vanderhoeven J., Kachikis A., Coler B., Walker C.L., Sheng J.S., Al-Haddad B.J.S., McCartney S.A., Kretzer N.M., Resnick R., Barnhart N., Schulte V., Bergam B., Ma K.K., Albright C., Larios V., Kelley L., Larios V., Emhoff S., Rah J., Retzlaff K., Thomas C., Paek B.W., Hsu R.J., Erickson A., Chang A., Mitchell T., Hwang J.K., Erickson S., Delaney S., Archabald K., Kline C.R., LaCourse S.M., Adams Waldorf K.M.; Washington State COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; S0002-9378(21)00033-8. doi:10.1016/j.ajog.2020.12.1221

5. Marx G.F., Murthy P.K., Orkin L.R. Static compliance before and after vaginal delivery. *Br. J. Anaesth.* 1970; 42(12):1100–1104. doi: 10.1093/bja/42.12.1100

6. Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73(2):393–404. doi: 10.1152/jappl.1992.73.2.393

7. Field SK, Bell SG, Cenaiko DF, Whitelaw WA. Relationship between inspiratory effort and breathlessness in pregnancy. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71(5):1897–1902. doi: 10.1152/jappl.1991.71.5.1897

8. Bende M, Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy. *Laryngoscope* 1999; 109 (7 Pt 1):1108–1110. doi: 10.1097/00005537-199907000-00018

9. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(23):2211–2218. doi: 10.1056/NEJMr1213566

10. Pieper P.G., Hoendermis E.S. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Neth. Heart J.* 2011. 19(12):504–508. doi: 10.1007/s12471-011-0219-9

11. Hegewald M.J., Crapo R.O. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin. Chest Med.* 2011; 32(1):1–13. doi: 10.1016/j.ccm.2010.11.001
12. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17(8):469–482. doi: 10.1038/nri.2017.64
13. Nelson D.M., Main E., Crafford W., Ahumada G.G. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension. *Obstet. Gynecol.* 1983; 62(3 Suppl):58s–63s.
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
15. Lam C.M., Wong S.F., Leung T.N., Chow K.M., Yu W.C., Wong T.Y., Lai S.T., Ho L.C. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 2004; 111(8):771–774. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00199.x
16. Lapinsky S.E. Acute respiratory failure in pregnancy. *Obstet. Med.* 2015; 8(3):126–132. doi: 10.1177/1753495X15589223
17. Behzad S., Aghaghazvini L., Radmard A.R., Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin. Imaging.* 2020; 66:35–41. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013
18. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* 2020; 505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
19. Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin. Chem.* 2005; 51(5):825–829. doi: 10.1373/clinchem.2004.044883
20. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020; 42 (Suppl. 1):11–18. doi: 10.1111/ijlh.13229
21. Wei L., Gao X., Chen S., Zeng W., Wu J., Lin X., Zhang H., Mwamaka Sharifu L., Chen L., Feng L., Wang S. Clinical Characteristics and Outcomes of Childbearing-Age Women With COVID-19 in Wuhan: Retrospective, Single-Center Study. *J. Med. Internet Res.* 2020; 22(8):e19642. doi: 10.2196/19642
22. Aghaeepour N., Ganio E.A., McIlwain D., Tsai A.S., Tingle M., Van Gassen S., Gaudilliere D.K., Baca Q., McNeil L., Okada R., Ghaemi M.S., Furman D., Wong R.J., Winn V.D., Druzin M.L., El-Sayed Y.Y., Quaintance C., Gibbs R., Darmstadt G.L., Shaw G.M., Stevenson D.K., Tibshirani R., Nolan G.P., Lewis D.B., Angst M.S., Gaudilliere B. An immune clock of human pregnancy. *Sci. Immunol.* 2017; 2(15):eaan2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946
23. Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Macfarlane K., Cragan J.D., Williams J., Henderson Z. Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am. J. Public Health* 2009; 99 (Suppl 2):S248–254. doi: 10.2105/AJPH.2008.152900
24. Breslin N., Baptiste C., Miller R., Fuchs K., Goffman D., Gyamfi-Bannerman C., D'Alton M. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2020; 2(2):100111. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100111
25. Wang Y., Zhang L., Sang L., Ye F., Ruan S., Zhong B., Song T., Alshukairi A.N., Chen R., Zhang Z., Gan M., Zhu A., Huang Y., Luo L., Mok C.K.P., Al Gethamy M.M., Tan H., Li Z., Huang X., Li F., Sun J., Zhang Y., Wen L., Li Y., Chen Z., Zhuang Z., Zhuo J., Chen C., Kuang L., Wang J., Lv H., Jiang Y., Li M., Lin Y., Deng Y., Tang L., Liang J., Huang J., Perlman S., Zhong N., Zhao J., Malik Peiris J.S., Li Y., Zhao J. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(10):5235–5244. doi: 10.1172/JCI138759
26. Suthar M.S., Zimmerman M.G., Kauffman R.C., Mantus G., Linderman S.L., Hudson W.H., Vanderheiden A., Nyhoff L., Davis C.W., Adekunle O., Affer M., Sherman M., Reynolds S., Verkerke H.P., Alter D.N., Guarner J., Bryksin J., Horwath M.C., Arthur C.M., Saakadze N., Smith G.H., Edupuganti S., Scherer E.M., Hellmeister K., Cheng A., Morales J.A., Neish A.S., Stowell S.R., Frank F., Ortlund E., Anderson E.J., Menachery V.D., Rouphael N., Mehta A.K., Stephens D.S., Ahmed R., Roback J.D., Wrammert J. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep. Med.* 2020; 1(3):100040. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100040
27. Sherer M.L., Lei J., Creisher P., Jang M., Reddy R., Voegtline K., Olson S., Littlefield K., Park H.-S., Ursin R.L., Ganesan A., Boyer T., Brown D.M., Walch S.N., Antar A.A.R., Manabe Y.C., Jones-Beatty K., Golden W.C., Satin A.J., Sheffield J.S., Pekosz A., Klein S.L., Burd I. Dysregulated immunity in SARS-CoV-2 infected pregnant women. *medRxiv. Preprint.* 2020. doi: 10.1101/2020.11.13.20231373
28. Racicot K., Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(5):1591–1599. doi: 10.1172/JCI87490
29. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C., Ng P.C., Lam P.W., Ho L.C., To W.W., Lai S.T., Yan W.W., Tan P.Y. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191(1):292–297. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019
30. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

31. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020; 22(2):72–73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006
32. Wu C., Yang W., Wu X., Zhang T., Zhao Y., Ren W., Xia J. Clinical Manifestation and Laboratory Characteristics of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *Virol. Sin.* 2020; 35(3):305–310. doi: 10.1007/s12250-020-00227-0
33. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(23):2211–2218. doi: 10.1056/NEJMra1213566
34. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020; 38(1):1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772
35. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M., Vecchiet J., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2020; 2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107

Информация об авторах:

Карен Саргисович Лязгиан, аспирант, 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: lyazgiyankaren@mail.ru

Author information:

Karen S. Lyazgiyan, Postgraduate Student, 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: lyazgiyankaren@mail.ru

Поступила 30.04.2021
Принята к печати 21.05.2021

Received April 30, 2021
Accepted May 21, 2021

УДК 578.834.1"COVID-19":616.24-053.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114

COVID-19 В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Г.П.Евсеева, Р.С.Телепнева, Е.В.Книжникова, С.В.Супрун, С.В.Пичугина, Е.И.Яковлев, О.И.Галаянт,
В.К.Козлов, 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. Глобальное распространение во всем мире коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 определяет необходимость изучения клинических особенностей, осложнений, внелегочных проявлений и долгосрочных последствий перенесенной инфекции у детей. В то время как описано много исследований у взрослых пациентов, имеются ограниченные данные с анализом клинического течения заболевания у педиатрических пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. **Цель.** Обзор литературы, содержащей зарегистрированные в настоящее время случаи инфекции SARS-CoV-2 у детей для представления современного состояния вопроса, понимания направления исследований и нерешенных проблем. **Материалы и методы.** Осуществлен анализ публикаций, содержащих данные исследований случаев заболевания SARS-CoV-2 у детей. **Результаты.** Исследователи из разных стран сходятся во мнении, что дети менее восприимчивы к COVID-19. Это может создать опасную ситуацию, которая может привести к ослаблению внимания к детям. Хотя клинические проявления у них, в основном, представлены легкими или умеренными симптомами, тем не менее, у детей встречаются и тяжелые случаи заболевания, которые могут привести к смерти. **Заключение.** Сложность и вариабельность проявлений COVID-19 подтверждают гипотезу о том, что необходимы дальнейшие исследования долгосрочных и хронических симптомов COVID-19 у детей. Неспособность понять основные биологические механизмы, вызывающие эти сохраняющиеся симптомы, увеличивает упущенные возможности выявления пациентов из группы риска хронизации, с целью предотвращения таких состояний и поиска подходов реабилитации детей, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: дети, COVID-19.

COVID-19 IN PEDIATRIC POPULATION

G.P.Evseeva, R.S.Telepneva, E.V.Knizhnikova, S.V.Suprun, S.V.Pichugina, E.I.Yakovlev, O.I.Galyant,
V.K.Kozlov, 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*

SUMMARY. Introduction. The global spread of SARS-CoV-2 coronavirus infection worldwide determines the need to study the clinical features, complications, extrapulmonary manifestations and long-term consequences of the infection in children. While many studies have been described in adult patients, there are limited data analyzing the clinical course of the disease in pediatric patients infected with SARS-CoV-2. **Aim.** Review of the literature containing currently reported cases of SARS-CoV-2 infection in children to present the state of the art, understand the direction of research and unresolved issues. **Materials and methods.** An analysis of publications containing data from studies of SARS-CoV-2 cases in children was carried out. **Results.** Researchers from different countries agree that children are less susceptible to COVID-19. This can create a dangerous situation, which can lead to a weakening of attention to children. Although their clinical

Контактная информация

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, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: evseeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc (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, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: evseeva@yandex.ru

Для цитирования:

Евсеева Г.П., Телепнева Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Галаянт О.И., Козлов В.К., Лебедько О.А. COVID-19 в педиатрической популяции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114

For citation:

Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Galyant O.I., Kozlov V.K., Lebed'ko O.A. COVID-19 in pediatric population. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):100–114 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114

manifestations are mainly mild to moderate symptoms, nevertheless, severe cases of the disease occur in children, which can lead to death. **Conclusion.** The complexity and variability of COVID-19 manifestations support the hypothesis that further research is needed on the long-term and chronic symptoms of COVID-19 in children. Failure to understand the underlying biological mechanisms behind these persistent symptoms increases missed opportunities to identify patients at risk of chronicity in order to prevent such conditions and seek rehabilitation approaches for children with COVID-19.

Key words: children, COVID-19.

Уже более года прошло с того времени, когда в декабре 2019 года в городе Ухань провинции Хубэй Китая выявили серию случаев пневмонии неизвестной этиологии. Заболевание характеризовалось лихорадкой, тяжелым респираторным дистресс-синдромом, лимфопенией и неэффективностью антибиотикотерапии [1–3]. Было установлено, что заболевание вызвано новым одноцепочечным РНК-вирусом (ss-RNA, 29903 bp), относящимся к группе коронавирусов (CoV) и уже 11 февраля 2020 года ВОЗ объявила название для нового коронавирусного заболевания: COVID-19, а 11 марта 2020 года – о пандемии инфекции COVID-19 [4, 5].

Хотя заболевание вызвало значительные человеческие и финансовые потери, все исследователи сообщали, что регистрируемые случаи заболевания были в основном среди взрослых. Так, в обзоре с участием 72314 пациентов с COVID-19, о котором сообщил Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний, моложе 10 лет было менее 1% пациентов [6].

Сведения о распространенности COVID-19 у детей отличаются значительной вариабельностью. Ретроспективное исследование эпидемиологических характеристик и динамики передачи детского COVID-19 2135 педиатрических пациентов с COVID-19, зарегистрированных в Китайском центре по контролю и профилактике заболеваний с 16 января по 8 февраля 2020 года выявило 728 (34,1%) лабораторно подтвержденных случаев заболевания и 1407 (65,9%) подозрительных случаев. Статистически значимых различий по полу не выявлено: из 1208 больных мальчики составили 56,6%. Были обследованы дети от 1 дня до 18 лет, средний возраст всех детей с COVID-19 составил 7 лет (межквартильный диапазон: 2-13 лет). Дети до 1 года составляли 15% педиатрических случаев COVID-19. Это свидетельствует о том, что дети всех возрастов восприимчивы к COVID-19 [7].

Анализ 149760 лабораторно подтвержденных случаев заболевания COVID-19 в США, проведенный в период с 12 февраля по 2 апреля 2020 года выявил, что дети в возрасте до 18 лет составили 1,7%, их средний возраст – 11 лет (диапазон 0-17 лет). Почти треть зарегистрированных педиатрических случаев (32%) приходилась на детей в возрасте 15-17 лет, чуть меньше болели дети в возрасте 10-14 лет (27%). Дети младшего возраста составили 15% случаев [8]. Текущие данные в Канаде свидетельствуют о том, что только около 5% пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 были детьми, и лишь немногие нуждались в госпитализации [9].

Заболевание у новорожденных детей наблюдается

крайне редко, при этом внутриутробной передачи инфекции не доказано [10].

В Российской Федерации дети составляют 6-7% зарегистрированных случаев COVID-19 [11].

Клинические особенности COVID-19 у детей

Дети болеют с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения заболевания. Так, в исследовании, включающем 2135 заболевших детей в Китае сообщается, что более чем в 90% случаев инфекция COVID-19 протекала бессимптомно (13% вирусологически подтвержденных случаев), в легкой или умеренной форме (более 77% случаев) [7]. Эти результаты в значительной степени согласуются с отчетом о 1,8% педиатрических пациентах COVID-19 в Китае, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и сообщениями других исследователей о том, что среди молодых пациентов COVID-19 часто имеет место легкое течение [8, 12–15]. Тем не менее, описано «бессимптомное» носительство вируса у 10-летнего мальчика, когда только тщательный опрос пациента позволил выявить слабую симптоматику в виде небольшой миалгии и слабости, а при компьютерной томографии была обнаружена инфильтрация в легких [16].

Тяжелое течение заболевания переносили менее 5% детей, пораженных SARS-CoV-2. Доля тяжелых и критических случаев инфекции COVID-19 среди детей согласно этому исследованию распределилась следующим образом: для возрастной группы <1 года – 10,6%, от 1 года до 5 лет – 7,3%, от 6 до 10 лет – 4,2%, 11-15 лет – 4,1% и старше 16 лет – 3%. То есть дети раннего возраста, особенно младенцы 1–2 года жизни, были более уязвимы к инфекции COVID-19 [7]. По данным S.Bialek et al. в США число госпитализированных детей с COVID-19 составило 5,7%, в том числе 0,58% лечились в отделении интенсивной терапии [8]. В Испании были госпитализированы 25 (60%) из 41 ребенка с подтвержденным диагнозом COVID-19 (60%), из них 9,7% нуждались в респираторной поддержке и поступили в отделение интенсивной терапии [17].

Доступные данные позволяют предположить, что у детей инфекция COVID-19 протекает с большим поражением верхних дыхательных путей (в том числе носоглоточной области), а не нижних дыхательных путей [7]. Инкубационный период заболевания составляет от 2 до 14 сут., в среднем 5–7 сут., во время которого может произойти заражение окружающих; кроме того, может быть достаточно длительное выделение вируса после полного разрешения симптомов – в течение 7-17

дней. Лейкоциты и лимфоциты периферической крови существенно не снижаются (в норме или несколько ниже) в этой фазе. Затем вирусы распространяются по кровотоку в легкие, желудочно-кишечный тракт, сердце и другие органы, предположительно концентрируясь в тканях, экспрессирующих ACE2, рецептор SARS-CoV-2. Эта фаза наступает примерно через 7-14 дней после появления симптомов, когда вирус начинает вторую атаку, что также является основной причиной обострения симптомов. В это время легочные поражения усиливаются, а компьютерная томография грудной клетки показывает изменения, соответствующие COVID-19. На этом этапе болезни в крови может определяться лимфопения, касающаяся как Т-, так и В-лимфоцитов. В периферической крови повышаются воспалительные факторы [18, 19].

73% пациентов имели классические симптомы COVID-19. Наиболее частыми симптомами у детей, по данным авторов, являются лихорадка (56%), кашель (54%). Другие симптомы включали боль в горле (24%), головную боль (28%), миалгию (23%), одышку (13%), причем они встречались реже, чем у взрослых. У некоторых больных заболевание протекало с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, такими как тошнота, рвота, боль в животе и диарея. Патогномоничный для COVID-19 у взрослых симптом гипосмии/аносмии и/или дисгевзии отмечается и у детей, однако активных жалоб они, в силу возраста, не предъявляют. Выздоровление обычно наступает в течение 1-2 недель [8, 12, 15].

В 38,7% случаев заболевание протекало с умеренными проявлениями: пневмонией, лихорадкой и кашлем (в основном сухой кашель, за которым следует продуктивный). Некоторые случаи могли не иметь клинических признаков и симптомов, но компьютерная томография грудной клетки выявляла субклинические поражения легких [7, 8].

Тяжесть клинического течения новой COVID-19 определялась на основании клинических особенностей, лабораторных исследований и рентгенографии грудной клетки:

- Бессимптомная инфекция: без каких-либо клинических симптомов и признаков, а результаты визуализации грудной клетки нормальные, тогда как результат теста на РНК вируса был положительный.

- Легкая: симптомы острой инфекции верхних дыхательных путей, включая лихорадку, слабость, миалгию, кашель, боль в горле, насморк и чихание при отсутствии аускультативных нарушений. В некоторых случаях лихорадка может отсутствовать или проявляться только пищеварительными симптомами, такими как тошнота, рвота, боль в животе и диарея.

- Средней тяжести: с лихорадкой и кашлем, пневмонией, в легких выслушивается сухие и/или влажные хрипы. Некоторые случаи могут не иметь клинических признаков и симптомов, но компьютерная томография грудной клетки показывает поражения легких, которые

являются субклиническими.

- Тяжелая: ранние респираторные симптомы, такие как лихорадка и кашель, могут сопровождаться желудочно-кишечными симптомами, такими как диарея. Болезнь обычно прогрессирует через 1 неделю, и одышка возникает с центральным цианозом. Сатурация кислорода составляет 92% при других проявлениях гипоксии.

- Критическая: дети могут быстро прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома или дыхательной недостаточности, а также могут иметь шок, энцефалопатию, повреждение миокарда или сердечную недостаточность, нарушение свертываемости крови и острое повреждение почек. Дисфункция органов может быть опасной для жизни [7, 15, 20].

По данным авторов, среди 345 педиатрических случаев с информацией о сопутствующих заболеваниях 28 из 37 (77%) госпитализированных пациентов, включая шестерых больных, поступивших в отделение интенсивной терапии, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний. Среди 258 пациентов, которые не были госпитализированы, 30 (12%) имели сопутствующие заболевания. Наиболее распространенными были хронические заболевания легких (включая астму), сердечно-сосудистые заболевания и иммуносупрессия. Среди детей, включенных в этот анализ, было зарегистрировано три случая смерти [8].

L.C.Bailey et al. [21] сообщили, что когортное исследование электронных медицинских карт 135794 детей, прошедших тестирование на SARS-CoV-2, выявило инфицированность вирусом в 4% случаев. Из них показано, что за исключением злокачественных новообразований, испытываемые пациенты реже страдали всеми видами хронических заболеваний. Однако некоторые группы детей были связаны с повышенной частотой положительных результатов тестирования: дети со злокачественными заболеваниями (SR, 1,54 [95% ДИ, 1,19-1,93]), сердечными нарушениями (SR, 1,18 [95% ДИ, 1,05-1,32]), эндокринологическими нарушениями (SR, 1,52 [95% ДИ, 1,31-1,75]), желудочно-кишечными расстройствами (SR, 2,00 [95% ДИ, 1,04-1,38]), генетическими (SR, 1,19 [95% ДИ, 1,00-1,40]) и гематологическими заболеваниями (SR, 1,26 [95% ДИ, 1,06-1,47]), расстройствами опорно-двигательного аппарата (SR, 1,18 [95% ДИ, 1,07-1,30]), психическими (SR, 1,20 [95% ДИ, 1,10-1,30]) и метаболическими расстройствами (SR, 1,42 [95% ДИ, 1,24-1,61]). Респираторные заболевания не были значимо связаны с повышением положительных результатов теста (SR, 0,78 [95% ДИ, 0,73-0,84]), как и астма, которая имела значительную отрицательную ассоциацию (SR, 0,86 [95% ДИ, 0,80-0,91]). Диагноз сахарного диабета 2 типа был связан с более высокой вероятностью выявления вируса (SR, 2,67 [95% ДИ, 2,46-2,90]) и риском положительных результатов теста (4,10 [95% ДИ, 2,87-5,55]). То же самое исследователи обнаружили и при диагностике сахарного диабета 1

типа: SR 2,20 (95% ДИ 2,05-2,35) для тестирования и SR 3,67 (95% ДИ 2,76-4,71) для положительных результатов теста.

У детей, получавших бронходилататоры или системные кортикостероиды, наблюдались признаки снижения показателей положительности теста на SARS-CoV-2, в отличие от детей, принимавших иммуномодуляторы, которые имели повышенную вероятность тестирования (SR 1,15 [95% ДИ, 1,08-1,23]) и положительных результатов теста (SR 2,37 [95% ДИ, 1,89-2,90]).

Осложнения COVID-19 у детей

У 30% детей развились постковидные осложнения, которые включали острый респираторный дистресс-синдром, аритмию, шок, острое повреждение почек, острое повреждение сердца, дисфункцию печени и вторичную инфекцию [2, 22].

Через 2 месяца после начала пандемии начали появляться сообщения из Великобритании, США, Италии и других стран о том, что через 2-6 недель после заражения SARS-CoV-2 у детей может развиваться тяжелый воспалительный синдром, который имеет черты атипичной болезни Kawasaki или синдрома токсического шока [23].

Этот синдром был назван мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C) и клинически проявлялся следующим образом: на фоне текущей или недавно прошедшей инфекции SARS-CoV-2 у пациентов моложе 21 года наблюдались лихорадка, лабораторные признаки воспаления и клинически тяжелое мультисистемное (два или более вовлеченных органа) течение заболевания, требующее госпитализации [24]. Дети поступали с высокой температурой (до 40°C), различными высыпаниями, отеками, конъюнктивитом, болями в конечностях, тяжелыми желудочно-кишечными симптомами. Тяжелая MIS-C включает в себя шок и сердечно-сосудистый коллапс, причем от 60 до 80% пациентов нуждаются в интенсивной терапии не менее восьми дней [25]. У взрослых это заболевание встречается крайне редко, чаще всего это состояние развивается у детей 4-5 лет, через несколько месяцев после перенесенного даже в легкой форме заболевания [24].

Патогенез MIS-C неизвестен, но задержка в 2-6 недель от начала заболевания инфекции SARS-CoV-2 предполагает связь со значительной дисфункцией врожденного иммунитета, и у некоторых детей SARS-CoV-2, по-видимому, запускает дисрегулируемый гиперинфляторный патофизиологический процесс [15]. Иммунологические изменения при MIS-C похожи на профиль, описанный в тяжелых случаях COVID-19 у взрослых и наводят на мысль о цитокиновом шторме, когда в периферической крови наблюдается накопление «патогенных» Т-клеток, синтезирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, который, активируя CD14+CD16+ «воспалительные» моноциты, индуцирует продукцию IL-1 β , IL-

6 и других биомаркеров воспаления, обуславливающих MIS-C [26, 27]. Подавляющее большинство этих пациентов были выписаны домой через 2-3 недели, некоторые из них с коронарной вазодилатацией / аневризмой. [23, 26, 28].

Помимо этого, у детей, перенесших MIS-C, клиницисты отмечают повышенную частоту проявлений со стороны ЛОР-органов, таких как дисфония, дисфагия и аносмия/гипосмия, сохраняющаяся более 6 недель, требующих проведения отоларингологического скрининга [29].

Существует большая озабоченность развития другого осложнения заболевания: у выживших после ковидной пневмонии может развиваться долгосрочное осложнение в виде фиброзирующего интерстициального заболевания легких [30–32]. Даже если долгосрочный риск невелик, однако учитывая миллионы инфицированных пациентов во всем мире, частота развития легочного фиброза может быть значимой [33].

Довольно распространенным осложнением COVID-19 является острое почечное повреждение, которое развивалось в течение 7-14 дней после госпитализации. Авторы отмечают, что поражение почек часто встречается при этой инфекции, и острое почечное повреждение является независимым предиктором смертности [34]. Помимо этого у пациентов отмечены случаи развития «COVID-19-ассоциированного нефрита», который проявляется низкой концентрацией антитромбина III, тяжелой гипоальбуминемией (концентрация сывороточного альбумина снижается в 2 раза) и изменениями в анализах мочи: эритроцитурией, альбуминурией, лейкоцитурией [35].

Влияние этой инфекции на детей с хроническим заболеванием почек не изучены [34], хотя описан рецидив нефротического синдрома у мальчика с COVID-19 [36].

Внелегочные проявления COVID-19 у детей

COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию. Помимо опасных для жизни легочных осложнений SARS-CoV-2, увеличивается поток информации о внелегочных органоспецифических проявлениях COVID-19, когда вирус SARS-CoV-2 поражает ряд жизненно важных органов (легкие, сердце, мозг, почки, кишечник, печень) и в настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание [37].

Гистопатологические данные свидетельствуют о присутствии вирусных частиц не только в верхних дыхательных путях, но и в почках, миокарде, нервной системе, желудочно-кишечном тракте, где широко представлены рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 [35, 38, 39].

Имеются данные, что ковидная вирусная инфекция, при отсутствии респираторных симптомов, может вызывать клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся учащенным сердцебиением или болью в груди [40]. В исследова-

нии V.O.Puntmann et al. представлены данные о 100 пациентах (67 из которых не были госпитализированы), проходивших МРТ сердца после COVID-19, у которых в 78% случаях было обнаружено «поражение сердца» и у 60 пациентов (60%) продолжающееся воспаление миокарда [41].

Перенесенный COVID-19 (даже легкого течения) ассоциируется с высоким риском отсроченного поражения сердечно-сосудистой системы у детей [42]. Результаты указывают на необходимость постоянного изучения долгосрочных сердечно-сосудистых последствий COVID-19.

Как отмечают исследователи, помимо непосредственного повреждения вирусными частицами, COVID-19 может индуцировать воспаление и увеличивать свертываемость крови. C.Diorio et al. обнаружили у 38% детей с инфекцией SARS-CoV-2, даже если у детей были минимальные или отсутствовали симптомы COVID-19, признаки активации комплемента – повышенные уровни sC5b9 – биомаркера, связанного с повреждением кровеносных сосудов, что соответствует клинико-диагностическим критериям тромботической микроангиопатии – синдром, который включает свертывание крови в мелких кровеносных сосудах и был идентифицирован как потенциальная причина тяжелых проявлений COVID-19 у взрослых. Исследователи предупреждают, что SARS-CoV-2 может повредить кровеносные сосуды у детей, приводя к проблемам во взрослой жизни и риску для долгосрочного здоровья, включая гипертонию, легочную гипертензию, инсульт и хроническую болезнь почек [15].

В условиях нынешней пандемии COVID-19 почки являются одной из наиболее распространенных мишеней SARS-CoV-2. Было обнаружено, что РНК рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 в избытке присутствует в почечной ткани. Это облегчает ассоциированное с SARS-CoV-2 повреждение почек, особенно клубочковых клеток, что ведет к клиническим проявлениям повреждения почек у пациентов с COVID-19 даже с незначительными проявлениями заболевания [38]. Гломерулярные изменения и нефритоподобная гистология были описаны в посмертных образцах пациентов с COVID-19 [39].

Медицинские эксперты предполагают, что COVID-19 может представлять особые проблемы для мужчин, так как яички содержат большое количество рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 [43].

У пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, часто (у 12-61%) отмечались различные пищеварительные симптомы [44]. Согласно результатам метаанализа, проведенного R.Mao et al., вызванные инфекцией нарушения функции желудочно-кишечного тракта включают анорексию (21%), тошноту и/или рвоту (7%), диарею (9%) и боли в животе (3%). Авторы отмечают, что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта связаны лишь с более продолжительным течением заболевания, но не со смертностью [45,

46].

Итальянские медики заявили о еще одной опасности коронавируса. В частности, было впервые зафиксировано и описано воспалительное заболевание щитовидной железы у 18-летней пациентки. Причем оно было диагностировано уже после выздоровления от коронавируса и возникло уже после того, как девушка переболела, а тест на COVID-19 показал отрицательный результат. Из-за хронологической ассоциации с SARS-CoV-2 клиницисты посчитали его ответственным за развитие подострого тиреоидита [47].

Пациенты с ранее существовавшими эндокринными нарушениями предрасположены к более серьезным проявлениям COVID-19. До настоящего времени не вполне понятно, какие остаточные явления ожидают перенесших в той или иной форме данный воспалительный процесс, в том числе как скажется на состоянии щитовидной железы, надпочечников и гипоталамуса и сама инфекция, и те методы терапии, которые предпринимались для лечения больных; однако по опыту наблюдения за больными с SARS MERS можно ожидать остаточные функциональные и морфологические повреждения эндокринной системы [48].

В последнее время появляется все больше сообщений о неврологических проявлениях, вызванных COVID-19. У госпитализированных пациентов отмечается ряд легких неспецифических неврологических симптомов, в т.ч. головная боль (8-42%), головокружение (12%), миалгия и / или усталость (11-44%), анорексия (40%), anosmia (5%) и ageusia (5%) [49].

Дерматологические проявления COVID-19 были впервые зарегистрированы в Италии у 20% больных. У приблизительно 44% пациентов кожные изменения проявлялись в начале заболевания, в то время как у остальных больных они появлялись в разгаре болезни. Кожные проявления включали эритематозную сыпь, крапивницу и везикулы, схожие с сыпью при ветряной оспе. Проявления, которые часто встречаются у детей, но еще не зарегистрированы у взрослых: «пальцы COVID» при отсутствии других симптомов заболевания (пальцы или фаланги с признаками кожного васкулита, болезненные, как при обморожении) [50]. Встречались упоминания о макулопапулезной сыпи, а также о везикулярных, ливедоидных и/или некротических поражениях. Большинство кожных проявлений COVID-19 проходят самостоятельно [51].

Долгосрочные последствия COVID-19 (Long-COVID)

В начале пандемии предполагалось, что COVID-19 это острое краткосрочное заболевание. Однако, разной степени тяжести острая инфекция – это не единственный исход COVID-19. Многие авторы сообщают о длительных стойких симптомах среди выживших после COVID-19, включая лиц с легким течением заболевания. Эти постоянные симптомы создают новые про-

блемы, как для пациентов, так и для медицинских работников [14, 52].

Официального названия этого состояния пока нет. Определяют его как «пост-КОВИД-19 синдром», пост-острый COVID-19-синдром, длительный (long) COVID. В общих чертах, пациентов с синдромом Post-COVID-19 можно разделить на «острых» – тех, у кого могут быть серьезные последствия, такие как тромбозомболические осложнения, и «хронических» – с неспецифической клинической картиной, часто с преобладанием утомляемости и одышки [53].

Считается, что вероятность развития долгосрочных последствий COVID-19 не связана с тяжестью острой инфекции. Симптомы могут быть единичными, множественными, постоянными, преходящими и могут меняться по своей природе с течением времени.

В исследовании A.Dennis et al. многие из пациентов с COVID-19 не нуждающихся госпитализации (n=201), тем не менее, жаловались на постоянные симптомы через несколько недель после заражения и даже через 3 месяца после их появления. Наиболее частыми симптомами были усталость (98%), мышечные боли (88%), одышка (87%) и головные боли (83%). Продолжающиеся кардиореспираторные (92%) и желудочно-кишечные (73%) симптомы – у 42% пациентов было 10 или более симптомов. Имелись признаки легкой органной недостаточности в сердце (32%), легких (33%), почках (12%), печени (10%), поджелудочной железе (17%) и селезенке (6%). Наблюдались однократные (66%) и мультиорганные (25%) нарушения, которые были достоверно связаны с риском предшествующей госпитализации COVID-19. Исследователи отмечают, что почти 70% молодых людей без сопутствующих заболеваний имели нарушения в одном или нескольких органах через четыре месяца после первых симптомов инфекции SARS-CoV-2 [54].

Из анализа жалоб 112 госпитализированных и 2001 негоспитализированных пациентов (подтвержденный COVID-19, n=345; основанный на симптомах COVID-19, n=882; и подозреваемый COVID-19, n=774) выявлено, что наиболее распространенными симптомами во время инфекции и при последующем наблюдении были усталость (95 и 87%, соответственно) и одышка (90-71%, соответственно). Другие часто регистрируемые симптомы включали кашель, артралгию, боль в груди, когнитивные нарушения, депрессию, миалгию, головную боль, лихорадку и учащенное сердцебиение, вегетативную дисрегуляцию, проявляющуюся в виде синдрома постуральной ортостатической тахикардии, аномальной терморегуляции, кишечных нарушений и кожных проявлений [55].

В зависимости от продолжительности симптомов различают: острую инфекцию COVID-19, когда признаки и симптомы COVID-19 наблюдаются в течение четырех недель от начала заболевания; продолжающийся симптоматический COVID-19 – когда признаки и симптомы COVID-19 присутствуют от 4 недель и до

12 недель. Пост-ковидный синдром определяется, когда признаки и симптомы, развившиеся во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, присутствуют в течение более 12 недель и не могут быть отнесены к альтернативным диагнозам [56].

Интересно, что COVID-19 также, по-видимому, влияет на центральную нервную систему с потенциально долгосрочными последствиями, обусловленными самим вирусом или воспалением, которое он вызывает, могут включать снижение внимания, концентрации и памяти, а также дисфункцию периферических нервов конечностей, пальцев рук и ног. Продолжающиеся нарушения могут включать проблемы с кратковременной памятью и сложности с обучением и исполнительными функциями. Это может привести к таким проблемам, как трудности в работе или при выполнении повседневных задач [56].

Пост-КОВИД-синдром имеет сходство с пост-инфекционными синдромами, следовавшими за вспышками других инфекционных заболеваний, которые ведут к иммунной активации и проявляются дисрегуляцией вегетативной нервной системы и нарушением иммунных параметров. Инфекция вызывает изменения, связанные с «клеточными реакциями на стресс», которые включают изменения в белках, участвующих в трансляции, метаболизме митохондрий, ремоделировании цитоскелета, старении клеток и апоптозе. В соответствии с этими изменениями, инфицирование CD4+ Т-клеток *ex vivo* приводило к снижению жизнеспособности клеток на 10%. Как долго эти изменения в функции Т-клеток сохраняются и оказывают ли они длительное воздействие на адаптивный иммунитет, еще предстоит определить. Это новое исследование имеет огромное значение, которое может поменять представления о новых возможностях в лечении заболевания, и даже о долгосрочных последствиях для здоровья «выздоровевших» пациентов с COVID-19. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять патогенез этих постинфекционных состояний, и long-COVID предлагает уникальную возможность провести такие исследования у большего числа людей, инфицированных одним и тем же вирусом в течение ограниченного периода времени [57].

Дети могут испытывать такие же длительные симптомы COVID, как и взрослые. Так, J.F.Ludvigsson [58] описал случаи длительного COVID у педиатрических больных. Пятеро шведских детей с длительным заболеванием имели средний возраст 12 лет (диапазон 9-15 лет), четверо были девочками. Только у одного ребенка были сопутствующие заболевания до развития COVID-19, и это была 12-летняя девочка с астмой, аллергией и легким расстройством аутистического спектра. Ни один из них не был госпитализирован по поводу заболевания, но один ребенок был позже госпитализирован с периферическим миокардитом. Наиболее частыми симптомами через 2 месяца после начала COVID-19 у всех пятерых детей были утомляемость, одышка, учащенное сердце-

биение или боль в груди. Каждый ребенок сообщил о стойком нарушении запаха и вкуса, плохом аппетите, хроническом кашле и онемении различной локализации. Кроме того, четверо из пяти детей жаловались на головные боли, трудности с концентрацией внимания, мышечную слабость, головокружение и боль в горле. Родители сообщили, что трое из детей испытали боль в животе, потерю памяти, депрессию, кожную сыпь и боли в мышцах. Менее распространенными симптомами, которые испытывали двое детей, были перемежающийся жар, нарушения сна, боли в суставах, диарея, рвота. Родители заявили, что двое из детей прошли кардиологическое обследование, а двое посещали или должны были посещать психолога. Некоторым из них стало лучше через 6-8 месяцев, но все они по-прежнему страдали от усталости, и никто не смог учиться в школе в течение полного дня.

Имеется сообщение из Италии, где с марта по ноябрь 2020 года было зарегистрировано 129 детей с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 (средний возраст $11 \pm 4,4$ года, 48,1% девочек). Впоследствии у трех развился мультисистемный воспалительный синдром (2,3%) и у двух – миокардит (1,6%). 41,8% детей полностью выздоровели. Но через 120 и более дней после постановки диагноза 58,2% детей предъявляли жалобы, при этом в 52,7% случаев дети жаловались на хотя бы один симптом, 35,7% отмечали 1 или 2 симптома, 22,5% имели 3 или более симптомов. Наиболее частыми жалобами у переболевших детей были усталость, боль в мышцах и суставах, головная боль, бессонница, проблемы с дыханием и учащенное сердцебиение, что также описано у взрослых. У 42,6% детей эти симптомы мешали повседневной деятельности, в том числе обучению в школе. Появляется все больше свидетельств того, что меры, направленные на ограничение пандемии, оказывают значительное воздействие на психическое здоровье детей, т.к. детство – это тонкий и фундаментальный период жизни, критический для приобретения социального, поведенческого и образовательного развития [59].

D.Buonsenso et al. оценили персистирующие симптомы у педиатрических пациентов, у которых ранее был диагностирован COVID-19. Более половины детей сообщили, по крайней мере, об одном сохраняющемся симптоме даже через 120 дней после перенесенного COVID-19, причем у 42,6% эти нарушения ограничивали повседневную деятельность. Особенно часто отмечались такие симптомы, как усталость, боль в мышцах и суставах, головная боль, бессонница, проблемы с дыханием и сердцебиение, что также описано у взрослых. Данные о том, что COVID-19 может оказывать долгосрочное воздействие и на детей, в том числе с бессимптомным/малосимптомным COVID-19, подчеркивают необходимость принятия педиатрами, экспертами в области психического здоровья и политиками мер по снижению воздействия пандемии на здоровье детей, когда пациенты должны будут нахо-

диться под наблюдением в течение нескольких месяцев после их госпитализации [60].

Таким образом, хотя клиническое течение COVID-19 среди педиатрических пациентов гораздо легче, чем у взрослых, очевидно, что COVID-19 может оказывать долгосрочное воздействие и на детей, в том числе с бессимптомным/малосимптомным COVID-19, поэтому в будущих исследованиях следует изучить распространенность отдаленных осложнений COVID-19 у детей для разработки методов диспансеризации и персональной реабилитации.

Заключение

В настоящее время новая коронавирусная инфекция COVID-19 является активно изучаемым заболеванием. В связи с тем, что продолжающаяся пандемия COVID-19 существует всего лишь год, данные исследований о распространении вируса, скорости передачи, инкубационных периодах и распространенности различных клинических проявлений болезни COVID-19 несколько раз менялись. Тем не менее, клиницисты и исследователи из разных стран сходятся во мнении, что дети, вероятно, менее восприимчивы к COVID-19, но детали клинических характеристик и педиатрических аспектах COVID-19 в разных странах сообщаются редко. Это может создать опасную ситуацию, которая, как это ни парадоксально, может привести к ослаблению внимания к детям. Хотя клинические проявления у них, в основном, представлены легкими или умеренными симптомами, у педиатрических пациентов может не быть лихорадки, кашля или одышки, тем не менее, у детей встречаются и тяжелые случаи заболевания, которые могут привести к смерти. Поэтому врачи должны быть более бдительными и не забывать проводить скрининг на SARS-CoV-2, когда дети попадают в больницу по поводу ОРВИ, офтальмологических, сердечных, почечных и других состояниях, подозрительных на COVID-19, который может быть представлен у детей как раз только офтальмологическими проблемами.

Сложность и вариабельность проявлений COVID-19 подтверждают гипотезу о том, что долгосрочные последствия тяжелой инфекции SARS-CoV-2 нельзя рассматривать с одной точки зрения, как острое инфекционное заболевание дыхательных путей. Разумнее предположить, что ведение таких пациентов после острой фазы не может зависеть от одного обобщенного подхода, а скорее от адаптированного к пациенту мультидисциплинарного подхода, который может быть обеспечен соответствующими реабилитационными программами.

Необходимы дальнейшие исследования хронических симптомов COVID-19. Неспособность понять основные биологические механизмы, вызывающие эти сохраняющиеся симптомы, увеличивают упущенные возможности выявления пациентов из группы риска хронизации с целью предотвращения таких состояний

и поиска подходов реабилитации пациентов. Следовательно, влияние длительного COVID (персистирующие симптомы через три месяца после заражения) на множественные органы у лиц с низким риском еще предстоит оценить.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публи-

кацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H., Zhu Y., Li B., Huang C., Chen H., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R., Liu M., Chen Y., Shen X., Wang X., Zheng X., Zhao K., Chen Q., Deng F., Liu L., Yan B., Zhan F., Wang Y., Xiao G., Shi Z. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. Vol.579, №7798. P.270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol.395. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Bhattacharjee B., Iqbal A.M.A., Sahu R.K., Ratra M. Insight into Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): Rationalized Review Special Reference to COVID-19 // *Pharmaceutical and Biosciences Journal* 2021. Vol.9, №1. P.01–08. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/9/1/1609692170>
4. Rajabian M., Doagooyan M. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in Middle East: Data, Facts and Doubts // *Int. J. Pediatr.* 2020. Vol.8, №6. P.11429–11434. <https://doi.org/10.22038/ijp.2020.48778.3914>
5. Rodriguez-Morales A., Bonilla-Aldana D.K., Tiwari R., Sah R., Rabaan A.A., Dhama K. COVID-19, an Emerging Coronavirus Infection: Current Scenario and Recent Developments-An Overview // *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2020. Vol.14, №1. Article number: 6150. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.1.02>
6. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. Vol.323. P.1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
7. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S.. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // *Pediatrics*. 2020. Vol.145, №6. e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
8. Bialek S., Gierke R., Hughes M., McNamara L.A., Pilishvili T., Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12–April 2, 2020 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. Vol.69, №14. P.422–26. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
9. Goldman R.D. Coronavirus disease 2019 in children: Surprising findings in the midst of a global pandemic // *Can Fam Physician*. 2020. Vol.66, №5. P.332–334.
10. Chen Y., Peng H., Wang L., Zhao Y., Zeng L., Gao H., Liu Y. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19) // *Front. Pediatr.* 2020. Vol.8. Article number: 104. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00104>
11. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., Вершинина М.Г., Вишнева Е.А., Глазырина А.А., Гордеева О.Б., Дьяконова Е.Ю., Жолобова Е.С., Заболотский Д.В., Зверева Н.Н., Зеленкова И.В., Иванов Д.О., Кайтукова Е.В., Каркашадзе Г.А., Коновалов И.В., Крючко Д.С., Куличенко Т.В., Курбанова С.Х., Левина Ю.Г., Лобзин Ю.В., Мазанкова Л.Н., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Петрайкина Е.Е., Петренко Ю.В., Петрова Н.В., Прометной Д.В., Пшениснов К.В., Ревуненков Г.В., Ртищев А.Ю., Русинова Д.С., Сайфуллин М.А., Сайфуллин Р.Ф., Селимзянова Л.Р., Таточенко В.К., Тепаев Р.Ф., Усков А.Н., Федосеенко М.В., Фисенко А.П., Харькин А.В., Эфендиева К.Е., Яковлев А.В. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 // *Педиатрическая фармакология*. 2020. Т.17, №3. С.187–212. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>
12. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K. SARS-CoV-2 Infection in Children // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.382, №17. P.1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
13. Cai J., Xu J., Lin D., Zhi Y., Lei X., Zhenghai Q., Yuehua Z., Hua Z., Ran J., Pengcheng L., Xiangshi W., Yanling G., Aimei X., He T., Hailing C., Chuning W., Jingjing L., Jianshe W., Meil Z. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol.71, №6. P.547–551. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
14. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity // *Nature Medicine*. 2021. Vol.27.

P.28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>

15. Diorio C., McNerney K. O., Lambert M., Paessler M., Anderson E.M., Henrickson S.E., Chase J., Liebling E.J., Burudpakdee C., Lee J.H., Balamuth F.B., Blatz A.M., Chiotos K., Fitzgerald J.C., Giglia T.M., Gollomp K., John A.R.O., Jasen C., Leng T., Petrosa W., Vella L.A., Witmer C., Sullivan K.E., Laskin B.L., Hensley S.E., Bassiri H., Behrens E.M., Teachey D.T. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations // *Blood Advances*. 2020. Vol.23, №4. P.6051–6063. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003471>

16. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C.C., Poon R.W., Tsoi H., Lo S.K., Chan K., Poon V.K., W. Chan, Ip J.D., Cai J., Cheng V.C., Chen H., Hui C.K., Yuen K.Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet*. 2020. Vol.395(10223). P.514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)

17. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaufemia F.J., Otheo E., Moraleda C., Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain // *JAMA Pediatr*. 2020. Vol.174, №10. Article number: 1009. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1528>

18. Chang D., Mo G., Yuan X., Tao Y., Peng X., Wang F., Xie L., Sharma L., Dela Cruz C.S., Qin E. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020. Vol.201, №9. P.1150–1152. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0524LE>

19. Kam K.Q., Yung C.F., Cui L., Lin T.P.R., Mak T.M., Maiwald M., Li J., Chong C.Y., Nadua K., Tan N.W.H., Thoon K.C. A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load // *Clin. Infect. Dis*. 2020. Vol.71. P.847–849. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>

20. Hoang A., Chorath K., Moreira A., Evans M., Burmeister-Morton F., Burmeister F., Naqvi R., Petershack M., Moreira A. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review // *EClinicalMedicine*. 2020. Vol.24. Article number: 100433. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100433>

21. Bailey L.C., Razzaghi H., Burrows E.K., Bunnell T., Camacho P.E.F., Christakis D.A., Eckrich D., Kitzmiller M., Lin S.M., Magnusen B.C., Newland J., Pajor N.M., Ranade D., Rao S., Sofela O., Zahner J., Bruno C., Forrest C.B. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States // *JAMA Pediatr*. 2021. Vol.75, №2. P.176–184. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5052>

22. Wang D., Hu B., Hu C. Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol.323, №11. P.1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

23. Diorio C., Henrickson S.E., Vella L.A., McNerney K.O., Chase J., Burudpakdee C., Lee J. H., Jasen C., Balamuth F.B., Barrett D.M., Banwell B.L., Bernt K.M., Blatz A.M., Chiotos K., Fisher B.T., Fitzgerald J.C., Gerber J.S., Gollomp K., Gray C., Grupp S.A., Harris R.M., Kilbaugh T.J., John A.R.O., Lambert M., Liebling E.J., Paessler M.E., Petrosa W., Phillips C., Reilly A.F., Romberg N.D., Seif A., Sesok-Pizzini D.A., Sullivan K.E., Vardaro J., Behrens E.M., Teachey D.T., Bassiri H. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2 // *J. Clin. Invest*. 2020. Vol.130, №11. P.5967–5975. <https://doi.org/10.1172/jci140970>

24. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet*. 2020. Vol.395(10237). P.1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)

25. Caro-Paton G.L., de Azagra-Garde A. M., García-Salido A., Cabrero-Hernandez M., Tamariz A., Nieto-Moro M. Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature // *J. Intensive Care Med*. 2021. Vol.36, №4. P.392–403. <https://doi.org/10.1177/0885066620969350>

26. Lee P.Y., Day-Lewis M., Henderson L.A., Friedman K.G., Lo J., Roberts J.E., Lo M.S., Platt C.D., Chou J., Hoyt K.J., Baker A.L., Banzon T.M., Chang M.H., Cohen E., de Ferranti S.D., Dionne A., Habiballah S., Halyabar O., Hausmann J.S., Hazen M.M., Janssen E., Meidan E., Nelson R.W., Nguyen A.A., Sundel R.P., Dedeoglu F., Nigrovic P.A., Newburger J.W., Son M.B.F. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children // *J. Clin. Invest*. 2020. Vol.130, №11. P.5942–5950. <https://doi.org/10.1172/JCI141113>

27. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R., Manson J.J., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. 2020. Vol.395(10229). P.1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

28. Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., Самитова Э.Р., Дронов И.А., Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Недостоев А.А., Анцупова М.А., Колосова Н.Г. Новая коронавирусная инфекция в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020. №4. С.31–37. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.4.200560>

29. Cheong R.C.T., Jephson C., Frauenfelder C., Cavalli L., Moshal K., Butler C.R., Wyatt M.E. Otolaryngologic Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With COVID-19 // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2021. e205698. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5698>

30. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F., Emdin M., Giannoni A. COVID-19 and

risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020. Vol.27. P.1442–1446. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>

31. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcetti E., Biondini D., Casa G.D., Sverzellati N., Maher T.M. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol.8, №8. P.750–752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)

32. Huang W., Wu Q., Chen Z., Xiong Z., Wang K., Tian J., Zhang S. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19 // *Journal of Infection.* 2021. Vol.82, №2. e5–e7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.027> 0163-4453

33. Li Y., Wu J., Wang S., Li X., Zhou J., Huang B., Luo D., Cao Q., Chen Y., Chen S., Ma L., Peng L., Pan H., Travis W.D., Nie X. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China // *Histopathology.* 2021. Vol.78. P.542–555. <https://doi.org/10.1111/his.14249>

34. Naicker S., Yang C., Hwang S., Liu B., Chen J., Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys // *Kidney Int.* 2020. Vol.97, №5. P.824–828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>

35. Gross O., Moerer O., Weber M., Huber T.B., Scheithauer S. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? // *Lancet.* 2020. Vol.395(10236). e87–e88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31041-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31041-2)

36. Enya T., Morimoto Y., Oshima R., Miyazaki K., Miyazawa T., Okada M., Sugimoto K. Nephrotic syndrome relapse in a boy with COVID-19 // *CEN Case Rep.* 2021. P.1–4. <https://doi.org/10.1007/s13730-021-00587-w>

37. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact // *Kidney Int.* 2020. Vol.98, №2. P.314–322. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>

38. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperhake J.P., Wong M.N., Allweiss L., Chilla S., Heinemann A., Wanner N., Liu S., Braun F., Lu S., Pfefferle S., Schröder A.S., Edler C., Gross O., Glatzel M., Wichmann D., Wiech T., Kluge S., Püschel K., Aepfelbacher M., Huber T.B. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.383, №6. P.590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>

39. Su H., Yang M., Wan C., Yi L., Tang F., Zhu H., Yi F., Yang H., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* 2020. Vol.98, №1. P.219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>

40. Ferrari R., Pasquale G.D., Rapezzi C. Commentary: What is the relationship between Covid-19 and cardiovascular disease? // *Int. J. Cardiol.* 2020. Vol.310. P.167–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.074>

41. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vahreschild M., Nagel E. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol.5, №11. P.1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>

42. Xiao H., Wang X., Xu Y., Wang C. Research advances in cardiovascular system damage caused by SARS-CoV-2 in children // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020. Vol.22, №4. P.299–304. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2003086>

43. Desouky E. SARS-CoV-2 tropism: what urologists need to know // *African Journal of Urology.* 2021. Vol.27. Article number: 23. <https://doi.org/10.1186/s12301-021-00126-0>

44. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., Wang J., Hu C., Jin Y., Niu X., Ping R., Du Y., Li T., Xu G., Hu Q., Tu L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol.115, №5. P.766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>

45. Mao R., Qiu Y., He J., Tan J., Li X., Liang J., Shen J., Zhu L., Chen Y., Iacucci M., Ng S.C., Ghosh S., Chen M. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol.5. P.667–678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)

46. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A., Karianakis G., Pontas C., Tsoukalas N., Viazis N., Liatsos C., Mantzaris G.J. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract // *World. J. Gastroenterol.* 2020. Vol.26, №31. P.4579–4588. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i31.4579>

47. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol.105, №7. P.2367–2370. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>

48. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сеньюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию – COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2020. Т.16, №1. С.21–27. <https://doi.org/10.14341/ket12461>

49. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Benali S.A. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // *Neurol. Sci.* 2020. Vol.41, №10. P.2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>

50. Conforti C., Dianzani C., Agozzino M., Giuffrida R., Marangi G.F., di Meo N., Morariu S.-H., Persichetti P., Segreto F., Zalaudek I., Neagu N. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review // *Biology*. 2020. Vol.9, №12. Article number: 449. <https://doi.org/10.3390/biology9120449>
51. Young S., Fernandez A. P. Skin manifestations of COVID-19 // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc031>
52. Blair P.W., Brown D.M., Jang M., Antar A.A.R., Keruly J.C., Bachu V.S., Townsend J.L., Tornheim J.A., Keller S.C., Sauer L., Thomas D.L., Manabe Y.C. The Clinical Course of COVID-19 in the Outpatient Setting: A Prospective Cohort Study // *Open Forum Infect. Dis.* 2021. Vol.8, №2. Article number: ofab007. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab007>
53. Kabi A., Mohanty A., Mohanty A.P., Kumar S. Post COVID-19 Syndrome: A Literature Review // *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020. Vol.32, №24. P.289–295. <https://doi.org/10.9734/JAMMR/2020/v32i2430781>
54. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Badley A.D., Decker G. A., Rizza S.A., Banerjee R., Banerjee A. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID // *medRxiv preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>
55. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C., Houben-Wilke S., Burtin C., Posthuma R., Franssen F.M.E., van Loon N., Hajian B., Spies Y., Vijlbrief H., van't Hul A. J., Janssen D. J.A., Spruit M. A. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? // *ERJ Open Res*. 2020. Vol.6. Article number: 00542. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
56. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *BMJ*. 2021. Vol.372. Article number: 136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>
57. Davanzo G.G., Codo A. C., Brunetti N. S., Boldrini V., Knittel T.L., Monterio L.B., de Moraes D., Ferrari A.J.R., de Souza G.F., Muraro S.P., Profeta G.S., Wassano N.S., Santos L.N., Carregari V.C., Dias A.H.S., Virgilio-da-Silva J.V., Castro Í., Silva-Costa L.C., Palma A., Mansour E., Ulaf R.G., Bernardes A.F., Nunes T.A., Ribeiro L.C., Agrela M.V., Moretti M.L., Buscaratti L.I., Crunfli F., Ludwig R.G., Gerhardt J.A., Seste-Costa R., Forato J., Amorin M.R., Texeira D.A.T., Parise P.L., Martini M.C., Bispo-dos-Santos K., Simeoni C.L., Granja F., Silvestrini V.C., de Oliveira E.B., Faça V.M., Carvalho M., Castelucci B.G., Pereira A.B., Coimbra L.D., Rodrigues P.B., Gomes A.B.S.P., Pereira F.B., Santos L.M.B., Sposito A.C., Carvalho R.F., Vieira A.S., Vinolo M.A.R., Damasio A., Velloso L.A., Nakaya H.I., Marques-Souza H., Marques R.E., Martins-de-Souza D., Skaf M.S., Proença-Modena J.L., Moraes-Vieira P.M., Mori M.A., Farias A.S. SARS-CoV-2 Uses CD4 to Infect T Helper Lymphocytes // *medRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.25.20200329>
58. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19 // *Acta Paediatr*. 2021. Vol.110, №3. P.914–921. <https://doi.org/10.1111/apa>
59. Green P. Risks to children and young people during covid-19 pandemic // *BMJ*. 2020. Vol.369. Article number: m1669. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1669>
60. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., Valentini P. Preliminary Evidence on Long COVID in children // *medRxiv preprint*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>

REFERENCES

1. Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H., Zhu Y., Li B., Huang C., Chen H., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R., Liu M., Chen Y., Shen X., Wang X., Zheng X., Zhao K., Chen Q., Deng F., Liu L., Yan B., Zhan F., Wang Y., Xiao G., Shi Z. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Bhattacharjee B., Ikbali A.M.A., Sahu R.K., Ratra M. Insight into Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): Rationalized Review Special Reference to COVID-19. *Pharmaceutical and Biosciences Journal* 2021; 9(1):01–08. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/9/i1/1609692170>
4. Rajabian M., Doagooyan M., Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in Middle East: Data, Facts and Doubts. *Int. J. Pediatr*. 2020; 8(6):11429–11434. <https://doi.org/10.22038/ijp.2020.48778.3914>
5. Rodriguez-Morales A., Bonilla-Aldana D.K., Tiwari R., Sah R., Rabaan A.A., Dhama K. COVID-19, an Emerging Coronavirus Infection: Current Scenario and Recent Developments-An Overview. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2020; 14(1):6150. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.1.02>
6. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
7. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S.. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients

with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145(6):e20200702. [https://doi: 10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702)

8. Bialek S., Gierke R., Hughes M., McNamara L.A., Pilishvili T., Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69(14):422–26. [https://doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4)

9. Goldman R.D. Coronavirus disease 2019 in children: Surprising findings in the midst of a global pandemic. *Can. Fam. Physician* 2020; 66(5):332–334.

10. Chen Y., Peng H., Wang L., Zhao Y., Zeng L., Gao H., Liu Y. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Front. Pediatr.* 2020; 8:104. [https://doi: 10.3389/fped.2020.00104](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00104)

11. Alexandrovich Yu. S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D., Vershinina M.G., Vishneva E.A., Glazyrina A.A., Gordeeva O.B., Dyakonova E.Yu., Zholobova E.S., Zabolotsky D.V., Zvereva N.N., Zelenkova I.V., Ivanov D.O., Kaytukova E.V., Karkashadze G.A., Konovalov I.V., Kruchko D.S., Kulichenko T.V., Kurbanova S.Kh., Levina Yu.G., Lobzin Yu.V., Mazankova L.N., Margieva T.V., Namazova-Baranova L.S., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Petryaykina E.E., Petrenko Yu.V., Petrova N.V., Prometnoy D.V., Pshenisov K.V., Revunenko G.V., Rtishchev A.Yu., Rusinova D.S., Sayfullin M.A., Sayfullin R.F., Selimzyanova L.R., Tatochenko V.K., Tepaev R.F., Uskov A.N., Fedoseenko M.V., Fisenko A.P., Khar'kin A.V., Efendieva K.E., Yakovlev A.V. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2020; 17(3):187–212 (in Russian). [https://doi: 10.15690/pf.v17i3.2123](https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123)

12. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17):1663–1665. [https://doi:10.1056/NEJMc2005073](https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073)

13. Cai J., Xu J., Lin D., Zhi Y., Lei X., Zhenghai Q., Yuehua Z., Hua Z., Ran J., Pengcheng L., Xiangshi W., Yanling G., Aimei X., He T., Hailing C., Chuning W., Jingjing L., Jianshe W., Mei Z. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(6):1547–1551. [https://doi:10.1093/cid/ciaa198](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198)

14. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine* 2021; 27:28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>

15. Diorio C., McNerney K. O., Lambert M., Paessler M., Anderson E.M., Henrickson S.E., Chase J., Liebling E.J., Burudpakdee C., Lee J.H., Balamuth F.B., Blatz A.M., Chiotos K., Fitzgerald J.C., Giglia T.M., Gollomp K., John A.R.O., Jasen C., Leng T., Petrosa W., Vella L.A., Witmer C., Sullivan K.E., Laskin B.L., Hensley S.E., Bassiri H., Behrens E.M., Teachey D.T. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Advances* 2020; 23(4):6051–6063. [https://doi:10.1182/bloodadvances.2020003471](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003471)

16. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C.C., Poon R.W., Tsoi H., Lo S.K., Chan K., Poon V.K., W. Chan, Ip J.D., Cai J., Cheng V.C., Chen H., Hui C.K., Yuen K.Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395(10223):514–523. [https://doi: 10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)

17. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaeufemia F.J., Otheo E., Moraleta C., Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(10):1009. [https://doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1528](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1528)

18. Chang D., Mo G., Yuan X., Tao Y., Peng X., Wang F., Xie L., Sharma L., Dela Cruz C.S., Qin E. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(9):1150–1152. [https://doi: 10.1164/rccm.202003-0524LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0524LE)

19. Kam K.Q., Yung C.F., Cui L., Lin T.P.R., Mak T.M., Maiwald M., Li J., Chong C.Y., Nadua K., Tan N.W.H., Thoon K.C. A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71:847–849. [https://doi: 10.1093/cid/ciaa201](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201)

20. Hoang A., Chorath K., Moreira A., Evans M., Burmeister-Morton F., Burmeister F., Naqvi R., Petershack M., Moreira A. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 24:100433. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100433>

21. Bailey L.C., Razzaghi H., Burrows E.K., Bunnell T., Camacho P.E.F., Christakis D.A., Eckrich D., Kitzmiller M., Lin S.M., Magnusen B.C., Newland J., Pajor N.M., Ranade D., Rao S., Sofela O., Zahner J., Bruno C., Forrest C.B. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021; 75(2):176–184. [https://doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5052](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5052)

22. Wang D., Hu B., Hu C. Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–1069. [https://doi:10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)

23. Diorio C., Henrickson S.E., Vella L.A., McNerney K.O., Chase J., Burudpakdee C., Lee J. H., Jasen C., Balamuth F.B., Barrett D.M., Banwell B.L., Bernt K.M., Blatz A.M., Chiotos K., Fisher B.T., Fitzgerald J.C., Gerber J.S., Gollomp K., Gray C., Grupp S.A., Harris R.M., Kilbaugh T.J., John A.R.O., Lambert M., Liebling E.J., Paessler M.E., Petrosa W.,

- Phillips C., Reilly A.F., Romberg N.D., Seif A., Sesok-Pizzini D.A., Sullivan K.E., Vardaro J., Behrens E.M., Teachey D.T., Bassiri H. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11):5967–5975. <https://doi.org/10.1172/jci140970>
24. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10237):1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
25. Caro-Paton G.L., de Azagra-Garde A. M., García-Salido A., Cabrero-Hernandez M., Tamariz A., Nieto-Moro M. Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature. *J. Intensive Care Med.* 2021; 36(4):392–403. <https://doi.org/10.1177/0885066620969350>
26. Lee P.Y., Day-Lewis M., Henderson L.A., Friedman K.G., Lo J., Roberts J.E., Lo M.S., Platt C.D., Chou J., Hoyt K.J., Baker A.L., Banzon T.M., Chang M.H., Cohen E., de Ferranti S.D., Dionne A., Habiballah S., Halyabar O., Hausmann J.S., Hazen M.M., Janssen E., Meidan E., Nelson R.W., Nguyen A.A., Sundel R.P., Dedeoglu F., Nigrovic P.A., Newburger J.W., Son M.B.F. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11):5942–5950. <https://doi.org/10.1172/JCI141113>
27. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
28. Malakhov A.B., Gutyrchik T.A., Samitova E.R., Dronov I.A., Osmanov I.M., Mazankova L.N., Nedostoev A.A., Antsupova M.A., Kolosovaet N.G. Novel coronavirus infection in childhood: literature review and clinical observation. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020; 4:31–37 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.4.200560>
29. Cheong R.C.T., Jephson C., Frauenfelder C., Cavalli L., Moshal K., Butler C.R., Wyatt M.E. Otolaryngologic Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; e205698. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.5698>
30. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F., Emdin M., Giannoni A. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 27:1442–1446. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>
31. Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S., Cocconcetti E., Biondini D., Casa G.D., Sverzellati N., Maher T.M. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp. Med.* 2020; 8(8):750–752. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
32. Huang W., Wu Q., Chen Z., Xiong Z., Wang K., Tian J., Zhang S. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *Journal of Infection* 2021; 82(2):e5–e7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.027> 0163-4453
33. Li Y., Wu J., Wang S., Li X., Zhou J., Huang B., Luo D., Cao Q., Chen Y., Chen S., Ma L., Peng L., Pan H., Travis W.D., Nie X. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology* 2021; 78:542–555. <https://doi.org/10.1111/his.14249>
34. Naicker S., Yang C., Hwang S., Liu B., Chen J., Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020; 97(5):824–828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>
35. Gross O., Moerer O., Weber M., Huber T.B., Scheithauer S. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet* 2020; 395(10236): e87–e88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31041-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31041-2)
36. Enya T., Morimoto Y., Oshima R., Miyazaki K., Miyazawa T., Okada M., Sugimoto K. Nephrotic syndrome relapse in a boy with COVID-19. *CEN Case Rep.* 2021; 1–4. <https://doi.org/10.1007/s13730-021-00587-w>
37. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020; 98(2):314–322. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>
38. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperhake J.P., Wong M.N., Allweiss L., Chilla S., Heinemann A., Wanner N., Liu S., Braun F., Lu S., Pfefferle S., Schröder A.S., Edler C., Gross O., Glatzel M., Wichmann D., Wiech T., Kluge S., Püschel K., Aepfelbacher M., Huber T.B. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(6):590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
39. Su H., Yang M., Wan C., Yi L., Tang F., Zhu H., Yi F., Yang H., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1):219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
40. Ferrari R., Pasquale G.D., Rapezzi C. Commentary: What is the relationship between Covid-19 and cardiovascular disease? *Int. J. Cardiol.* 2020; 310:167–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.074>
41. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
42. Xiao H., Wang X., Xu Y., Wang C. Research advances in cardiovascular system damage caused by SARS-CoV-2 in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2020; 22(4):299–304. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2003086>

43. Desouky E. SARS-CoV-2 tropism: what urologists need to know. *African Journal of Urology*. 2021; 27:23. <https://doi.org/10.1186/s12301-021-00126-0>
44. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., Wang J., Hu C., Jin Y., Niu X., Ping R., Du Y., Li T., Xu G., Hu Q., Tu L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115(5):766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
45. Mao R., Qiu Y., He J., Tan J., Li X., Liang J., Shen J., Zhu L., Chen Y., Iacucci M., Ng S.C., Ghosh S., Chen M. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5:667–678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
46. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A., Karianakis G., Pontas C., Tsoukalas N., Viazis N., Liatsos C., Mantzaris. G.J. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World. J. Gastroenterol.* 2020; 26(31):4579–4588. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i31.4579>
47. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(7):2367–2370. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>
48. Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S., Mokrysheva N.G. Adaptation of the hypothalamo-pituitary-thyroid and hypothalamo-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease – COVID-19 in the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and Experimental Thyroidology* 2020; 16(1):21–27 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/ket12461>
49. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V. Benali S.A. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol. Sci.* 2020; 41(10):2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>
50. Conforti C., Dianzani C., Agozzino M., Giuffrida R., Marangi G.F., di Meo N., Morariu S.-H., Persichetti P., Segreto F., Zalaudek I., Neagu N. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biology* 2020; 9(12):449. <https://doi.org/10.3390/biology9120449>
51. Young S., Fernandez A. P. Skin manifestations of COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2020; <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc031>
52. Blair P.W., Brown D.M., Jang M., Antar A.A.R., Keruly J.C., Bachu V.S., Townsend J.L., Tornheim J.A., Keller S.C., Sauer L., Thomas D.L., Manabe Y.C. The Clinical Course of COVID-19 in the Outpatient Setting: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect. Dis.* 2021; 8(2):ofab007. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab007>
53. Kabi A., Mohanty A., Mohanty A.P., Kumar S. Post COVID-19 Syndrome: A Literature Review. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* 2020; 32(24):289–295. <https://doi.org/10.9734/JAMMR/2020/v32i2430781>
54. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Badley A.D., Decker G. A., Rizza S.A., Banerjee R., Banerjee A. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *medRxiv* 2020; Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>
55. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C., Houben-Wilke S., Burtin C., Posthuma R., Franssen F.M.E., van Loon N., Hajian B., Spies Y., Vijlbrief H., van't Hul A. J., Janssen D. J.A., Spruit M. A. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6:00542. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
56. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372:n136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>
57. Davanzo G.G., Codo A. C., Brunetti N. S., Boldrini V., Knittel T.L., Monterio L.B., de Moraes D., Ferrari A.J.R., de Souza G.F., Muraro S.P., Profeta G.S., Wassano N.S., Santos L.N., Carregari V.C., Dias A.H.S., Virgilio-da-Silva J.V., Castro Í., Silva-Costa L.C., Palma A., Mansour E., Ulafr R.G., Bernardes A.F., Nunes T.A., Ribeiro L.C., Agrela M.V., Moretti M.L., Buscaratti L.I., Crunfli F., Ludwig R.G., Gerhardt J.A., Seste-Costa R., Forato J., Amorin M.R., Texeira D.A.T., Parise P.L., Martini M.C., Bispo-dos-Santos K., Simeoni C.L., Granja F., Silvestrini V.C., de Oliveira E.B., Faça V.M., Carvalho M., Castelucci B.G., Pereira A.B., Coimbra L.D., Rodrigues P.B., Gomes A.B.S.P., Pereira F.B., Santos L.M.B., Sposito A.C., Carvalho R.F., Vieira A.S., Vinolo M.A.R., Damasio A., Velloso L.A., Nakaya H.I., Marques-Souza H., Marques R.E., Martins-de-Souza D., Skaf M.S., Proença-Modena J.L., Moraes-Vieira P.M., Mori M.A., Farias A.S. SARS-CoV-2 Uses CD4 to Infect T Helper Lymphocytes. *medRxiv* 2020; Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.09.25.20200329>
58. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021; 110(3):914–921. <https://doi.org/10.1111/apa>
59. Green P. Risks to children and young people during covid-19 pandemic. *BMJ* 2020; 369:m1669. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1669>
60. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., Valentini P. Preliminary Evidence on Long COVID in children. *medRxiv* 2021; Preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>

Информация об авторах:

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: evseeva@yandex.ru

Регина Сергеевна Телепнёва, очный аспирант, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: pupykin84@mail.ru

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

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

Сабина Вениаминовна Пичугина, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, врач-пульмонолог, 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

Евгений Игоревич Яковлев, младший 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

Оксана Игоревна Галынт, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, главный врач клиники, 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

Владимир Кириллович Козлов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, 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 Хабаровского филиала 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:

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc (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: evseeva@yandex.ru

Regina S. Telepneva, Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: pupykin84@mail.ru

Elena V. Knizhnikova, 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: 1904lenok@mail.ru

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (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

Sabina V. Pichugina, MD, PhD (Med.), Pulmonologist, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, 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

Evgeniy I. Yakovlev, Junior 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

Oksana I. Galyant, MD, PhD, Senior Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Chief Medical Officer, 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

Vladimir K. Kozlov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, 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, DSc (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

УДК 616-092(616.24+616.233)-002-036.12:577.125.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-115-128

РЕЦЕПТОРЫ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ СО СРЕДНЕЙ И ДЛИННОЙ ЦЕПЬЮ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

О.Ю.Кытикова, Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

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

РЕЗЮМЕ. Хронические воспалительные заболевания органов дыхания, такие как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, являются глобальной проблемой современности в связи с широкой распространенностью и трудностью контроля течения. Механизм хронизации воспаления в бронхолегочной системе тесно взаимосвязан с метаболическими нарушениями обмена липидов и их дериватов. Липиды и их медиаторы играют как провоспалительную так и противовоспалительную роль при хронической воспалительной бронхолегочной патологии. В частности, свободные жирные кислоты (СЖК) выполняют важные сигнальные и регуляторные функции в организме, координируя метаболические и иммунные взаимосвязи. Механизм, потенциально связывающий СЖК и воспалительные реакции, включает активацию их рецепторов (FFAR – free fatty acid receptor), экспрессирующихся на клетках дыхательного тракта, а также на нервных и иммунных клетках. В настоящее время FFAR считаются привлекательными мишенями при лечении хронической бронхолегочной патологии, так как модуляция их активности с помощью применения алиментарных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) может влиять на активность и разрешение воспаления в бронхолегочной системе. Однако спорные вопросы, касающиеся эффективности и стандартизации доз ПНЖК, по-прежнему ограничивают их широкое применение. В данном обзоре обобщены литературные данные о роли СЖК со средней и длинной цепью в иммунорегуляции организма в норме и при хронической бронхолегочной патологии. Систематизированы данные о рецепторах СЖК со средней и длинной цепью – FFAR1 и FFAR4, FFAR-опосредованных путях передачи сигналов в регуляции метаболизма и иммунных ответов. Дискутируются перспективность и сложные вопросы применения жирных кислот в лечении хронической бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: жирные кислоты, рецепторы свободных жирных кислот, хроническая бронхолегочная патология, полиненасыщенные жирные кислоты.

MEDIUM AND LONG CHAIN FREE FATTY ACID RECEPTORS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF RESPIRATORY DISEASES

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, Yu.K.Denisenko, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko

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

SUMMARY. Chronic inflammatory diseases of the respiratory tract, including asthma and chronic obstructive pulmonary disease, are a global problem of our time due to the widespread prevalence and difficulty of controlling the course. The mechanism of chronic inflammation in the bronchopulmonary system is closely related to metabolic disorders of lipids and their derivatives. Lipids and their mediators play both a pro-inflammatory and anti-inflammatory role in chronic inflammatory bronchopulmonary pathology. In particular, free fatty acids (FFAs) perform important signaling and regu-

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытикова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oksana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:

Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью в патофизиологии заболеваний органов дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.115–128. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-115-128

For citation:

Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Medium and long chain free fatty acid receptors in the pathophysiology of respiratory diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):115–128 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-115-128

latory functions in the body, coordinating metabolic and immune relationships. The mechanism that potentially binds FFAs and inflammatory reactions involves the activation of their receptors (FFAR – free fatty acid receptor), which are expressed on the cells of the respiratory tract, as well as on nerve and immune cells. Currently, FFARs are considered attractive targets in the treatment of chronic bronchopulmonary pathology, since modulation of their activity through the use of alimentary polyunsaturated fatty acids (PUFA) can affect the activity and resolution of neuroimmune inflammation in the bronchopulmonary system. However, controversial issues regarding their effectiveness and dose standardization of PUFA continue to limit their widespread use. This review summarizes the literature data on the role of medium- and long-chain FFAs in the body's immunoregulation in normal conditions and in chronic bronchopulmonary pathology. Data on medium and long chain FFA receptors – FFAR1 and FFAR4, FFAR-mediated signaling pathways in the regulation of metabolism and immune responses are systematized. The perspective and complex issues of the use of fatty acids in the treatment of chronic bronchopulmonary pathology are discussed.

Key words: fatty acids, receptors of free fatty acids, chronic bronchopulmonary pathology, polyunsaturated fatty acids.

Введение

Широкая распространенность и трудность контроля течения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, включая бронхиальную астму (БА) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), указывает на необходимость выявления новых терапевтических мишеней [1, 2]. В последние годы наблюдается интерес к изучению не только нейроиммунных механизмов хронизации воспаления в бронхолегочной системе [3, 4], но и метаболических изменений, обусловленных нарушениями состава жирных кислот (ЖК) мембран клеток и синтеза липидных медиаторов, участвующих в разрешении острого воспаления [5–7]. Дисбаланс иммунной и метаболической систем имеет тесную двустороннюю взаимосвязь [8]. Например, метаболизм липидов регулирует дифференцировку CD4+ Т-клеток в направлении Т-эффекторных или Т-регуляторных клеток, которые играют важную роль в адаптивной иммунной системе и участвуют в патогенезе многих хронических воспалительных заболеваний. Кроме того, нарушение регуляции липидного статуса осложняет течение и способствует прогрессированию БА [9] и ХОБЛ [10]. С одной стороны, липиды и их медиаторы играют провоспалительную роль при хронической воспалительной бронхолегочной патологии, и влияние лейкотриенов и простагландинов в патофизиологии данных заболеваний хорошо известно. С другой стороны, ряд исследований предполагают противовоспалительную роль ряда ЖК [9]. Пристальное внимание отводится свободным жирным кислотам (СЖК), составляющим небольшой процент от содержания ЖК в организме, но выполняющим важные сигнальные функции [11, 12]. Длинноцепочечные и среднецепочечные ЖК, синтезируемые *de novo* или поступающие в организм в результате потребления жиров, а также ЖК с короткой цепью, образующиеся в кишечнике в результате частичного переваривания растворимой клетчатки, представляют собой основные источники СЖК в метаболической сети.

СЖК служат в качестве естественных лигандов для рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) и специфических рецепторов свободных жирных кислот FFAR, связанных с белками семейства GPCR (G

protein-coupled receptor (GPCR)) [7, 12]. Геном человека содержит более 800 типов GPCR, которые принадлежат к большому семейству генов. FFAR присутствуют в различных тканях и клетках и реагируют на различные лиганды, поэтому участвуют в патогенезе многих заболеваний, регулируя воспалительный процесс и секрецию пептидных гормонов [13, 14]. Именно FFAR являются координаторами иммунометаболических процессов организма, что делает их мишенями для многих лекарственных препаратов [12, 15–17]. В настоящее время изучается потенциальная таргетная ценность FFAR для лечения хронической бронхолегочной патологии [19, 21]. Например, модуляция их уровня с помощью применения алиментарных полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) может влиять на активность и разрешение воспаления в бронхолегочной системе.

В базе данных PubMed проводился поиск информации по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «жирные кислоты, рецепторы свободных жирных кислот, хроническая бронхолегочная патология, полиненасыщенные жирные кислоты» и период публикаций «2015–2021». Рассматривались только статьи на английском языке. В результате проведенного анализа идентифицированных статей нами установлено, что в международных базах данных имеется достаточное количество литературных источников, посвященных рецепторам СЖК и ПНЖК [12, 14, 17, 18 и др.]. Меньшее число статей отражает вопросы активности рецепторов СЖК при заболеваниях легких и механизмы воздействия алиментарных ПНЖК на данные рецепторы [19, 20, 21 и др.]. Среди перечисленных выше источников только небольшое их количество является обзорными работами, что указывает на необходимость систематизации накопленных в литературе данных. В настоящем обзоре нами были обобщены сведения о номенклатуре, метаболизме и транспорте ЖК. Обсуждается значение ЖК со средней и длинной цепью в иммунорегуляции организма в норме и при хронических обструктивных заболеваниях бронхолегочной системы. Систематизированы данные о рецепторах СЖК со средней и длинной цепью – FFAR1 и FFAR4, описаны особенности их активации, экспрессии, сигнальные механизмы, и их предполагае-

мая роль в развитии и терапии хронических бронхолегочных заболеваний. Дискутируются взаимоотношения СЖК со средней и длинной цепью с их рецепторами FFAR1 и FFAR4, а также перспективность и сложные вопросы применения ЖК в пульмонологии.

Свободные жирные кислоты

Высшие ЖК являются одноосновными карбоновыми кислотами с углеродной цепью, состоящей из четного или нечетного числа атомов углерода и карбоксильной и метильной групп на ее концах. Природные ЖК делятся на насыщенные (не имеющие двойных

связей) и ненасыщенные ЖК, которые содержат от 1 (моноеновые или мононенасыщенные ЖК) до 6 (полиеновые или ПНЖК) двойных связей. По положению двойной связи углеродной цепи ПНЖК делят на ω 9, ω 6 и ω 3 ЖК. ЖК ω 9 семейства синтезируются в организме. Линолевая (18:2 ω 6) кислота из семейства ω 6 ПНЖК и α -линоленовая (18:3 ω 3) кислоты из семейства ω 3 ПНЖК являются незаменимыми эссенциальными кислотами, не способными синтезироваться в организме млекопитающих [22, 23]. Жирные кислоты ω 3 и ω 6 семейств, синтезируемые из α -линоленовой и линолевой кислот представлены в таблице 1.

Таблица 1

Жирные кислоты ω 3 и ω 6 семейств, синтезируемые из α -линоленовой и линолевой кислот

Жирные кислоты ω 6 семейства, синтезируемые из 18:2 ω 6		Жирные кислоты ω 3 семейства, синтезируемые из 18:3 ω 3	
Название	Липидная формула	Название	Липидная формула
γ -линоленовая	18:3 ω 6	стириридовая	18:4 ω 3
дигомо- γ -линоленовая	20:3 ω 6	эйкозатетраеновая	20:4 ω 3
арахидоновая	20:4 ω 6	эйкозапентаеновая	20:5 ω 3
аденовая (докозатетраеновая)	22:4 ω 6	ω 3 докозапентаеновая	22:5 ω 3
тетракозатетраеновая	24:4 ω 6	тетракозапентаеновая	24:5 ω 3
тетракозапентаеновая	24:5 ω 6	тетракозагексаеновая	24:6 ω 3
ω 6 докозапентаеновая	22:5 ω 6	докозагексаеновая	22:6 ω 3

Физико-химические свойства ЖК зависят не только от степени ненасыщенности, но и длины углеводородной цепи. ЖК подразделяются на длинноцепочечные (long-chain fatty acids (C12-C22)), среднецепочечные (medium-chain fatty acids (C7-C12)) и короткоцепочечные (short-chain fatty acids (C2-C6)) ЖК [24]. ЖК со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров, в то время как ЖК с короткой цепью образуются в кишечнике в результате частичного переваривания растворимой клетчатки [25]. Также ЖК подразделяют на неэстерифицированные (свободные жирные кислоты – СЖК) и эстерифицированные в комплексе со сложными липидами, триацилглицеридами, фосфолипидами, эфирами стероидов. Короткоцепочечные СЖК, образующиеся в кишечнике, могут непосредственно абсорбироваться через энтероциты и попадать в кровоток [11]. Средне- и длинноцепочечные СЖК образуются в результате гидролиза триацилглицеридов или липогенеза в печени *de novo* из избытка поступающих сахаров.

СЖК являются уникальными лигандами и выполняют сигнальные функции организма, влияя на транскрипцию генов посредством взаимодействия с PPARs и FFAR [26, 27]. Последние будут рассмотрены ниже,

так как представляют собой одну из перспективных мишеней в пульмонологии.

Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью

Специфические рецепторы FFAR принадлежат к семейству GPCR [12, 14]. G-белки состоят из α -, β - и γ -субъединиц. Суперсемейство GPCR включает в себя четыре подсемейства белков в соответствии с их α -субъединицами (Gi, Gs, G12/13 и Gq/11 (включающее Gq, G11, G14 и G15/16)), которые называются аррестинами [13]. Каждое из четырех подсемейств G-белков связано с различными сигнальными путями: Gq/11 активирует семейство фосфолипазы C, Gs стимулирует сигнальный путь аденилатциклазы, а Gi его ингибирует, G12/13 активирует гуанозин-5'-трифосфат.

Ряд рецепторов GPCR (GPR40, GPR41, GPR43, GPR84, GPR119 и GPR120) могут быть активированы СЖК. Специфическими рецепторами для ЖК со средней и длинной цепью являются FFAR1 (GPR40) и FFAR4 (GPR120) [26]. GPR119 и GPR84 взаимодействуют со среднецепочечными ЖК. Специфические рецепторы для ЖК со средней и длинной цепью и место их экспрессии в организме отражены в таблице 2.

Таблица 2

Специфические рецепторы для ЖК со средней и длинной цепью

Рецепторы	Место экспрессии	Натуральные лиганды для FFAR	Литературный источник
FFAR1 (GPR40)	Нервные клетки, иммунные клетки, адипоциты, β -клетки поджелудочной железы, моноциты, гладкомышечные клетки дыхательных путей	Длинноцепочечные и среднецепочечные ЖК	[17, 18, 20, 26–30]
FFAR4 (GPR120)	Нервные клетки, макрофаги, адипоциты, β -клетки поджелудочной железы, эпителиальные клетки кишечника, гипоталамус, мышечные клетки, гепатоциты, эпителиальные клетки легких	Длинноцепочечные и среднецепочечные ЖК	[16, 31, 32]
GPR119	β -клетки поджелудочной железы, L-клетки желудочно-кишечного тракта.	Среднецепочечные ЖК	[33–35]
GRP84	Лейкоциты, моноциты, макрофаги, головной мозг, тимус, селезенка, легкие	Среднецепочечные ЖК	[36, 37–42]

FFAR1

Функциональная экспрессия FFAR1 обнаружена в клетках поджелудочной железы, иммунных, нервных клетках, адипоцитах, вкусовых рецепторах и гладкомышечных клетках дыхательных путей [12, 18, 19, 26]. FFAR1 играет важную роль в различных физиологических процессах, в частности в секреции инсулина и энергетическом обмене. В связи с этим, данный рецептор рассматривается в первую очередь как антидиабетическая мишень. Продemonстрировано, что агонисты FFAR1 улучшают контроль глюкозы при сахарном диабете 2 типа (СД2) без риска развития гипогликемии и имеют значительный потенциал в отношении терапевтического контроля данного заболевания. Большинство агонистов FFAR1 – производные арилалкановой кислоты и тиазолидиндионы, а также ЖК, фенольные соединения, антоцианы и индольные алкалоиды [17]. Присутствие двух сайтов связывания и отсутствие консервативных структурных мотивов данного GPCR ставят много вопросов о механизмах его активации [29]. Кристаллическая структура FFAR1 показала, что два лиганда в совершенно разных сайтах одновременно могут быть агонистами и оказывать положительный синергетический эффект (МК-8666 и AP8) [28]. Область агонистов FFAR1 чрезвычайно конкурентоспособна в последние годы, однако некоторые агонисты обладают выраженной гепатотоксичностью, что требует дополнительных исследований [18]. Так, из-за данного побочного эффекта, была завершена III фаза клинического исследования агониста TAK-875 [30].

FFAR4

Поскольку FFAR4 преимущественно образуется в энтероэндокринных L-клетках, интерес к этому рецептору был сосредоточен на его потенциальной способности стимулировать секрецию инкретинного глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [12, 31]. Позже продемонстрировано, что FFAR4 также продуцируются нервными, иммунными клетками [26]. В последние годы установлено, что FFAR4 высоко

экспрессируется в провоспалительных, M1-подобных макрофагах, поэтому был исследован противовоспалительный потенциал передачи сигналов FFAR4, в частности, в гепатоцитах, мышечных клетках, головном мозге [16, 31]. Недавно стало ясно, что данный рецептор экспрессируется и в эпителиальных клетках легких [32]. В настоящее время активно изучается роль FFAR1 и FFAR4 в патогенезе бронхолегочных заболеваний.

GPR119

Рецептор GPR119 экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы и L-клетках желудочно-кишечного тракта, продуцирующих GLP-1 [33]. Кроме того, мРНК GPR119 экспрессируется в головном мозге грызунов [34]. Агонисты GPR119 обладают способностью увеличивать секрецию глюкагона, особенно в ответ на развитие гипогликемии у грызунов с СД2. Соединение 9i показало агонистическую активность против клеток HEK293T, экспрессирующих GPR119, повышая толерантность к глюкозе и увеличивая секрецию инсулина. В экспериментальных условиях также продемонстрировано, что 9i уменьшает массу тела и нормализует биохимические показатели крови [35].

GRP84

Рецептор GRP84, связанный с Gi-белком, экспрессируется лейкоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, микроглией головного мозга, а также клетками тимуса, селезенки и легких [36, 37]. Активация GRP84 в макрофагах сопровождается выработкой цитокинов, что свидетельствует о провоспалительной роли данного рецептора [38]. В последние годы достигнуты значительные успехи в разработке агонистов и антагонистов GPR84. Так, антагонисты GLPG1205 ((S)-2-((1,4-dioxan-2-yl)methoxy)-9-(cyclopropylethynyl)-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one), PBI-4050 (sodium 2-(3-pentylphenyl)acetate), PBI-4547 (sodium 2-(3,5-dipentylphenyl)acetate), 3,3'-Diindolylmethanes проходят клинические испытания при ряде воспалительных и фиброзных заболеваний [39]. GLPG1205 проходит II фазу клинического исследова-

ния по поводу идиопатического легочного фиброза [40]. Хотя блокада GPR84 может оказаться эффективной и при заболеваниях, связанных с воспалением кишечника, неизвестно, могут ли агонисты GPR84 быть эффективными регуляторами метаболизма. Необходимы дальнейшие исследования для реализации терапевтического потенциала антагонистов и агонистов GPR84 [41, 42].

Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью в патофизиологии бронхолегочных заболеваний

Клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей человека играют значимую роль в физиологии и патологии легких благодаря своим сократительным, иммуномодулирующим и ремоделирующим функциям. Повышенные уровни СЖК в плазме крови модулируют системное воспаление, связанное с метаболическим синдромом [43]. Диета с высоким содержанием жиров резко усиливает воспаление дыхательных путей и снижает действие бронходилататоров у пациентов с БА [7]. Индукция пролиферации клеток гладких мышц дыхательных путей и их сокращение происходит посредством FFAR1 и FFAR4. Так, в бронхиальных кольцах морских свинок активация FFAR1 усиливает вызванное ацетилхолином сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [19]. Результаты работы S.Xu et al. [20] позволили данному коллективу выдвинуть предположение, что FFAR1 модулирует взаимосвязь между процессами возбуждения и сокращения в клетках гладких мышц дыхательных путей, а также играет роль в развитии их гиперреактивности. Авторы также рассматривают агонист FFAR1 – TAK875 как новый терапевтический агент, направленный на лечение трудноконтролируемой БА или гиперреактивности дыхательных путей при ожирении.

Однако не все СЖК отрицательно влияют на функцию легких. Недавнее исследование показало, что рецептор СЖК – FFAR4 опосредует расслабление гладкомышечных клеток дыхательных путей [21]. Стоит отметить, что FFAR4 вовлечен в процессы релаксации гладкомышечных клеток дыхательных путей и бронходилатации в нормальных физиологических условиях, а в контексте моделей респираторных заболеваний данный рецептор также оказывает и противовоспалительный эффект [21]. В исследовании R.Prihandoko et al. показано, что агонист TUG-891 обладает активностью в отношении FFAR1 и FFAR4, а агонист TUG-1197 активирует только FFAR4 [21]. Оба агониста были одинаково эффективны в релаксации гладкомышечных клеток дыхательных путей *ex vivo* и *in vivo* в легких мышей, а агонист TUG-891 эффективен у человека и взаимодействует преимущественно с FFAR4. Эти данные подтверждают вывод о том, что FFAR4 может быть фармакологической мишенью для лечения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей человека. Данные R.Prihandoko et al.

также указывают, что двойные агонисты FFAR1/FFAR4 могут эффективно опосредовать расслабление гладкомышечных клеток дыхательных путей, в отличие от селективных агонистов FFAR4 [21].

Сигнальные механизмы FFAR1 и FFAR4

Сигнальный механизм FFAR1

Механизм FFAR1-опосредованной пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей включает в себя два сигнальных пути: MEK/ERK и PI3K/Akt [19].

Сигнальный путь MEK/ERK активируется Gi и Gq через c-Raf [44]. Пролиферация гладкомышечных клеток дыхательной системы запускается тремя вариантами. Первый вариант реализуется через каскад c-Raf/MEK/ERK/гладкомышечные клетки дыхательных путей. Второй вариант подразумевает продолжение первого каскада c-Raf/MEK/ERK, который на уровне mTORC1 сходится с внутриклеточным путем PI3K/Akt и передает сигнал на гладкомышечные клетки через него. Третий вариант активации рецептором Gi сигнального пути MEK/ERK включает его ингибирующее действие на аденилатциклазу, что приводит к снижению уровня цАМФ, активности PKA и блокированию фосфорилирования c-Raf (Gi/аденилатциклаза/цАМФ/PKA/c-Raf/MEK/ERK сигнальный путь). Еще один Gi-опосредованный сигнальный путь MEK/ERK включает субъединицы G $\beta\gamma$ белка Gi. Сигнальный каскад субъединиц G $\beta\gamma$ и Gq, которые опосредуют FFAR1-стимулированное фосфорилирование ERK, до сих пор неясен и требует дальнейшего изучения.

Активация PI3K/Akt также способствует пролиферации гладкомышечных клеток. Внутриклеточный путь PI3K/Akt включает ras и Src и активируется Gi, а также субъединицами G $\beta\gamma$ посредством прямой активации PI3K (Gi/ras/Src/PI3K/Akt). Нижестоящей молекулой PI3K/Akt является mTORC1, которая, как указывалось выше, также перекрестно активируется через MEK/ERK. Это позволяет предположить, что PI3K/Akt и MEK/ERK через mTORC1 активируют строго регулируемую киназу p70S6K, способствующую развитию гиперплазии гладкомышечных клеток и ремоделированию дыхательных путей. Рибосомный белок S6 является следующей за p70S6K нижестоящей мишенью сигнального каскада и отвечает за пролиферацию гладких мышц дыхательных путей.

Как упоминалось выше, FFAR1 человека классически связывается с Gq и Gi белками [12]. Ранее считалось, что FFAR1-стимулированное повышение внутриклеточной концентрации кальция в гладкомышечных клетках опосредовано белком Gq [44]. Однако было показано, что индуцированное олеиновой кислотой фосфорилирование c-Raf/ERK было блокировано ингибиторами Gi и Gq белков. Фосфорилирование Akt, индуцированное олеиновой кислотой не блокировалось ингибитором Gq белка (YM-254890), но устраня-

лось ингибитором Gi белка и это позволило предположить, что фосфорилирование Akt опосредовано белком Gi, связанным с FFAR1 [44]. Эти данные указывают на то, что стимуляция FFAR1 в гладкомышечных клетках индуцирует нижестоящие внутриклеточные сигнальные каскады через оба белка Gq и Gi.

Таким образом, сигнальные пути MEK/ERK и PI3K/Akt независимо индуцируют FFAR1-опосредованную пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей и сходятся в точке каскада mTORC1/p70S6K/S6 [19, 44].

Сигнальный механизм FFAR4

Рецептор FFAR4 может задействовать несколько сигнальных путей для регулирования различных физиологических функций организма и реализации противовоспалительного эффекта [45]. Так, активация Gq/G11 приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция $[Ca^{2+}]$. Этот путь является центральным для многих эффектов FFAR4. Кроме того, Gi способен оказывать ингибирующее действие на аденилатциклазу, что приводит к снижению уровня цАМФ. FFAR4 способен взаимодействовать с рецепторами фосфорилирования, но этот механизм практически не изучен.

Известно, что FFAR4 способен образовывать комплекс с β -аррестином 2, однако сигнальная роль комплекса FFAR4/ β -аррестин 2 все еще изучается. Все больше данных указывают на то, что противовоспалительное действие FFAR4 зависит от данного комплекса, который блокирует воспалительные сигнальные пути, опосредованные TNF α и толл-подобным рецептором-4 (TLR4), уменьшая активность воспаления [46]. Известна важная роль TLR4 в индукции гиперчувствительности дыхательных путей [7]. Активация TLR4 сопровождается формированием Th2-ответа и развитием аллергического воспаления, TLR4 также вовлечены в формирование нейтрофильного воспаления, характерного для фенотипов БА с низким уровнем Th2-ответа, которое ассоциировано с более тяжелым течением заболевания [47]. Продemonстрировано, что комплекс FFAR4/ β -аррестин взаимодействует с трансформирующим фактором роста бета (TGF- β), киназой, активированной TGF- β (TAK1) и белком, связывающим молекулу TAK1 (TAB-1), блокируя высвобождение провоспалительных медиаторов. Механизм противовоспалительного действия включает ингибирование TAK1 через взаимодействие β -аррестина 2 с TAB1, который является активирующим белком для TAK1. Ингибирование TAK1 блокирует нисходящую цепь передачи сигналов в системах IKK β /NF κ B и JNK/AP1. Ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и активирующий протеин 1 (protein activator-1 (AP1)) ответственны как за индукцию врожденного иммунного ответа посредством экспрессии различных провоспалительных цитокинов и антимикробных факторов, так и за стимуляцию приобретенного иммунного ответа через влияние на созревание дендритных клеток, пре-

зентации антигенов и ряд других процессов [48]. Активация IKK β и JNK необходима для передачи сигналов TLR и TNF- α , поэтому locus ингибирования данного рецептора находится на этих киназах. Стимуляция FFAR4 ингибирует фосфорилирование и активацию TAK1, обеспечивая механизм ингибирования передачи сигналов через TLR и TNF- α . Хотя аррестины связаны с GPCR-опосредованной регуляцией MAP/ERK киназ, их роль в данном сигнальном пути также исследуется [45]. Стоит отметить, что противовоспалительные эффекты, опосредованные комплексом FFAR4/ β -аррестин 2 не были характерны для Gq и G11.

Оценка роли FFAR4 в легких в настоящее время находится на ранней стадии исследования, но, вероятно, имеет большие перспективы [32].

Перспективы изучения и спорные вопросы взаимоотношений свободных жирных кислот со средней и длинной цепью и их рецепторов

Вопрос о том, является ли добавление ω 3 ПНЖК в качестве парентерального питательного вещества клинически полезным при бронхолегочной патологии, остается открытым [49, 50, 51]. Альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновые кислоты и их производные играют ключевую роль в разрешении воспаления. Более высокое их потребление связано со снижением заболеваемости при ряде патологий [22, 23], хотя их влияние на бронхолегочные заболевания, такие как ХОБЛ и БА, изучено недостаточно. Считается, что ПНЖК влияют на активность системного воспаления.

При изучении связи потребления ω 3 ПНЖК и респираторными симптомами среди взрослых США с ХОБЛ установлены выраженные индивидуальные различия в ответных реакциях [52]. Авторы данного исследования подчеркивают, что индивидуальные факторы следует принимать во внимание, поскольку это позволит прогнозировать различные ответы на прием ω 3 ПНЖК. Результаты исследования H.Choi et al. [49] показали, что потребление ω 3 ПНЖК не связано с функцией легких, но связано с улучшением качества жизни пациентов с ХОБЛ. Аналогичные результаты представлены M.Fekete et al. [53]. Существуют данные, что более высокие уровни докозагексаеновой кислоты связаны с более низким риском госпитализации и смерти из-за интерстициальных заболеваний легких и меньшим количеством аномалий легких по метадаанным популяционных когортных исследований [50].

Липидные медиаторы, полученные из ω 3 ПНЖК играют ключевую роль в процессах разрешения хронического воспаления при БА [54, 55]. Результаты исследования T.Mochimaru et al. продемонстрировали, что эйкозапентаеновая кислота и ее последующие метаболиты обладают противовоспалительным действием, уменьшая уровень эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА [56]. У детей с полимор-

физмом десатуразы ЖК (RS1535) высокое потребление ω 3 ПНЖК из рыбы в детстве было тесно связано с низким риском развития БА до подросткового возраста. При этом авторы исследования не обнаружили доказательств связи между потреблением ω 3 ПНЖК и заболеваемостью БА в целом ($n=4543$) [57]. Лечение больных БА ω 3 ПНЖК показало эффективность в снижении контрольного теста на БА (АСТ), максимальной скорости выдоха (PEFR), объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁). Однако вопрос о том, может ли диетическое потребление ЖК защитить от развития и прогрессирования БА, остается спорным.

Длинноцепочечные ЖК могут активировать как FFAR1, так и FFAR4, однако их активность и селективность варьируются в зависимости от рецептора. Так, олеиновая кислота имеет более высокое сродство к FFAR1. Посредством активации FFAR1 данная кислота (10 мкМ) индуцирует фосфорилирование как ERK, так и Akt (вовлечены оба сигнальные пути – MEK/ERK и PI3K/Akt) [44], в отличие от FFAR4 посредством нокдауна si RNA. Линолевая и α -линоленовые кислоты обладают равной эффективностью в отношении FFAR1 и FFAR4. Линолевая кислота также индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей посредством фосфорилирования ERK, Akt и p70S6K [44].

Ограниченное число исследований указывает на то, ω 3 ПНЖК оказывают положительные эффекты на восстановление эпителия дыхательных путей посредством FFAR4, который экспрессируется на гладких мышцах дыхательных путей [19, 32]. Так, K.-P. Lee et al. [32] применяли препарат ω 3 ПНЖК (Omacor, 7,75 мг/кг) на модели острого повреждения дыхательных путей у мышей с нокаутом FFAR4 (1 инъекция 30 мг / кг внутривентриально). Через 7-14 дней у мышей, получавших данный препарат, наблюдали появление клеток эпителия бронхов, в то время как в группе контроля – через 21 день. Однако, введение данного препарата необходимо исследовать и на предмет острого повреждения дыхательных путей, поскольку ω 3 ПНЖК стимулируют пролиферацию, но ингибируют дифференцировку клеток Клара, осуществляющих защиту эпителия бронхов.

В исследовании R. Prihandoko et al. [21] были приведены доказательства того, что один из механизмов действия FFAR4 в отношении стимулирования расслабления гладкой мускулатуры дыхательных путей заключается в опосредованном рецептором высвобождении простагландина PGE₂, который впоследствии действует на простагландинный рецептор EP₂. В моделях острого и хронического воспаления, вызванного клещом домашней пыли, озоном и сигаретным дымом, агонисты FFAR4 снижали сопротивление дыхательных путей. Реакция на агонисты FFAR4 / FFAR1 также выражалась релаксацией гладких мышц дыхательных путей человека *ex vivo*. Фармакологическое нацеливание на FFAR4 легких имеет эффективность *in*

vivo и может иметь терапевтическое значение при лечении БА и ХОБЛ [21]. Однако, сложность биологии простагландинов ограничивает эффективность таргетного воздействия на них при заболевании дыхательных путей.

Таким образом, FFAR4 высоко экспрессируется в провоспалительных макрофагах и функционирует как рецептор для ω 3 ПНЖК, опосредуя их противовоспалительные эффекты через ингибирование TLR2/3/4 и TNF- α . Однако, анализ важности этого рецептора по отношению к противовоспалительным сигнальным путям и эффектам ω 3 ПНЖК еще предстоит окончательно выяснить, так как появляющиеся в литературе данные позволяют предположить, что FFAR4 может быть не единственным эффектором для данных ЖК [59]. Например, в ряде работ продемонстрировано, что положительный эффект влияния ω 3 ПНЖК не всегда зависит от данного рецептора [60]. Также актуален вопрос, достаточны ли уровни ω 3 ПНЖК в диетических добавках для того, чтобы активировать рецептор до проявления эффектов данных ЖК. Важно, что распространенные ЖК способны активировать FFAR4, в то время как специфические, редкие ЖК или их производные не проявляют большой активности в отношении FFAR4 *in vitro* [61]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли FFAR4 в регуляции функции гладкомышечных клеток дыхательных путей.

Заключение

Одним из механизмов, поддерживающих хронизацию воспаления в бронхолегочной системе, являются нарушения состава ЖК мембран клеток и синтеза липидных медиаторов, участвующих в разрешении воспаления. Долгие годы ЖК считались только строительными блоками для триглицеридов, фосфолипидов или эфиров холестерина, однако открытие GPCR, к которым относят FFAR, проложило путь для изучения фармакологии рецепторов межклеточных липидных медиаторов. Известно, что ЖК взаимодействуют с рецепторами FFAR, экспрессирующимися на клетках дыхательного тракта, а также на нервных и иммунных клетках, которые могли бы стать привлекательной мишенью для разработки методов лечения хронической бронхолегочной патологии.

В последние годы был исследован противовоспалительный потенциал передачи сигналов через FFAR4, что может быть привлекательным при терапии хронических воспалительных заболеваний легких. FFAR4 функционирует как рецептор/сенсор ω 3 ПНЖК и обеспечивает мощные противовоспалительные эффекты, включает несколько сигнальных путей для регулирования различных физиологических функций организма. Так, активация Gq/G11 приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция (Ca²⁺). Кроме того, Gi способен оказывать ингибирующее действие на аденилатциклазу, что приводит к снижению уровня цАМФ. FFAR4 способен взаимодействовать с рецепто-

рами фосфорилирования, но этот механизм практически не изучен. Известно, что FFAR4 способен образовывать комплекс с β -аррестином 2, за которым следует эндоцитоз рецептора и ингибирование TAB1-опосредованной активации TAK1, обеспечивающий механизм ингибирования провоспалительных сигнальных путей TLR и TNF- α . Кроме того, ω 3 ПНЖК вызывают опосредованные FFAR4 сенсibiliзирующие к инсулину эффекты *in vivo*, которые могут быть важны при лечении фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

Наряду с нервными и иммунными клетками, FFAR1 экспрессируется на гладких мышцах дыхательных путей, способствует их сокращению, развитию гипертрофии и гиперплазии, вызывая обострение и прогрессирование БА. Поэтому данный рецептор также привлекает пристальное внимание исследователей. FFAR1 является рецептором для ω 6 ПНЖК. Механизм FFAR1-опосредованной пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей включает в себя два сигнальных пути: MEK/ERK и PI3K/Akt, которые независимо индуцируют FFAR1-опосредованную пролиферацию клеток гладкомышечных клеток дыхательных путей и сходятся в точке каскада mTORC1/p70S6K/S6. Дальнейшее изучение роли данного рецептора в патогенетических механизмах бронхолегочной патологии является крайне актуальным направлением исследований. Поддержание баланса ω 3/ ω 6 ПНЖК, имеющего важное значение для реализации противовоспалительных функций ω 3 ПНЖК, позволит модулировать активность хронического воспаления в бронхолегочной системе.

Спорные вопросы, касающиеся эффективности и стандартизации доз ПНЖК, по-прежнему ограничи-

вают их широкое применение при бронхолегочной патологии. Анализ важности FFAR4 по отношению к противовоспалительным сигнальным путям и эффектам ω 3 ПНЖК еще предстоит окончательно выяснить. Актуален вопрос, достаточны ли уровни ω 3 ПНЖК в диетических добавках для того, чтобы активировать рецептор до проявления эффектов данных ЖК. Важно, что распространенные ЖК способны активировать FFAR4, в то время как специфические, редкие ЖК или их производные, не проявляют большой активности в отношении FFAR4 *in vitro*. Необходимы дальнейшие исследования изучения роли FFAR4 в пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей. Длинноцепочечные ЖК могут активировать как FFAR1, так и FFAR4, однако их активность и селективность варьируются в зависимости от рецептора.

Таким образом, систематизированные в обзоре данные о ЖК со средней и длинной цепью и их рецепторах позволят привлечь внимание научно-исследовательских коллективов к новым терапевтическим мишеням при бронхолегочной патологии.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations // *Respir. Med.* 2020. Vol.166. Article number: 105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938
2. Beasley R., Braithwaite I., Semprini A., Kearns C., Weatherall M., Pavord I.D. Optimal Asthma Control: Time for a New Target // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol.201, №12. P.1480–1487. doi: 10.1164/rccm.201910-1934CI
3. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The role of regulatory neuropeptides and neurotrophic factors in asthma pathophysiology // *Russian Open Medical Journal.* 2019. Vol.8. Article CID: e04014. doi: 10.15275/rusomj.2019.0402
4. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentration and BDNF/TrkB Gene Polymorphisms in Croatian Adults with Asthma // *J. Pers. Med.* 2020. Vol.10, №4. Article number: 189. doi: 10.3390/jpm10040189
5. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Y.K., Gvozdenko T.A. Molecular targets of fatty acid ethanolamides in asthma // *Medicina.* 2019. Vol.55, №4. Article number: 87. doi: 10.3390/medicina55040087
6. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Dysfunction of transient receptor potential ion channels as an important pathophysiological mechanism in asthma // *Russian Open Medical Journal.* 2020. Vol.9, №1. Article CID: e0102. doi: 10.15275/rusomj.2020.0102
7. Kytikova O.Y., Perelman J.M., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Kolosov V.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as a Therapeutic Target in Asthma // *PPAR Research.* 2020. Article ID: 8906968. <https://doi.org/10.1155/2020/8906968>
8. Cai F., Jin S., Chen G. The Effect of Lipid Metabolism on CD4+ T Cells // *Mediators Inflamm.* 2021. Article ID: 6634532. doi: 10.1155/2021/6634532

9. Monga N., Sethi G.S., Kondepudi K.K., Naura A.S. Lipid mediators and asthma: Scope of therapeutics // *Biochem. Pharmacol.* 2020. Vol.179. Article number: 113925. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113925
10. Markelić I., Hlapčić I., Rogić D., Rako I., Samaržija M., Popović-Grle S., Rumora L., Vukić Dugac A. Lipid profile and atherogenic indices in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021. Vol.31, №1. P.153–161. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.039
11. Sobczak A.IS., Pitt S.J., Smith T.K., Ajjan R.A., Stewart A.J. Lipidomic profiling of plasma free fatty acids in type-1 diabetes highlights specific changes in lipid metabolism // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2021. Vol.1866, №1. Article number: 158823. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158823
12. Milligan G., Shimpukade B., Ulven T., Hudson B.D. Complex pharmacology of free fatty acid receptors // *Chem. Rev.* 2017. Vol.117, №1. P.67–110. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00056
13. Congreve M., de Graaf C., Swain N.A., Tate C.G.. Impact of GPCR Structures on Drug Discovery // *Cell.* 2020. Vol.181, №1. P.81–91. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.003
14. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease // *Physiol. Rev.* 2020. Vol.100, №1. P.171–210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018
15. Son S.E., Kim N.J., Im D.S. Development of Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4/GPR120) Agonists in Health Science // *Biomol. Ther. (Seoul).* 2021. Vol.29, №1. P.22–30. doi: 10.4062/biomolther.2020.213
16. Bartoszek A., Moo E.V., Binienda A., Fabisiak A., Krajewska J.B., Mosińska P., Niewinna K., Tarasiuk A., Martemyanov K., Salaga M., Fichna J. Free Fatty Acid Receptors as new potential therapeutic target in inflammatory bowel diseases // *Pharmacol. Res.* 2020. Vol.152. Article number: 104604. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104604
17. Hara T. Ligands at Free Fatty Acid Receptor 1 (GPR40) // *Handb Exp. Pharmacol.* 2017. Vol.236. P.1–16. doi: 10.1007/164_2016_59
18. Rani L., Grewal A.S., Sharma N., Singh S. Recent Updates on Free Fatty Acid Receptor 1 (GPR-40) Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus // *Mini Rev. Med. Chem.* 2020. Vol.21, №4. P.426–470. doi: 10.2174/1389557520666201023141326
19. Mizuta K., Matoba A., Shibata S., Masaki E., Charles W., Emala Sr. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors // *Jpn Dent. Sci. Rev.* 2019. Vol.55, №1. P.103–107. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.07.002
20. Xu S., Schwab A., Karmacharya N., Cao G., Woo J., Kim N., An S.S., Panettieri R.A. Jr., Jude J.A. FFAR1 activation attenuates histamine-induced myosin light chain phosphorylation and cortical tension development in human airway smooth muscle cells // *Respir. Res.* 2020. Vol.21, №1. Article number: 317. doi: 10.1186/s12931-020-01584-w
21. Prihandoko R., Kaur D., Wiegman C.H., Alvarez-Curto E., Donovan C., Chachi L., Ulven T., Tyas M.R., Euston E., Dong Z., Alharbi A.G.M., Kim R.Y., Lowe J.G., Hansbro P.M., Chung K.F., Brightling C.E., Milligan G., Tobin A.B. Pathophysiological regulation of lung function by the free fatty acid receptor FFA4 // *Sci. Transl. Med.* 2020. Vol.12, №557. Article number: eaaw9009. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw9009
22. Bhatt D.L., Budoff M.J., Mason R.P. A Revolution in Omega-3 Fatty Acid Research // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol.76, №18. P.2098–2101. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.005
23. Lan M., Nguyen T., Gray S. Omega-3 Fatty Acid Supplements for the Prevention of Cardiovascular Disease // *Sr Care Pharm.* 2020. Vol.35, №7. P.318–323. doi: 10.4140/TCP.n.2020.318
24. Qiu X., Xie X., Meesapyodsuk D. Molecular mechanisms for biosynthesis and assembly of nutritionally important very long chain polyunsaturated fatty acids in microorganisms // *Prog. Lipid Res.* 2020. Vol.79. Article number: 101047. doi: 10.1016/j.plipres.2020.101047
25. Zhang L., Hames K.C., Jensen M.D. Regulation of direct adipose tissue free fatty acid storage during mixed meal ingestion and high free fatty acid concentration conditions // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol.320, №2. P.208–218. doi: 10.1152/ajpendo.00408.2020
26. Pujol J.B., Christinat N., Ratinaud Y., Savoia C., Mitchell S.E., Dioum E.H.M. Coordination of GPR40 and Ketogenesis Signaling by Medium Chain Fatty Acids Regulates Beta Cell Function // *Nutrients.* 2018. Vol.10, №4. Article number: 473. doi: 10.3390/nu10040473
27. Mizuta K., Sasaki H., Zhang Y., Matoba A., Emala C.W. Sr. The short-chain free fatty acid receptor FFAR3 is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020. Vol.318, №6. P.1248–1260. doi: 10.1152/ajplung.00357.2019
28. Teng D., Chen J., Li D., Wu Z., Li W., Tang Y., Liu G. Computational Insights into Molecular Activation and Positive Cooperative Mechanisms of FFAR1 Modulators // *J. Chem. Inf. Model.* 2020. Vol.60, №6. P.3214–3230. doi: 10.1021/acs.jcim.0c00030
29. Atanasio S., Deganutti G., Reynolds CA. Addressing free fatty acid receptor 1 (FFAR1) activation using supervised molecular dynamics. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2020. Vol.34, №11. P.1181–1193. doi: 10.1007/s10822-020-00338-6
30. Li Z., Zhou Z., Zhang L. Current status of GPR40/FFAR1 modulators in medicinal chemistry (2016-2019): a patent review // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2020. Vol.30 №1. P.27–38. doi: 10.1080/13543776.2020
31. Nagasawa T., Ishimaru K., Higashiyama S., Hama Y., Mitsutake S. Teadenol A in microbial fermented tea acts as

a novel ligand on GPR120 to increase GLP-1 secretion // *Food Funct.* 2020. Vol.11, №12. P.10534–10541. doi: 10.1039/d0fo02442b

32. Lee K.-P., Park S.-J., Kang S., Koh J.-M., Sato K., Chung H.-Y., Okajima F., Im D.-S., ω -3 polyunsaturated fatty acids accelerate airway repair by activating FFA4 in club cells // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017. Vol.312, №6. P.835–844. doi.org/10.1152/ajplung.00350.2016

33. Im D.S. GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, №3. Article number: 1034. doi: 10.3390/ijms22031034

34. Li N.X., Brown S., Kowalski T., Wu M., Yang L., Dai G., Petrov A., Ding Y., Dlugi, T., Wood H.B. GPR119 agonism increases glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2018. Vol.67, №7. P.1401–1413. doi: 10.2337/db18-0031

35. Chen J., Sang Z., Li L., He L., Ma L. Discovery of 5-methyl-2-(4-((4-(methylsulfonyl)benzyl)oxy)phenyl)-4-(piperazin-1-yl)pyrimidine derivatives as novel GRP119 agonists for the treatment of diabetes and obesity // *Mol. Divers.* 2017. Vol.21, №3. P.637–654. doi: 10.1007/s11030-017-9755-6

36. Chen L.H., Zhang Q., Xie X., Nan F.J. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists // *J. Med. Chem.* 2020. Vol.63, №24. P.15399–15409. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01378

37. Peters A., Rabe P., Krumbholz P., Kalwa H., Kraft R., Schöneberg T., Stäubert C. Natural biased signaling of hydroxycarboxylic acid receptor 3 and G protein-coupled receptor 84 // *Cell Commun. Signal.* 2020. Vol.18, №1. Article number: 31. doi: 10.1186/s12964-020-0516-2

38. Luscombe Vincent B., Lucy D., Bataille Carole J.R., Russell Angela J., Greaves David R. 20 Years an Orphan: Is GPR84 a Plausible Medium-Chain Fatty Acid-Sensing Receptor? // *DNA and Cell Biology.* 2020. Vol.39. №11. P.1926–1937. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.5846>

39. Pillaiyar T., Köse M., Sylvester K., Weighardt H., Thimm D., Borges G., Förster I., von Kügelgen I., Müller C.E. Diindolylmethane Derivatives: Potent Agonists of the Immunostimulatory Orphan G Protein-Coupled Receptor GPR84 // *J. Med. Chem.* 2017. Vol.60, №9. P.3636–3655. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01593

40. Labéguère F., Dupont S., Alvey L., Soulas F. Discovery of 9-Cyclopropylethynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one (GLPG1205), a Unique GPR84 Negative Allosteric Modulator Undergoing Evaluation in a Phase II Clinical Trial // *J. Med. Chem.* 2020. Vol.63, №22. P.13526–13545. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00272

41. Lin-Hai Chen., Qing Zhang., Xin Xie., Fa-Jun Nan. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists // *J. Med. Chem.* 2020. Vol.63, №24. P.15399–15409. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01378>

42. Marsango S., Barki N., Jenkins L., Tobin A.B., Milligan G. Therapeutic validation of an orphan G protein-coupled receptor: The case of GPR84 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. P.1–13. <https://doi.org/10.1111/bph.15248>

43. Denisenko Y.K., Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kantur T.A. Lipid-Induced Mechanisms of Metabolic Syndrome // *J. Obes.* 2020. Vol.2020. Article ID: 5762395. doi: 10.1155/2020/5762395

44. Matoba A., Matsuyama N., Shibata S., Masaki E., Emala C.W., Mizuta K. The free fatty acid receptor 1 promotes airway smooth muscle cell proliferation through MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018. Vol.314, №3. P.333–348. doi: 10.1152/ajplung.00129.2017

45. Alvarez-Curto E., Inoue A., Jenkins L., Raihan S. Z., Prihandoko R., Tobin A.B., Milligan G., Targeted elimination of G proteins and arrestins defines their specific contributions to both intensity and duration of G protein-coupled receptor signalling // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol.291, №53. P.27147–27159. doi.org/10.1074/jbc.M116.754887

46. Pærregaard S.I. FFAR4 (GPR120) Signaling is not required for anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol.2016. Article number: 1536047. doi: 10.1155/2016/1536047

47. Lv J., Yu Q., Lv J., Di C., Lin X., Su W., Wu M., Xia Z. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation // *Eur. J. Immunol.* 2018. Vol.48, №11. P.1838–1850. doi: 10.1002/eji.201847663

48. Zakeri A., Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number: 1027. doi: 10.3389/fimmu.2018.01027

49. Choi H., Kim T. Polyunsaturated fatty acids, lung function, and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Yeungnam Univ. J. Med.* 2020. Vol.37, №3. P.194–201. doi: 10.12701/yujm.2020.00052

50. Kim J.S., Steffen B.T., Podolanczuk A.J., Kawut S.M., Noth I., Raghu G., Michos E.D., Hoffman E.A., Axelsson G.T., Gudmundsson G., Gudnason V., Gudmundsson E.F., Murphy R.A., Dupuis J., Xu H., Vasan R.S., O'Connor G.T., Harris W.S., Hunninghake G.M., Barr R.G., Tsai M.Y., Lederer D.J. Associations of omega-3 Fatty Acids With Interstitial Lung Disease and Lung Imaging Abnormalities Among Adults // *Am. J. Epidemiol.* 2021. Vol.190, №1. P.95–108. doi: 10.1093/aje/kwaa168

51. Abdo-Sultan M.K., Abd-El-Lateef R.S., Kamel F.Z. Efficacy of Omega-3 Fatty Acids Supplementation versus Sublingual Immunotherapy in Patients with Bronchial Asthma // *Egypt. J. Immunol.* 2019. Vol.26, №1. P.79–89.

52. Lemoine S.C.M., Brigham E.P., Woo H., Hanson C.K., McCormack M.C., Koch A. Omega-3 fatty acid intake and prevalent respiratory symptoms among U.S. adults with COPD // *BMC Pulm. Med.* 2019. Vol.19. Article number: 97. doi: 10.1186/s12890-019-0852-4
53. Fekete M., Szöllösi G., Németh A.N., Varga J.T. [Clinical value of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in chronic obstructive pulmonary disease] // *Orv. Hetil.* 2021. Vol.162, №1. P.23–30. doi: 10.1556/650.2021.31973
54. Fussbroich D., Colas R.A., Eickmeier O., Trischler J., Jerkic S.P., Zimmermann K., Göpel A., Schwenger T., Schaible A., Henrich D., Baer P., Zielen S., Dalli J., Beermann C., Schubert R.A. combination of LCPUFA ameliorates airway inflammation in asthmatic mice by promoting pro-resolving effects and reducing adverse effects of EPA // *Mucosal Immunol.* 2020. Vol.13, №3. P.481–492. doi: 10.1038/s41385-019-0245-2
55. van Brakel L., Mensink R.P., Wesseling G., Plat J. Nutritional Interventions to Improve Asthma-Related Outcomes through Immunomodulation: A Systematic Review // *Nutrients.* 2020. Vol.12, №12. Article number: 3839. doi: 10.3390/nu12123839
56. Mochimaru T., Fukunaga K., Miyata J., Matsusaka M., Masaki K., Kabata H., Ueda S., Suzuki Y., Goto T., Urabe D., Inoue M., Isobe Y., Arita M., Betsuyaku T. 12-OH-17,18-Epoxyeicosatetraenoic acid alleviates eosinophilic airway inflammation in murine lungs // *Allergy.* 2018. Vol.73, №2. P.369–378. doi: 10.1111/all.13297
57. Talaei M., Sdonia E., Calder P.C., Jones L.R., Emmett P.M., Granell R., Bergström A., Melén E., Shaheen S.O. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids in childhood, FADS genotype, and incident asthma // *Eur. Respir. J.* 2021. Article number: 2003633. doi: 10.1183/13993003.03633-2020
58. El-Fayoumi S.H., Mahmoud A.A., Fahmy A., Ibrahim I.A.A.E. Effect of omega-3 fatty acids on glucose homeostasis: role of free fatty acid receptor 1 // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2020. Vol.393, №10. P.1797–1808. doi: 10.1007/s00210-020-01883-5
59. Saini R.K., Keum Y.S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance. A review // *Life Sci.* 2018. Vol.203. P.255–267. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.049
60. Shewale S.V. In vivo activation of leukocyte GPR120/FFAR4 by PUFAs has minimal impact on atherosclerosis in LDL receptor knockout mice // *J. Lipid Res.* 2017. Vol.58, №1. P.236–246. doi: 10.1194/jlr.M072769
61. Houthuijzen J.M. Fatty acid 16:4(n-3) stimulates a GPR120-induced signaling cascade in splenic macrophages to promote chemotherapy resistance // *FASEB J.* 2017. Vol.31. P.2195–2209. doi: 10.1096/fj.201601248R

REFERENCES

1. Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med.* 2020; 166:105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938
2. Beasley R., Braithwaite I., Semprini A., Kearns C., Weatherall M., Pavord I.D. Optimal Asthma Control: Time for a New Target. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(12):1480–1487. doi: 10.1164/rccm.201910-1934CI
3. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The role of regulatory neuropeptides and neurotrophic factors in asthma pathophysiology. *Russian Open Medical Journal* 2019; 8:e04014. doi: 10.15275/rusomj.2019.0402
4. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentration and BDNF/TrkB Gene Polymorphisms in Croatian Adults with Asthma. *J. Pers. Med.* 2020; 10(4):189. doi: 10.3390/jpm10040189
5. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Y.K., Gvozdenko T.A. Molecular targets of fatty acid ethanolamides in asthma. *Medicina* 2019; 55(4):87. doi: 10.3390/medicina55040087
6. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Dysfunction of transient receptor potential ion channels as an important pathophysiological mechanism in asthma. *Russian Open Medical Journal* 2020; 9 (1):e0102. doi: 10.15275/rusomj.2020.0102
7. Kytikova O.Y., Perelman J.M., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Kolosov V.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as a Therapeutic Target in Asthma. *PPAR Research* 2020; 2020:8906968. <https://doi.org/10.1155/2020/8906968>
8. Cai F., Jin S., Chen G. The Effect of Lipid Metabolism on CD4+ T Cells. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021:6634532. doi: 10.1155/2021/6634532
9. Monga N., Sethi G.S., Kondepudi K.K., Naura A.S. Lipid mediators and asthma: Scope of therapeutics. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179:113925. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113925
10. Markelić I., Hlapčić I., Rogić D., Rako I., Samaržija M., Popović-Grle S., Rumora L., Vukić Dugac A. Lipid profile and atherogenic indices in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021; 31(1):153–161. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.039
11. Sobczak A.IS., Pitt S.J., Smith T.K., Ajjan R.A., Stewart A.J. Lipidomic profiling of plasma free fatty acids in type-1 diabetes highlights specific changes in lipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2021;

1866(1):158823. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158823

12. Milligan G., Shimpukade B., Ulven T., Hudson B.D. Complex pharmacology of free fatty acid receptors. *Chem. Rev.* 2017; 117(1):67–110. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00056

13. Congreve M., de Graaf C., Swain N.A., Tate C.G. Impact of GPCR Structures on Drug Discovery. *Cell* 2020; 181(1):81–91. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.003

14. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2020; 100(1):171–210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018

15. Son S.E., Kim N.J., Im D.S. Development of Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4/GPR120) Agonists in Health Science. *Biomol. Ther. (Seoul)* 2021; 29(1):22–30. doi: 10.4062/biomolther.2020.213

16. Bartoszek A., Moo E.V., Binienda A., Fabisiak A., Krajewska J.B., Mosińska P., Niewinna K., Tarasiuk A., Martemyanov K., Salaga M., Fichna J. Free Fatty Acid Receptors as new potential therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Pharmacol. Res.* 2020; 152:104604. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104604

17. Hara T. Ligands at Free Fatty Acid Receptor 1 (GPR40). *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 236:1–16. doi: 10.1007/164_2016_59

18. Rani L., Grewal A.S., Sharma N., Singh S. Recent Updates on Free Fatty Acid Receptor 1 (GPR-40) Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Mellitus. Mini Rev. Med. Chem.* 2020; 21(4):426–470. doi: 10.2174/1389557520666201023141326

19. Mizuta K., Matoba A., Shibata S., Masaki E., Charles W., Emala Sr. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors. *Jpn Dent. Sci. Rev.* 2019; 55(1):103–107. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.07.002

20. Xu S., Schwab A., Karmacharya N., Cao G., Woo J., Kim N., An S.S., Panettieri R.A. Jr., Jude J.A. FFAR1 activation attenuates histamine-induced myosin light chain phosphorylation and cortical tension development in human airway smooth muscle cells. *Respir. Res.* 2020; 21(1):317. doi: 10.1186/s12931-020-01584-w

21. Prihandoko R., Kaur D., Wiegman C.H., Alvarez-Curto E., Donovan C., Chachi L., Ulven T., Tyas M.R., Euston E., Dong Z., Alharbi A.G.M., Kim R.Y., Lowe J.G., Hansbro P.M., Chung K.F., Brightling C.E., Milligan G., Tobin A.B. Pathophysiological regulation of lung function by the free fatty acid receptor FFA4. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12(557):eaaw9009. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw9009

22. Bhatt D.L., Budoff M.J., Mason R.P. A Revolution in Omega-3 Fatty Acid Research. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(18):2098–2101. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.005

23. Lan M., Nguyen T., Gray S. Omega-3 Fatty Acid Supplements for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Sr Care Pharm.* 2020; 35(7):318–323. doi: 10.4140/TCP.n.2020.318

24. Qiu X., Xie X., Meesapyodsuk D. Molecular mechanisms for biosynthesis and assembly of nutritionally important very long chain polyunsaturated fatty acids in microorganisms. *Prog. Lipid Res.* 2020; 79:101047. doi: 10.1016/j.plip-res.2020.101047

25. Zhang L., Hames K.C., Jensen M.D. Regulation of direct adipose tissue free fatty acid storage during mixed meal ingestion and high free fatty acid concentration conditions. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021; 320(2):208–218. doi: 10.1152/ajpendo.00408.2020

26. Pujol J.B., Christinat N., Ratinaud Y., Savoia C., Mitchell S.E., Dioum E.H.M. Coordination of GPR40 and Ketogenesis Signaling by Medium Chain Fatty Acids Regulates Beta Cell Function. *Nutrients* 2018; 10(4):473. doi: 10.3390/nu10040473

27. Mizuta K., Sasaki H., Zhang Y., Matoba A., Emala C.W. Sr. The short-chain free fatty acid receptor FFAR3 is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 318(6):1248–1260. doi: 10.1152/ajplung.00357.2019

28. Teng D., Chen J., Li D., Wu Z., Li W., Tang Y., Liu G. Computational Insights into Molecular Activation and Positive Cooperative Mechanisms of FFAR1 Modulators. *J. Chem. Inf. Model.* 2020; 60(6):3214–3230. doi: 10.1021/acs.jcim.0c00030.

29. Atanasio S., Deganutti G., Reynolds CA. Addressing free fatty acid receptor 1 (FFAR1) activation using supervised molecular dynamics. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2020; 34(11):1181–1193. doi: 10.1007/s10822-020-00338-6

30. Li Z., Zhou Z., Zhang L. Current status of GPR40/FFAR1 modulators in medicinal chemistry (2016-2019): a patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2020; 30(1):27–38. doi: 10.1080/13543776.2020

31. Nagasawa T., Ishimaru K., Higashiyama S., Hama Y., Mitsutake S. Teadenol A in microbial fermented tea acts as a novel ligand on GPR120 to increase GLP-1 secretion. *Food Funct.* 2020; 11(12):10534–10541. doi: 10.1039/d0fo02442b

32. Lee K.-P., Park S.-J., Kang S., Koh J.-M., Sato K., Chung H.-Y., Okajima F., Im D.-S., ω -3 polyunsaturated fatty acids accelerate airway repair by activating FFA4 in club cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017; 312(6):835–844. doi.org/10.1152/ajplung.00350.2016

33. Im D.S. GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(3):1034. doi: 10.3390/ijms22031034

34. Li N.X., Brown S., Kowalski T., Wu M., Yang L., Dai G., Petrov A., Ding Y., Dlugo, T., Wood H.B. GPR119 ag-

onism increases glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2018; 67(7):1401–1413. doi: 10.2337/db18-0031

35. Chen J., Sang Z., Li L., He L., Ma L. Discovery of 5-methyl-2-(4-((4-(methylsulfonyl)benzyl)oxy)phenyl)-4-(piperazin-1-yl)pyrimidine derivatives as novel GRP119 agonists for the treatment of diabetes and obesity. *Mol. Divers.* 2017; 21(3):637–654. doi: 10.1007/s11030-017-9755-6

36. Chen L.H., Zhang Q., Xie X., Nan F.J. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists. *J. Med. Chem.* 2020; 63(24):15399–15409. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01378

37. Peters A., Rabe P., Krumbholz P., Kalwa H., Kraft R., Schöneberg T., Stäubert C. Natural biased signaling of hydroxycarboxylic acid receptor 3 and G protein-coupled receptor 84. *Cell Commun. Signal.* 2020; 18(1):31. doi: 10.1186/s12964-020-0516-2

38. Luscombe Vincent B., Lucy D., Bataille Carole J.R., Russell Angela J., Greaves David R.. 20 Years an Orphan: Is GPR84 a Plausible Medium-Chain Fatty Acid-Sensing Receptor? *DNA and Cell Biology* 2020; 39 (11):1926–1937. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.5846>

39. Pillaiyar T., Köse M., Sylvester K., Weighardt H., Thimm D., Borges G., Förster I., von Kügelgen I/, Müller C.E. Diindolylmethane Derivatives: Potent Agonists of the Immunostimulatory Orphan G Protein-Coupled Receptor GPR84. *J. Med. Chem.* 2017; 60(9):3636–3655. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01593

40. Labéguère F., Dupont S., Alvey L., Soulas F.. Discovery of 9-Cyclopropylethynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one (GLPG1205), a Unique GPR84 Negative Allosteric Modulator Undergoing Evaluation in a Phase II Clinical Trial. *J. Med. Chem.* 2020; 63(22):13526–13545. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00272

41. Lin-Hai Chen., Qing Zhang., Xin Xie., Fa-Jun Nan. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists. *J. Med. Chem.* 2020; 63(24):15399–15409. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01378>

42. Marsango S., Barki N., Jenkins L., Tobin A.B., Milligan G. Therapeutic validation of an orphan G protein-coupled receptor: The case of GPR84. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 1–13. <https://doi.org/10.1111/bph.15248>

43. Denisenko Y.K., Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kantur T.A. Lipid-Induced Mechanisms of Metabolic Syndrome. *J. Obes.* 2020; 2020: 5762395. doi: 10.1155/2020/5762395

44. Matoba A., Matsuyama N., Shibata S., Masaki E., Emala C.W., Mizuta K. The free fatty acid receptor 1 promotes airway smooth muscle cell proliferation through MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018; 314(3):333–348. doi: 10.1152/ajplung.00129.2017

45. Alvarez-Curto E., Inoue A., Jenkins L., Raihan S. Z., Prihandoko R., Tobin A.B., Milligan G., Targeted elimination of G proteins and arrestins defines their specific contributions to both intensity and duration of G protein-coupled receptor signalling. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(53):27147–27159. doi: 10.1074/jbc.M116.754887

46. Pærregaard S.I. FFAR4 (GPR120) Signaling is not required for anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:1536047. doi: 10.1155/2016/1536047

47. Lv J., Yu Q., Lv J., Di C., Lin X., Su W., Wu M., Xia Z. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48(11):1838–1850. doi: 10.1002/eji.201847663

48. Zakeri A., Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol.* 2018; 9:1027. doi: 10.3389/fimmu.2018.01027

49. Choi H., Kim T. Polyunsaturated fatty acids, lung function, and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2020; 37(3):194–201. doi: 10.12701/yujm.2020.00052

50. Kim J.S., Steffen B.T., Podolanczuk A.J., Kawut S.M., Noth I., Raghu G., Michos E.D., Hoffman E.A., Axelsson G.T., Gudmundsson G., Gudnason V., Gudmundsson E.F., Murphy R.A., Dupuis J., Xu H., Vasan R.S., O'Connor G.T., Harris W.S., Hunninghake G.M., Barr R.G., Tsai M.Y., Lederer D.J. Associations of omega-3 Fatty Acids With Interstitial Lung Disease and Lung Imaging Abnormalities Among Adults. *Am. J. Epidemiol.* 2021; 190(1):95–108. doi: 10.1093/aje/kwaa168

51. Abdo-Sultan M.K., Abd-El-Lateef R.S., Kamel F.Z. Efficacy of Omega-3 Fatty Acids Supplementation versus Sublingual Immunotherapy in Patients with Bronchial Asthma. *Egypt. J. Immunol.* 2019; 26(1):79–89.

52. Lemoine S.C.M., Brigham E.P., Woo H., Hanson C.K., McCormack M.C., Koch A. Omega-3 fatty acid intake and prevalent respiratory symptoms among U.S. adults with COPD. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19:97. doi: 10.1186/s12890-019-0852-4

53. Fekete M., Szöllösi G., Németh A.N., Varga J.T. [Clinical value of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Orv. Hetil.* 2021; 162(1):23–30 (in Hungarian). doi: 10.1556/650.2021.31973

54. Fussbroich D., Colas R.A., Eickmeier O., Trischler J., Jerkic S.P., Zimmermann K., Göpel A., Schwenger T., Schaible A., Henrich D., Baer P., Zielen S., Dalli J., Beermann C., Schubert R.A. combination of LCPUFA ameliorates airway inflammation in asthmatic mice by promoting pro-resolving effects and reducing adverse effects of EPA. *Mucosal Immunol.* 2020; 13(3):481–492. doi: 10.1038/s41385-019-0245-2

55. van Brakel L., Mensink R.P., Wesseling G., Plat J. Nutritional Interventions to Improve Asthma-Related Outcomes through Immunomodulation: A Systematic Review. *Nutrients* 2020; 12(12):3839. doi: 10.3390/nu12123839
56. Mochimaru T., Fukunaga K., Miyata J., Matsusaka M., Masaki K., Kabata H., Ueda S., Suzuki Y., Goto T., Urabe D., Inoue M., Isobe Y., Arita M., Betsuyaku T. 12-OH-17,18-Epoxyeicosatetraenoic acid alleviates eosinophilic airway inflammation in murine lungs. *Allergy* 2018; 73(2):369–378. doi: 10.1111/all.13297
57. Talaei M., Sdona E., Calder P.C., Jones L.R., Emmett P.M., Granell R., Bergström A., Melén E., Shaheen S.O. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids in childhood, FADS genotype, and incident asthma. *Eur. Respir. J.* 2021; 2003633. doi: 10.1183/13993003.03633-2020
58. El-Fayoumi S.H., Mahmoud A.A., Fahmy A., Ibrahim I.A.A. Effect of omega-3 fatty acids on glucose homeostasis: role of free fatty acid receptor 1. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2020; 393(10):1797–1808. doi: 10.1007/s00210-020-01883-5
59. Saini R.K., Keum Y.S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance. A review. *Life Sci.* 2018; 203:255–267. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.049
60. Shewale S.V. In vivo activation of leukocyte GPR120/FFAR4 by PUFAs has minimal impact on atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *J. Lipid Res.* 2017; 58(1):236–246. doi: 10.1194/jlr.M072769
61. Houthuijzen J.M. Fatty acid 16:4(n-3) stimulates a GPR120-induced signaling cascade in splenic macrophages to promote chemotherapy resistance. *FASEB J.* 2017; 31:2195–2209. doi: 10.1096/fj.201601248R

Информация об авторах:

Оксана Юрьевна Кыткова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: kytikova@yandex.ru

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: 0000-0003-4130-8899; e-mail: karaman@inbox.ru

Марина Владимировна Антонюк, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonjukm@mail.ru

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

Author information:

Oksana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: kytikova@yandex.ru

Tatiana P. Novgorodtseva, PhD, DSc (Biol.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

Yulia K. Denisenko PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: 0000-0003-4130-8899; e-mail: karaman@inbox.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonjukm@mail.ru

Tatiana A. Gvozdenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Поступила 17.02.2021
Принята к печати 18.03.2021

Received February 17, 2021
Accepted March 18, 2021

УДК 577.125.2/-8:612.646

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-129-137

ПРОСТАГЛАНДИНЫ И ИХ РОЛЬ В РАННИЕ ПЕРИОДЫ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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. Проведен краткий анализ научных публикаций о роли простагландинов в ранние периоды эмбрионального развития. **Результаты.** В процессе изучения литературных данных, как отечественных, так и в большей части, зарубежных авторов, установлена роль простагландинов, как паракринных факторов, участвующих в увеличении проницаемости сосудов и ангиогенезе, опосредующих эффект половых гомонов и экспрессию факторов роста (сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиопоэтин) во время имплантации и децидуализации. Описаны эффекты простагландинов на деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса матки. Показано значение простагландинов в транспортировке гамет и эмбрионов. Приведены сведения о роли простагландинов в росте и развитии бластоцисты, а также инвазии трофобластов. **Заключение.** Понимание роли простагландинов в ранние периоды эмбрионального развития далеко не полное. Несмотря на активные исследования, остается много вопросов относительно механизмов действия, функций простагландинов на начальных этапах эмбриогенеза. Большая часть информации была получена в результате исследований на животных. Поэтому для дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе разнообразного действия простагландинов на процессы эмбриогенеза, необходимо проводить дополнительные исследования на людях.

Ключевые слова: простагландины, ранние периоды эмбриогенеза.

PROSTAGLANDINS AND THEIR ROLE AT EARLY STAGES OF EMBRYONIC DEVELOPMENT (REVIEW)

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. A brief analysis of scientific publications on the role of prostaglandins at early stages of embryonic development has been carried out. **Results.** In the process of studying the literature data, both national and, for the most part, foreign authors, the role of prostaglandins was established as paracrine factors involved in an increase in vascular permeability and angiogenesis, mediating the effect of gonads and the expression of growth factors (vascular endothelial growth factor, angiopoietin) during implantation and decidualization. The effects of prostaglandins on the degradation and remodeling of the extracellular matrix of the uterus are described. The role of prostaglandins in the transportation of gametes and embryos is shown. Information on the role of prostaglandins in the growth and development of blastocysts, as well as trophoblast invasion, is presented. **Conclusion.** The understanding of the role of prostaglandins at the early stages of embryonic development is far from complete. Despite active research in this direction, scientists still have many questions regarding the mechanisms of action, the functions of prostaglandins at the initial stages of embryogenesis. Most of the information has come from animal studies, mainly rodents. Therefore, to further study the mechanisms underlying the diverse action of prostaglandins on multiple processes of embryogenesis, it is necessary to carry out additional studies in humans.

Key words: prostaglandins, early stages of embryogenesis.

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, DSc (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. Простагландины и их роль в ранние периоды эмбрионального развития (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.129–137. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-129-137

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. Prostaglandins and their role at early stages of embryonic development (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):129–139 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-129-137

Согласно современным представлениям, простагландины (PG) – группа биологически активных соединений, относящихся к ненасыщенным жирным кислотам, вырабатываемым клетками различных органов и тканей. Существуют пять типов PG (также известных как простаноиды): простагландин E2 (PGE2), простагландин D2 (PGD2), простагландин F2α (PGF2α), простагландин I2 (PGI2), тромбоксан A2 (TXA2). Каждый PG имеет определенное значение и механизм действия в женской репродуктивной системе. Однако не исключен вариант синергизма разных PG для выполнения своих биологических функций [1].

Основным источником PG в матке у небеременной женщины является эндометрий, а при беременности PG образуются в амнионе, децидуальной ткани и плаценте [2]. В настоящий момент известно, что PG участвуют во всех процессах, происходящих в репродуктивной системе: регуляции менструального цикла, перистальтике маточных труб, овуляции, продвижении яйцеклетки, подвижности сперматозоидов, тоне матки, родах [3].

Во время беременности PG стимулируют секрецию трофобластными клетками гонадотропин-рилизинг гормона и ингибитора, а их эффекты, в свою очередь, регулируются хорионическим гонадотропином и активин [4]. Кроме того, PG во время беременности стимулируют процессы роста фибробластов и индуцируют дифференцировку цитотрофобластов в синцитиотрофобласты, что определяет PG как важные регуляторные молекулы фетоплацентарного комплекса [4].

PG действуют посредством связывания со специфическими рецепторами, ассоциированными с G-белком, включающими четыре подтипа рецептора PGE (EP) (EP1, EP2, EP3, EP4) [5], рецептора PGF (FP), рецептора PGI2 (IP) PGD2 (DP), которые состоят из DP1 и DP2 [6]. Кроме того, PGI2 может действовать через ядерный рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor delta – PPARδ) [7].

Связывание PG со своим специфическим рецептором активирует серию внутриклеточного сигнального каскада. Так, активация EP1 связана с мобилизацией Ca²⁺, инициирует каскад фосфоинозитольного пути трансдукции [8], взаимодействие с EP2 или EP4 приводит к подъему внутриклеточного уровня цАМФ, а EP3, напротив, понижает уровень цАМФ в цитоплазме [9]. У EP3 рецептора существует наибольшее число изоформ, которые различаются по С-терминальной части молекулы, образуемой благодаря процессу альтернативного сплайсинга [10]. Рецептор EP2 реализует эффекты PGE, как вазодилатора [11], так и супрессора функций лейкоцитов [12]. Активация FP связана с фосфолипазным С-инозитолтрифосфатным путем и мобилизацией Ca²⁺ [13].

Образование простагландинов

В механизме инактивации молекул PG основную роль играет фермент простагландин-дегидрогеназа (PGDG). Активная PGDG экспрессируется в ткани эндометрия и миометрия у человека, особенно в секреторной фазе менструального цикла. На ранних стадиях беременности уровень и активность PGDG существенно повышается [4]. При физиологическом течении беременности высокий уровень данного фермента определяется в хорионе, децидуальной оболочке и цитотрофобласте [14]. Высокая активность PGDG способствует быстрой инактивации PG, однако неравномерное распределение этого фермента в различных тканях может создавать зоны с локальной концентрацией PG. В репродуктивных тканях PGDG контролируется прогестероном [15].

Образование PG в самом эндометрии контролируется эстрогенами и прогестероном: прогестерон ингибирует синтез PGF в эндометрии человека в условиях *in vitro*; эстроген способствует синтезу PGF в данной системе [16]. Установлено, что в условиях *in vivo* эстрадиол существенно стимулирует продукцию PGF2α железами секреторного эндотелия [17].

В децидуальной оболочке образование PG осуществляется благодаря популяции макрофагальных клеток Лангханса, паракринная регуляция которых является ключевым моментом во время физиологической беременности. Установлено, что образование PG в децидуальной оболочке находится под контролем цитокинов и факторов роста. В свою очередь, PG-активирующее действие провоспалительных цитокинов может быть ингибировано трансформирующим фактором роста β₂, синтез которого осуществляется в ранней децидуальной оболочке и блокирует процессы преждевременных родов, индуцируемых TNFα или IL-1α у животных [18].

Установлено, что вторым важным источником PGE являются клетки трофобласта [1]. Учитывая, что в цитотрофобласте экспрессирована PGDG, а в синцитиотрофобласте – нет, PG-синтетическая активность этих слоев трофобласта приводит к экспрессии молекул PGE только синцитиотрофобластом [19]. Следовательно, авторы делают вывод, что сосуды плода, лежащие внутри трофобластных ворсинок, защищены от молекул PG, а все синтезируемые PG поступают в материнский кровоток [4].

Третьим компартментом, осуществляющим синтез PG, являются клетки амниона. PGE образуется субэпителиальным фибробластным слоем амниотической мембраны [20]. Так, установлено, что в амнионе после обработки культуры клеток IL-1β индуцируется циклооксигеназа 2 (Cyclooxygenase – COX2) [21]. Эпидермальный фактор роста также увеличивает синтез PGN2 в клетках амниона [22]. Данный фактор продуцируется почками плода [23], координируя их деятельность и обеспечивая необходимый баланс жидкости и ионов. Таким образом, амниотические PGE регулируют водный и ионный баланс, являясь сильными медиаторами

трансмембранного ионного потока в эпителиальных клетках [24].

Роль простагландинов в развитии эмбриона и ранней имплантации

Имеется достаточное количество научных работ, доказывающих участие PG в овуляции и процессе оплодотворения [1, 25], а также в развитии эмбриона и ранней имплантации [26, 27].

PG являются важными паракринными факторами, участвующими в увеличении проницаемости сосудов в месте имплантации эмбриона. Зарубежные исследователи показали, что PGE2 опосредует эффект половых гормонов на экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и ангиопоэтина, способствуя увеличению проницаемости сосудов и ангиогенезу во время имплантации и децидуализации, соответственно [8]. Напротив, другие авторы доказали ингибирующий эффект PGE2 на активность синтазы оксида азота (NOS) [28], что предполагает его участие в контроле проницаемости сосудов, индуцированной оксидом азота (II) (NO) [8]. С другой стороны, сообщалось, что сам NO влияет на активность COX2 и, следовательно, синтез PG [29].

PGE2 через рецептор EP2 индуцирует экспрессию рецепторов лютеинизирующего гормона на желтом теле, способствуя синтезу прогестерона [30]. Также было показано, что PGE2 через рецептор EP4 усиливает маточно-яичниковое кровообращение за счет увеличения активности аденилатциклазы, которая, в свою очередь, повышает активность NOS для увеличения синтеза и высвобождения вазодилатора NO [31].

Участие PGF2 α в синтезе NO и кровотоке к месту имплантации неизвестно, однако было обнаружено, что PGF2 α вызывает резкое увеличение кровотока к желтому телу, стимулируя активность eNOS [8].

Не исключена роль PGI2 в увеличении проницаемости сосудов в месте имплантации. Показано, что уровень данного PG увеличивается на ранних сроках беременности и является основным эйкозаноидом, продуцируемым эндотелием гладкомышечных артерий параллельно с увеличением экспрессии PGI-синтазы [32]. PGI2 связывается с рецептором IP в клетках железистого эпителия, что приводит к быстрой активации киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (EPK)1/2, а также к индукции экспрессии проангиогенных генов, фактора роста трофобластов и ангиопоэтина-1 и -2, посредством перекрестного взаимодействия с рецептором эпидермального фактора роста [33].

Доказана роль PG в процессах децидуализации. Экспрессия децидуальных специфических генов, кодирующих белок-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, пролактин, фактор транскрипции (FOXO1), требует цАМФ [34]. Тогда как сообщалось, что PGE2 вызывает повышение внутриклеточного уровня цАМФ и стимулирует активность щелочной

фосфатазы через рецепторы EP2 и EP4 [8]. Установлено, что децидуальные клетки секретируют PG-синтазы и экспрессируют рецепторы PG [8]. Помимо повышенной экспрессии ферментов биосинтеза PG, есть данные об увеличении экспрессии EP2 и PPAR δ в децидуальных клетках мышей, что еще раз доказывает участие PG в процессах децидуализации [35].

Влияние PG на деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса матки изучено недостаточно. Однако литературные данные указывают, что PGF2 α способствует ремоделированию внеклеточного матрикса, влияя на экспрессию матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2), катепсина L, TIMP2 и TIMP3, ингибитора активатора плазминогена 1, активатора плазминогена тканевого типа, активатора карбоксипептидазы D и кальпониновой кислоты [36]. В шейке матки PGE2 через рецепторы EP2 и EP4 стимулирует синтез гиалуронана при ремоделировании цервикального внеклеточного матрикса, в то время как PGF2 α и IL-1 стимулируют секрецию MMP1, которая играет важную роль в деградации внеклеточного коллагена I и III типов [37].

Несомненна роль PG в транспортировке гамет и эмбрионов. PG-синтазы – медиаторы мышечной сократимости, опосредуют как сокращение, так и расслабление гладких мышц [8]. Эпителиальные PG-синтазы активируют рецепторы DP, EP2, EP4 и IP, которые, в свою очередь, вызывают повышение внутриклеточного уровня цАМФ, что способствует расслаблению гладких мышц [38]. С другой стороны, активация рецепторов EP1 и FP, которая сочетается с мобилизацией Ca²⁺, приводит к сокращению гладких мышц [39]. Есть данные, указывающие на то, что активация различных изоформ рецептора EP может вызывать либо повышенный, либо пониженный уровень внутриклеточного цАМФ; или повышенный уровень Ca²⁺, способствуя сокращению гладких мышц [40].

Существуют доказательства экспрессии рецепторов EP и FP в фаллопиевых трубах человека, как свидетельство увеличения сокращения гладких мышц после лечения PGE2 и PGF2 α [41]. Сообщалось также, что рецепторы COX2, PGI-синтазы и IP экспрессируются в фаллопиевых трубах человека и являются аутокринным регулятором сокращения гладких мышц яйцевода [8].

Достаточно значительное количество научных работ доказывают роль PG в росте и развитии бластоцисты. Причем, наиболее распространенным PG, продуцируемым бластоцистами у мышей является PGI2. Кроме того, отмечено, что на стадии 8 клеток морулы бластоцисты также синтезируют PGE2 [8]. PGI2 связывается с IP-рецептором и участвует в регуляции развития эмбриона [42]. Между тем, COX1, COX2, PGI-синтаза экспрессируются в эмбрионах на 4-клеточной стадии, а также во внутренней клеточной массе и трофобластической оболочке бластоцист яйцевода мышей [8].

Также сообщалось, что PGI2 регулирует апоптоз

клеток бластоцисты, действуя как антиапоптотический фактор [43]. Помимо PGI₂, важную роль в развитии эмбриона играет PGE₂. мРНК PGE-синтазы была обнаружена на всех стадиях доимплантационного развития эмбриона, тогда как экспрессия сPGE-синтазы была обнаружена на стадиях 2, 4 и 8 клеток, морулы и бластоцисты у мышей [44].

Роль PG в облегчении инвазии трофобластов в значительной степени неизвестна, однако несколько свидетельств указывают на их участие в данном процессе. Сообщалось, что агонисты PGE₂ и рецепторы EP увеличивают адгезию линии клеток трофобласта человека HTR-8/SVneo (линия клеток, происходящих из трофобласта человека) посредством пути передачи сигналов MEK/MAPK, а также повышают уровень экспрессии белка клеточной адгезии и интегринов. Кроме того, экспрессия EP2 также описана в трофобласте, который может стимулироваться PGE₂ посредством аутокринной передачи сигналов [45].

Экспрессия COX2 и PGE₂-синтазы также была обнаружена в клетках HTR-8/SVneo человека [8]. Совместная стимуляция LIF и IL-1 β индуцировала повышенное количество продукции PGE₂ и дальнейшую миграцию данных клеток [46]. PG увеличивают инвазивность клеток трофобласта за счет снижения TIMP1 и TIMP3, однако повышают экспрессию TIMP2,

увеличивают экспрессию мРНК интегрин-5, -6, повышают экспрессию мРНК MMP 2, MMP3 и MMP9 и активность MMP2 и MMP9 [47].

Таким образом, понимание роли PG в ранние периоды эмбрионального развития далеко не полное. Несмотря на активные исследования в данном направлении, у ученых остается много вопросов относительно механизмов действия, функций простагландинов на начальных этапах эмбриогенеза. Большая часть информации была получена в результате исследований на животных, главным образом, на грызунах. Поэтому для дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе разнообразного действия PG на множественные процессы эмбриогенеза, необходимо проводить дополнительные исследования на людях.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W. Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. Vol.16, №1. Article number: 43. doi: 10.1186/s12958-018-0359-5
2. Саидова М.А., Юсуфи С.Д., Рафиева З.Х., Мухиддинова З.Т. Использование простагландинов в акушерской практике // *Вестник Авиценны.* 2016. Т.18, №4. С.83–87. doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-83-87
3. Самоделкин Е.И., Меркучева Н.Г., Косарева П.В., Нестерова Л.Ю. Роль простагландинов и циклооксигеназы в патогенезе хронического эндометрита // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017. Т.61, №2. С.98–100. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.02.98-100>
4. Ширшев С.В. Иммунорегуляторные эффекты простагландинов фетоплацентарного комплекса // *Успехи современной биологии.* 2007. Т.127, №4. С.358–371.
5. Gu G., Gao Q., Yuan X., Huang L., Ge L. Immunolocalization of adipocytes and prostaglandin E2 and its four receptor proteins EP1, EP2, EP3, and EP4 in the caprine cervix during spontaneous term labor // *Biol. Reprod.* 2012. Vol.86, №5. Article number: 159. P.1–10. doi: 10.1095/biolreprod.111.096040
6. Woodward D.F., Jones R.L., Narumiya S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress // *Pharmacol. Rev.* 2011. Vol.63, №3. P.471–538. doi: 10.1124/pr.110.003517
7. Lim H., Gupta R.A., Ma W.G., Paria B.C., Moller D.E., Morrow J.D., DuBois R.N., Trzaskos J.M., Dey SK. Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPARdelta // *Genes. Dev.* 1999. Vol.13, №12. P.1561–1574. doi: 10.1101/gad.13.12.1561
8. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation // *ScientificWorldJournal.* 2014. Vol. 2014. Article number: 968141. doi: 10.1155/2014/968141
9. Sugimoto Y., Narumiya S. Prostaglandin E receptors // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol.282, №16. P.11613–11617. doi: 10.1074/jbc.R600038200
10. Israel D.D., Regan J.W. EP(3) prostanoid receptor isoforms utilize distinct mechanisms to regulate ERK 1/2 activation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol.1791, №4. P.238–245. doi: 10.1016/j.bbali.2009.01.021
11. Cao J., Nakamura T., Kitazawa T., Yamashiki N., Yamamoto T., Taneike T. Characterization of prostanoid receptors present on adrenergic neurons innervating the porcine uterine longitudinal muscle // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2008. Vol.86, №1-4. P.26–34. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2008.02.002
12. Turcotte C., Zarini S., Jean S., Martin C., Murphy R.C., Marsolais D., Laviolette M., Blanchet M.R., Flamand

N. The Endocannabinoid Metabolite Prostaglandin E₂ (PGE₂)-Glycerol Inhibits Human Neutrophil Functions: Involvement of Its Hydrolysis into PGE₂ and EP Receptors // *J. Immunol.* 2017. Vol.198, №8. P.3255–3263. doi: 10.4049/jimmunol.1601767

13. Harks E.G., Scheenen W.J., Peters P.H., van Zoelen E.J., Theuvsen A.P. Prostaglandin F₂ α induces unsynchronized intracellular calcium oscillations in monolayers of gap junctionally coupled NRK fibroblasts // *Pflügers Arch.* 2003. Vol.447, №1. P.78–86. doi: 10.1007/s00424-003-1126-8

14. Cheng L., Kelly R.W., Thong K.J., Hume R., Baird D.T. The effects of mifepristone (RU486) on prostaglandin dehydrogenase in decidual and chorionic tissue in early pregnancy // *Hum. Reprod.* 1993. Vol.8, №5. P.705–709. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138124

15. von Hof J., Sprekeler N., Schuler G., Boos A., Kowalewski M.P. Uterine and placental expression of HPGD in cows during pregnancy and release of fetal membranes // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017. Vol.128–129. P.17–26. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2016.12.003

16. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone // *Middle East Fertility Society Journal.* 2007. Vol.12, №3. P.147–150.

17. Nie X., Dai Y., Zheng Y., Bao D., Chen Q., Yin Y., Fu H., Hou D. Establishment of a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol.51, №5. P.2341–2358. doi: 10.1159/000495895

18. Bry K., Hallman M. Transforming growth factor-beta 2 prevents preterm delivery induced by interleukin-1 α and tumor necrosis factor-α in the rabbit // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol.168, №4. P.1318–1322. doi: 10.1016/0002-9378(93)90388-y

19. Cheng L., Kelly R.W., Thong K.J., Hume R., Baird D.T. The effect of mifepristone (RU486) on the immunohistochemical distribution of prostaglandin E and its metabolite in decidual and chorionic tissue in early pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol.77, №3. P.873–877. doi: 10.1210/jcem.77.3.8370712

20. Boshier D.P., Jacobs R.A., Han V.K., Smith W., Riley S.C., Challis J.R. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the sheep placenta from early pregnancy to term // *Biol. Reprod.* 1991. Vol.45, №2. P.322–327. doi: 10.1095/biolreprod45.2.322

21. Leimert K.B., Verstraeten B.S.E., Messer A., Nemati R., Blackadar K., Fang X., Robertson S.A., Chemtob S., Olson D.M. Cooperative effects of sequential PGF₂α and IL-1β on IL-6 and COX-2 expression in human myometrial cells // *Biol. Reprod.* 2019. Vol.100, №5. P.1370–1385. doi: 10.1093/biolre/iez029

22. Casey M.L., Korte K., MacDonald P.C. Epidermal growth factor stimulation of prostaglandin E₂ biosynthesis in amnion cells. Induction of prostaglandin H₂ synthase // *J. Biol. Chem.* 1988. Vol.263, №16. P.7846–7854.

23. Casey M.L., Cox S.M., Word R.A., MacDonald P.C. Cytokines and infection-induced preterm labour // *Reprod. Fertil. Dev.* 1990. Vol.2, №5. P.499–509. doi: 10.1071/rd9900499

24. Frazier L.W., Yorio T. Eicosanoids: their function in renal epithelia ion transport // *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* 1992. Vol.201, №3. P.229–243. doi: 10.3181/00379727-201-43503a

25. Choi Y., Wilson K., Hannon P.R., Rosewell K.L., Brännström M., Akin J.W., Curry T.E. Jr, Jo M. Coordinated Regulation Among Progesterone, Prostaglandins, and EGF-Like Factors in Human Ovulatory Follicles // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol.102, №6. P.1971–1982. doi: 10.1210/jc.2016-3153

26. Kaczynski P., Baryla M., Goryszewska E., Bauersachs S., Wacławik A. Prostaglandin F₂α promotes embryo implantation and development in the pig // *Reproduction.* 2018. Vol.156, №5. P.405–419. doi: 10.1530/REP-18-0225

27. Li X., Ballantyne L.L., Crawford M.C., FitzGerald G.A., Funk C.D. Isoform-Specific Compensation of Cyclooxygenase (Ptgs) Genes during Implantation and Late-Stage Pregnancy // *Sci. Rep.* 2018. Vol.8, №1. Article number: 12097. doi: 10.1038/s41598-018-30636-x

28. Cella M., Aisemberg J., Sordelli M.S., Billi S., Farina M., Franchi A.M., Ribeiro M.L. Prostaglandins modulate nitric oxide synthase activity early in time in the uterus of estrogenized rat challenged with lipopolysaccharide // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol.534, №1-3. P.218–226. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.01.019

29. Mollace V., Muscoli C., Masini E., Cuzzocrea S., Salvemini D. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors // *Pharmacol. Rev.* 2005. №2. P.217–252. doi: 10.1124/pr.57.2.1

30. Weems Y.S., Nett T.M., Rispoli L.A., Davis T.L., Johnson D.L., Uchima T., Raney A., Lennon E., Harbert T., Bowers G., Tsutahara N., Randel R.D., Weems C.W. Effects of prostaglandin E and F receptor agonists in vivo on luteal function in ewes // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2010. Vol.92, №1-4. P.67–72. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2010.03.004

31. Hristovska A.M., Rasmussen L.E., Hansen P.B., Nielsen S.S., Nüsing R.M., Narumiya S., Vanhoutte P., Skott O., Jensen B.L. Prostaglandin E₂ induces vascular relaxation by E-prostanoid 4 receptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase // *Hypertension.* 2007. Vol.50, №3. P.525–530. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088948

32. Magness R.R., Shideman C.R., Habermehl D.A., Sullivan J.A., Bird I.M. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. V. Effects of ovariectomy, the ovarian cycle, and pregnancy on prostacyclin synthase ex-

pression // Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2000. Vol.60, №4-6. P.103–118. doi: 10.1016/s0090-6980(99)00055-6

33. Smith O.P., Battersby S., Sales K.J., Critchley H.O., Jabbour H.N. Prostacyclin receptor up-regulates the expression of angiogenic genes in human endometrium via cross talk with epidermal growth factor Receptor and the extracellular signaling receptor kinase 1/2 pathway // Endocrinology. 2006. Vol.147, №4. P.1697–1705. doi: 10.1210/en.2005-1073

34. Al-Sabbagh M., Fusi L., Higham J., Lee Y., Lei K., Hanyaloglu A.C., Lam E.W., Christian M., Brosens J.J. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediate decidualization of human endometrial stromal cells in response to cyclic AMP signaling // Endocrinology. 2011. Vol.152, №2. P.730–740. doi: 10.1210/en.2010-0899

35. Pakrasi P.L., Jain A.K. Cyclooxygenase-2 derived PGE2 and PGI2 play an important role via EP2 and PPARdelta receptors in early steps of oil induced decidualization in mice // Placenta. 2008. Vol.29, №6. P.523–530. doi: 10.1016/j.placenta.2008.03.001

36. Callegari E.A., Ferguson-Gottschall S., Gibori G. PGF2alpha induced differential expression of genes involved in turnover of extracellular matrix in rat decidual cells // Reprod. Biol. Endocrinol. 2005. Vol.3. Article number: 3. doi: 10.1186/1477-7827-3-3

37. Yoshida M., Sagawa N., Itoh H., Yura S., Takemura M., Wada Y., Sato T., Ito A., Fujii S. Prostaglandin F(2alpha), cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells // Mol. Hum. Reprod. 2002. Vol.8, №7. P.681–687. doi: 10.1093/molehr/8.7.681

38. Slater D.M., Astle S., Woodcock N., Chivers J.E., de Wit N.C., Thornton S., Vatish M., Newton R. Anti-inflammatory and relaxatory effects of prostaglandin E2 in myometrial smooth muscle // Mol. Hum. Reprod. 2006 Vol.12, №2. P.89–97. doi: 10.1093/molehr/gal005

39. Chiossi G., Costantine M.M., Bytautiene E., Kechichian T., Hankins G.D., Sbrana E., Saade G.R., Longo M. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure // Am. J. Perinatol. 2012. Vol.29, №8. P.615–622. doi: 10.1055/s-0032-1311986

40. Ruan Y.C., Zhou W., Chan H.C. Regulation of smooth muscle contraction by the epithelium: role of prostaglandins // Physiology (Bethesda). 2011. Vol.26, №3. P.156–170. doi: 10.1152/physiol.00036.2010

41. Wänggren K., Stavreus-Evers A., Olsson C., Andersson E., Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens // Hum. Reprod. 2008. Vol.23, №10. P.2359–2368. doi: 10.1093/humrep/den260

42. Huang J.C., Wun W.S., Goldsby J.S., Egan K., FitzGerald G.A., Wu K.K. Prostacyclin receptor signaling and early embryo development in the mouse // Hum. Reprod. 2007. Vol.22, №11. P.2851–2856. doi: 10.1093/humrep/dem304

43. Pakrasi P.L., Jain A.K. Cyclooxygenase-2-derived endogenous prostacyclin reduces apoptosis and enhances embryo viability in mouse // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2008. Vol.79, №1-2. P.27–33. doi: 10.1016/j.plefa.2008.07.006

44. Ni H., Sun T., Ma X.H., Yang Z.M. Expression and regulation of cytosolic prostaglandin E synthase in mouse uterus during the peri-implantation period // Biol. Reprod. 2003. Vol.68, №3. P.744–750. doi: 10.1095/biolreprod.102.007328

45. Wacławik A., Kaczynski P., Jabbour H.N. Autocrine and paracrine mechanisms of prostaglandin E2 action on trophoblast/conceptus cells through the prostaglandin E2 receptor (PTGER2) during implantation // Endocrinology. 2013. Vol.154, №10. P.3864–3876. doi: 10.1210/en.2012-2271

46. Horita H., Kuroda E., Hachisuga T., Kashimura M., Yamashita U. Induction of prostaglandin E2 production by leukemia inhibitory factor promotes migration of first trimester extravillous trophoblast cell line, HTR-8/SVneo // Hum. Reprod. 2007. Vol.22, №7. P.1801–1809. doi: 10.1093/humrep/dem125

47. Godbole G., Suman P., Gupta S.K., Modi D. Decidualized endometrial stromal cell derived factors promote trophoblast invasion // Fertil. Steril. 2011. Vol.95, №4. P.1278–1283. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.045

REFERENCES

1. Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W. Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1):43. doi: 10.1186/s12958-018-0359-5

2. Saidova M.A., Yusufi S.D., Rafiyeva Z.Kh., Muhiddinova Z.T. Application of prostaglandins in obstetrics. *Vestnik Avitsenny=Avicenna Bulletin* 2016; 18(4):83–87 (in Russian). doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-83-87

3. Samodelkin E.I., Mercucheveva N.G., Kosareva P.V., Nesterova L.Y. The role of prostaglandins and cyclooxygenase in pathogenesis of chronic endometritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy)* 2017; 61(2):98–100 (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.02.98-100>

4. Shirshov S.V. Immunoregulatory effects of fetoplacental complex prostaglandins. *Uspekhi sovremennoy biologii* 2007; 127(4):358–371 (in Russian).

5. Gu G., Gao Q., Yuan X., Huang L., Ge L. Immunolocalization of adipocytes and prostaglandin E2 and its four receptor proteins EP1, EP2, EP3, and EP4 in the caprine cervix during spontaneous term labor. *Biol. Reprod.* 2012; 86(5):159,

1–10. doi: 10.1095/biolreprod.111.096040

6. Woodward D.F., Jones R.L., Narumiya S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63(3):471–538. doi: 10.1124/pr.110.003517

7. Lim H., Gupta R.A., Ma W.G., Paria B.C., Moller D.E., Morrow J.D., DuBois R.N., Trzaskos J.M., Dey S.K. Cyclooxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPARdelta. *Genes. Dev.* 1999; 13(12):1561–1574. doi: 10.1101/gad.13.12.1561

8. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014:968141. doi: 10.1155/2014/968141

9. Sugimoto Y., Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(16):11613–11617. doi: 10.1074/jbc.R600038200

10. Israel D.D., Regan J.W. EP3 prostanoid receptor isoforms utilize distinct mechanisms to regulate ERK 1/2 activation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1791(4): 238–245. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.01.021

11. Cao J., Nakamura T., Kitazawa T., Yamashiki N., Yamamoto T., Taneike T. Characterization of prostanoid receptors present on adrenergic neurons innervating the porcine uterine longitudinal muscle. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2008; 86(1–4):26–34. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2008.02.002

12. Turcotte C., Zarini S., Jean S., Martin C., Murphy R.C., Marsolais D., Laviolette M., Blanchet M.R., Flamand N. The Endocannabinoid Metabolite Prostaglandin E2 (PGE2)-Glycerol Inhibits Human Neutrophil Functions: Involvement of Its Hydrolysis into PGE2 and EP Receptors. *J. Immunol.* 2017; 198(8):3255–3263. doi: 10.4049/jimmunol.1601767

13. Harks E.G., Scheenen W.J., Peters P.H., van Zoelen E.J., Theuvsen A.P. Prostaglandin F2 alpha induces unsynchronized intracellular calcium oscillations in monolayers of gap junctionally coupled NRK fibroblasts. *Pflugers Arch.* 2003; 447(1):78–86. doi: 10.1007/s00424-003-1126-8

14. Cheng L., Kelly R.W., Thong K.J., Hume R., Baird D.T. The effects of mifepristone (RU486) on prostaglandin dehydrogenase in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *Hum. Reprod.* 1993; 8(5):705–709. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138124

15. von Hof J., Sprekeler N., Schuler G., Boos A., Kowalewski M.P. Uterine and placental expression of HPGD in cows during pregnancy and release of fetal membranes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2017; 128–129: 17–26. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2016.12.003

16. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone. *Middle East Fertility Society Journal* 2007; 12(3):147–150.

17. Nie X., Dai Y., Zheng Y., Bao D., Chen Q., Yin Y., Fu H., Hou D. Establishment of a Mouse Model of Premature Ovarian Failure Using Consecutive Superovulation. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 51(5):2341–2358. doi: 10.1159/000495895

18. Bry K., Hallman M. Transforming growth factor-beta 2 prevents preterm delivery induced by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha in the rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168(4):1318–1322. doi: 10.1016/0002-9378(93)90388-y

19. Cheng L., Kelly R.W., Thong K.J., Hume R., Baird D.T. The effect of mifepristone (RU486) on the immunohistochemical distribution of prostaglandin E and its metabolite in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77(3):873–877. doi: 10.1210/jcem.77.3.8370712

20. Boshier D.P., Jacobs R.A., Han V.K., Smith W., Riley S.C., Challis J.R. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the sheep placenta from early pregnancy to term. *Biol. Reprod.* 1991; 45(2):322–327. doi: 10.1095/biolreprod45.2.322

21. Leimert K.B., Verstraeten B.S-E., Messer A., Nemati R., Blackadar K., Fang X., Robertson S.A., Chemtob S., Olson D.M. Cooperative effects of sequential PGF2α and IL-1β on IL-6 and COX-2 expression in human myometrial cells. *Biol. Reprod.* 2019; 100(5):1370–1385. doi: 10.1093/biolre/iz029

22. Casey M.L., Korte K., MacDonald P.C. Epidermal growth factor stimulation of prostaglandin E2 biosynthesis in amnion cells. Induction of prostaglandin H2 synthase. *J. Biol. Chem.* 1988; 263(16):7846–7854.

23. Casey M.L., Cox S.M., Word R.A., MacDonald P.C. Cytokines and infection-induced preterm labour. *Reprod. Fertil. Dev.* 1990; 2(5):499–509. doi: 10.1071/rd9900499

24. Frazier L.W., Yorio T. Eicosanoids: their function in renal epithelia ion transport. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1992; 201(3):229–243. doi: 10.3181/00379727-201-43503a

25. Choi Y., Wilson K., Hannon P.R., Rosewell K.L., Brännström M., Akin J.W., Curry T.E. Jr, Jo M. Coordinated Regulation Among Progesterone, Prostaglandins, and EGF-Like Factors in Human Ovulatory Follicles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(6):1971–1982. doi: 10.1210/jc.2016-3153

26. Kaczynski P., Baryla M., Goryszewska E., Bauersachs S., Wacławik A. Prostaglandin F2α promotes embryo implantation and development in the pig. *Reproduction* 2018; 156(5):405–419. doi: 10.1530/REP-18-0225

27. Li X., Ballantyne L.L., Crawford M.C., FitzGerald G.A., Funk C.D. Isoform-Specific Compensation of Cyclooxygenase (Ptgs) Genes during Implantation and Late-Stage Pregnancy. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):12097. doi: 10.1038/s41598-

018-30636-x

28. Cella M., Aisemberg J., Sordelli M.S., Billi S., Farina M., Franchi A.M., Ribeiro M.L. Prostaglandins modulate nitric oxide synthase activity early in time in the uterus of estrogenized rat challenged with lipopolysaccharide. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 534(1-3):218–226. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.01.019
29. Mollace V., Muscoli C., Masini E., Cuzzocrea S., Salvemini D. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57(2):217–252. doi: 10.1124/pr.57.2.1
30. Weems Y.S., Nett T.M., Rispoli L.A., Davis T.L., Johnson D.L., Uchima T., Raney A., Lennon E., Harbert T., Bowers G., Tsutahara N., Randel R.D., Weems C.W. Effects of prostaglandin E and F receptor agonists in vivo on luteal function in ewes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2010; 92(1-4):67–72. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2010.03.004
31. Hristovska A.M., Rasmussen L.E., Hansen P.B., Nielsen S.S., Nüsing R.M., Narumiya S., Vanhoutte P., Skøtt O., Jensen B.L. Prostaglandin E2 induces vascular relaxation by E-prostanoid 4 receptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension* 2007; 50(3):525–530. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088948
32. Magness R.R., Shideman C.R., Habermehl D.A., Sullivan J.A., Bird I.M. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. V. Effects of ovariectomy, the ovarian cycle, and pregnancy on prostacyclin synthase expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2000; 60(4-6):103–118. doi: 10.1016/s0090-6980(99)00055-6
33. Smith O.P., Battersby S., Sales K.J., Critchley H.O., Jabbour H.N. Prostacyclin receptor up-regulates the expression of angiogenic genes in human endometrium via cross talk with epidermal growth factor Receptor and the extracellular signaling receptor kinase 1/2 pathway. *Endocrinology* 2006; 147(4):1697–1705. doi: 10.1210/en.2005-1073
34. Al-Sabbagh M., Fusi L., Higham J., Lee Y., Lei K., Hanyaloglu A.C., Lam E.W., Christian M., Brosens J.J. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediate decidualization of human endometrial stromal cells in response to cyclic AMP signaling. *Endocrinology* 2011; 152(2):730–740. doi: 10.1210/en.2010-0899
35. Pakrasi P.L., Jain A.K. Cyclooxygenase-2 derived PGE2 and PGI2 play an important role via EP2 and PPARdelta receptors in early steps of oil induced decidualization in mice. *Placenta* 2008; 29(6):523–530. doi: 10.1016/j.placenta.2008.03.001
36. Callegari E.A., Ferguson-Gottschall S., Gibori G. PGF2alpha induced differential expression of genes involved in turnover of extracellular matrix in rat decidual cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005; 3:3. doi: 10.1186/1477-7827-3-3
37. Yoshida M., Sagawa N., Itoh H., Yura S., Takemura M., Wada Y., Sato T., Ito A., Fujii S. Prostaglandin F(2alpha), cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2002; 8(7):681–687. doi: 10.1093/molehr/8.7.681
38. Slater D.M., Astle S., Woodcock N., Chivers J.E., de Wit N.C., Thornton S., Vatish M., Newton R. Anti-inflammatory and relaxatory effects of prostaglandin E2 in myometrial smooth muscle. *Mol. Hum. Reprod.* 2006; 12(2):89–97. doi: 10.1093/molehr/gal005
39. Chiossi G., Costantine M.M., Bytautiene E., Kechichian T., Hankins G.D., Sbrana E., Saade G.R., Longo M. The effects of prostaglandin E1 and prostaglandin E2 on in vitro myometrial contractility and uterine structure. *Am. J. Perinatol.* 2012; 29(8):615–622. doi: 10.1055/s-0032-1311986
40. Ruan Y.C., Zhou W., Chan H.C. Regulation of smooth muscle contraction by the epithelium: role of prostaglandins. *Physiology (Bethesda)* 2011; 26(3):156–170. doi: 10.1152/physiol.00036.2010
41. Wånggren K., Stavreus-Evers A., Olsson C., Andersson E., Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Hum. Reprod.* 2008; 23(10):2359–2368. doi: 10.1093/humrep/den260
42. Huang J.C., Wun W.S., Goldsby J.S., Egan K., FitzGerald G.A., Wu K.K. Prostacyclin receptor signaling and early embryo development in the mouse. *Hum. Reprod.* 2007; 22(11):2851–2856. doi: 10.1093/humrep/dem304
43. Pakrasi P.L., Jain A.K. Cyclooxygenase-2-derived endogenous prostacyclin reduces apoptosis and enhances embryo viability in mouse. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2008; 79(1-2):27–33. doi: 10.1016/j.plefa.2008.07.006
44. Ni H., Sun T., Ma X.H., Yang Z.M. Expression and regulation of cytosolic prostaglandin E synthase in mouse uterus during the peri-implantation period. *Biol. Reprod.* 2003; 68(3):744–750. doi: 10.1095/biolreprod.102.007328
45. Waclawik A., Kaczynski P., Jabbour H.N. Autocrine and paracrine mechanisms of prostaglandin E2 action on trophoblast/conceptus cells through the prostaglandin E2 receptor (PTGER2) during implantation. *Endocrinology* 2013; 154(10):3864–3876. doi: 10.1210/en.2012-2271
46. Horita H., Kuroda E., Hachisuga T., Kashimura M., Yamashita U. Induction of prostaglandin E2 production by leukemia inhibitory factor promotes migration of first trimester extravillous trophoblast cell line, HTR-8/SVneo. *Hum. Reprod.* 2007; 22(7):1801–1809. doi: 10.1093/humrep/dem125
47. Godbole G., Suman P., Gupta S.K., Modi D. Decidualized endometrial stromal cell derived factors promote trophoblast invasion. *Fertil. Steril.* 2011; 95(4):1278–1283. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.045

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, DSc (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, DSc (Biol.), Professor of 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 20.04.2021
Принята к печати 14.05.2021

Received April 20, 2021
Accepted May 14, 2021

УДК (615.549.19:543)616-08:616-003.93]576.31:612.4/.6

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-138-149

ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОВОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЁЗ

Э.Э.Абрамкин, И.Ю.Макаров, Н.В.Меньщикова

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Проведён анализ научных публикаций по вопросам лечения злокачественных новообразований, влияния противоопухолевой терапии на морфофункциональное состояние половых желёз. **Результаты.** Лечение злокачественных новообразований часто сопровождается побочными эффектами, напрямую зависящими от возраста пациента, типа рака, схемы лечения и доз, что выдвинуло новую актуальную проблему – состояние здоровья и качество жизни в период ремиссии онкозаболевания или после излечения от него. Так, цитостатически индуцированное поражение яичек приводит к нарушению репродуктивной функции мужчин на «предтестикулярном» (центральная и периферическая нервная система, гипофиз), «тестикулярном» (гонады), «посттестикулярном» (эпидидимисы и др. органы мочеполовой системы, участвующие в спермогенезе) уровнях репродуктивной системы, что особенно актуально на фоне резко снижающейся фертильности современной мужской популяции. Соответственно, понимание закономерностей процессов репаративной регенерации повреждённых тканей важно для разработки реабилитационных программ, сохранение репродуктивной функции и качества жизни у пациентов, перенёсших цитостатическую терапию, особенно у лиц молодого возраста. **Заключение.** Литературный обзор охватывает эпидемиологические и экспериментальные данные о последствиях воздействия химиотерапии на сперматогенез.

Ключевые слова: онкозаболевания, цитостатики, органы мочеполовой системы, гонады, репродуктивная функция, репаративная регенерация.

THE EFFECT OF CYCLIC POLYCHEMOTHERAPY ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE GONADS

E.E.Abramkin, I.Yu.Makarov, N.V.Menshchikova

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

SUMMARY. Aim. The analysis of scientific publications on the treatment of malignant neoplasms, the effect of antitumor therapy on the morphofunctional state of the gonads is carried out. **Results.** Treatment of malignant neoplasms is often accompanied by side effects that directly depend on the patient's age, type of cancer, treatment regimen and doses, which has put forward a new urgent problem – the state of health and quality of life during remission of cancer or after recovery from it. Thus, cytostatically induced testicular damage leads to reproductive dysfunction in men on the “pre-testicular” (central nervous system and the peripheral nervous system, pituitary gland), “testicular” (gonads), “post-testicular” (epididymis, etc. organs of the genitourinary system involved in spermatogenesis) levels of the reproductive system, which is especially important against the background of a sharply declining fertility of the modern male population. Accordingly, understanding the regularities of the processes of reparative regeneration of damaged tissues is important for the development of rehabilitation programs, the preservation of reproductive function and quality of life in patients who have undergone cytostatic therapy, especially in young people. **Conclusion.** The literature review covers epidemiological and experimental data on the effects of chemotherapy on spermatogenesis.

Контактная информация

Эдуард Эдуардович Абрамкин, аспирант, кафедра патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Eduard E. Abramkin, Postgraduate Student, Department of Pathology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Для цитирования:

Абрамкин Э.Э., Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В. Влияние цикловой полихимиотерапии на морфофункциональное состояние половых желёз // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.138–149. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-138-149

For citation:

Abramkin E.E., Makarov I.Yu., Menshchikova N.V. The effect of cyclic polychemotherapy on the morphofunctional state of the gonads. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):138–149 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-138-149

Key words: oncological diseases, cytostatics, organs of the genitourinary system, gonads, reproductive function, reparative regeneration.

За последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости онкологическими новообразованиями, как среди взрослых, так и среди детей. Согласно статистике ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, в 2017 году по стране зафиксировано 3,63 млн случаев онкологических заболеваний, в 2018 году – 3,76 млн онкобольных, в 2019 году было выявлено 640 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, ввиду чего общая численность состоящих на учёте у онкологов составила 3,92 млн пациентов. Заболеваемость раком у женского населения России приходится в первую очередь на опухолевые новообразования молочных желёз. Многие это связывают с высокой чувствительностью молочной железы к эстрогену. У мужского населения больший процент приходится на бронхиальные онкологические заболевания. В первую очередь это связано с наследственностью, возрастом, курением и экологией. Вторыми по значимости являются злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. По данным официальной российской статистики, за период с 2014 по 2019 гг. «грубый» показатель заболеваемости вырос с 388,9 до 442,9 [1].

По данным 153 регистров злокачественных новообразований в 62 странах, заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин. Расчётные данные для человечества среди европейского населения в возрастной категории 0-85 лет, свидетельствуют о том, что порядка 55% злокачественных новообразований приходится на мужской пол, оставшиеся 45 – на женский [2].

К сожалению, возросла и детская заболеваемость. Ежегодно у детей до восемнадцатилетнего возраста выявляют до 20 тыс. случаев рака, причём, если обратить внимание на возрастную категорию 1-5 лет, то на них приходится порядка 15 тыс. случаев. Так в детском возрасте наибольшая частота онкологических заболеваний приходится на лимфобластный лейкоз и равна 29%, следом расположились опухоли центральной нервной системы – 23%, лимфомы – 12% [3].

Однако на сегодняшний день уже доказана возможность излечения большинства злокачественных новообразований, посредством внедрения зарекомендовавших себя противоопухолевых схем лечения, включающих сочетание препаратов с различным токсическим эффектом и механизмом действия: стероидные гормоны, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, цитостатики. Прорыв, совершенный в качестве диагностики и лечения злокачественных новообразований, привёл к началу терапии на ранних сроках, а также к уменьшению смертности населения от онкологических процессов. Так, например, в 2000 году смертность в России составила 13,4% от общего количества больных онкологическими заболеваниями. А в 2019 году смертность от он-

кологии значительно снизилась и составила 8,9%, но всё так же продолжает занимать вторую строчку в статистике смертности населения в России. И всё же несмотря на снижение смертности населения, современные противоопухолевые препараты отличаются высокой степенью агрессивности, ведь воздействие, оказываемое препаратами данной категории, оказывается не только на участки малигнизации, но и на здоровые ткани. Это связано с тем, что механизм действия противоопухолевых препаратов направлен на блокировку быстрого роста и деления опухолевых клеток. Кроме опухолевых клеток происходит повреждение клеток слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта, костного мозга, репродуктивной системы и волосных фолликулов, кроме этого, возможно повреждение практически всех нормальных структур организма.

Таким образом, улучшение качества жизни людей, излечившихся от злокачественного новообразования, становится одной из главных проблем общественного здравоохранения. Токсичность, связанная с применением полихимиотерапии, способна вызывать поздние и долгосрочные побочные эффекты, одним из которых является бесплодие.

Яички выполняют две основные функции: экзокринную – через производство сперматозоидов в семенных канальцах и эндокринную – через секрецию тестостерона клетками Лейдига в интерстициальном компартменте. Таким образом, яичко делится на два взаимосвязанных компартмента: семенные канальцы – место сперматогенеза, и интерстициальную ткань, содержащую клетки Лейдига и кровеносные капилляры [4]. Сперматогенез – процесс деления и дифференцировки клеток, приводящий к образованию сперматозоидов от периода полового созревания, до старения. Данный процесс происходит внутри семенных канальцев в яичке, которые состоят из клеток Сертоли и зародышевых клеток. Весь процесс можно разделить на 4 стадии 1) стадия деления, 2) стадия роста, 3) стадия созревания и 4) стадия формирования. Продолжительность сперматогенеза различна в зависимости от вида: для человека потребуется 74 дня, для крыс – 52 дня [5].

Сперматогониальные стволовые клетки (ССК) обеспечивают непрерывное производство сперматозоидов и поддерживают сперматогенез. Известно, что в семенных канальцах клетки Сертоли поддерживают тесное взаимодействие с ССК и образуют соответствующее микроокружение – так называемую «нишу», необходимую для их самообновления и дифференцировки. Фактически, в младенчестве клетки Сертоли активно пролиферируют, что делает их потенциальной мишенью токсического действия противоопухолевой терапии. Крысы и мыши являются наиболее часто используемыми животными моделями для изучения го-

надотоксичности химиотерапевтических препаратов [6].

Детский возраст часто рассматривают как наиболее спокойный период развития яичек, способствующий защите гонад от неблагоприятного воздействия химиотерапии. Таким образом, имеется мало данных о влиянии химиотерапии в детском возрасте на функции гонад, большинство из них выведено из исследований взрослых. Однако в гонадах в препубертатный период постепенно активируются функции, это связано с увеличением объёма яичек, пролиферацией незрелых клеток Сертоли и увеличением клеток Лейдига. Успешное установление этих физиологических изменений влияет на развитие гонад в пубертатный период, а, следовательно, и на возможность продолжения рода взрослого. Следует отметить, что большинство исследований в данном обзоре, определяет влияние химиотерапии как на мальчиков в препубертатном периоде, так и на подростков, достигших постпубертатного периода.

Бесплодие, наблюдаемое на фоне гонадотоксического действия полихимиотерапии, применяемой для лечения злокачественных новообразований, может быть результатом прямого повреждения половых клеток или косвенного повреждения эндокринного и паракринного контроля соматических клеток [7]. Фактически, в младенчестве клетки Сертоли активно пролиферируют, что делает их потенциальной мишенью токсического воздействия алкилирующих препаратов, входящих в схему лечения злокачественных новообразований у детей [8]. Мало данных о долгосрочном воздействии химиотерапии в детском возрасте на клетки Сертоли. В.Bar-Shira Maymon et al. в 2004 году своим исследованием продемонстрировали наличие незрелых клеток Сертоли (экспрессивный цитокератин-18 обычно отсутствует после полового созревания) у мужчин с азооспермией, прошедших химиотерапию в возрасте 13 лет [9]. Кроме того, N.J. van Casteren et al. [10] и J.H.Brämswig et al. [11] отметили, что снижение количества сперматозоидов, которое можно обнаружить у мужчин, перенёсших онкологию в детском возрасте, было системно связано с повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), косвенно отражающего изменения клеток Сертоли. Исследования *in vitro* с использованием семенников крыс в препубертатном периоде, не показали влияния на количество клеток Сертоли после 48-часового воздействия доксорубицина, цисплатина или циклофосамида.

F.Aslani et al. в своем исследовании выявили устойчивость к гибели клеток Сертоли, выделенных из крыс, находящихся в препубертатном периоде, после 24-часового воздействия цисплатина и этопозида *in vitro* [12]. Выживаемость клеток Сертоли можно объяснить механизмом ингибирования апоптоза и аутофагии. Однако повышенный окислительный стресс был измерен в незрелой клеточной линии Сертоли (Ser-W3) после воздействия доксорубицина [13]. Более того, введение

ингибитора ДНК – топоизомеразы II приводило к морфологическим и ядерным изменениям – вакуолизации цитоплазмы и аномальной конденсации хроматина [14]. Дисфункция клеток Сертоли наблюдалась после воздействия химиотерапевтических препаратов *in vivo* со сниженной продукцией андрогенсвязывающего белка и трансферрина – двух белков, участвующих в регуляции сперматогенеза [15]. Несмотря на их важную роль в поддержании сперматогенеза и ниши ССК, мало внимания уделялось миоидным клеткам и клеткам Лейдига, также ни одно исследование не было сосредоточено на макрофагах. Насколько известно, только в одном экспериментальном исследовании в 2009 году M.Nurmio et al. изучили перитубулярные миоидные клетки и было продемонстрировано, что воздействие доксорубицина *in vitro* не повлияло на пролиферацию миоидных клеток в тестикулярной ткани крыс [16].

Ряд исследований, проведённых в 1990, 1996 и 2001 годах показывают, что функция клеток Лейдига у людей, перенёсших злокачественное новообразование в детском возрасте, нарушена [11, 17, 18]. У ряда пациентов наблюдалось небольшое снижение уровня тестостерона и значительное повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови вследствие усиленного ответа ЛГ на гонадотропин-релизинг-гормон для компенсации дисфункции клеток Лейдига [19]. S.Isaksson et al. установлено негативное влияние химиотерапии на эндокринную функцию гонад [20]. Действительно, дети, пережившие злокачественное новообразование, имеют повышенный риск гипогонадизма по сравнению с общей популяцией. Оценка риска гипогонадизма позволила бы улучшить уход за пациентами и обеспечить лучшую профилактику отдалённых осложнений андрогенного дефицита. Хотя у большинства детей, получавших лечение от онкологии, развиваются вторичные половые признаки и у данной категории людей наступает половое созревание, все же у ряда пациентов может наблюдаться дефицит половых гормонов, задержка наступления полового созревания и малый объём яичек, что предполагает потенциальное нарушение сперматогенеза в дополнение к эндокринной дисфункции яичек. В экспериментальных моделях на животных имеется мало данных о влиянии химиотерапии на клетки Лейдига. Никаких изменений функции и морфологии клеток Лейдига в допубертатном яичке после 48-часового воздействия доксорубицина *in vitro* не наблюдалось. Аналогичным образом, недавние данные показали, что плотность клеток Лейдига не изменялась после 24-часового воздействия *in vitro* цисплатина, циклофосамида и доксорубицина. Хотя никаких изменений в клетках Лейдига у грызунов в исследованиях *in vitro* не наблюдалось, повышение уровня ЛГ, обнаруженное у детей после перенесённой онкологии, может свидетельствовать об изменении клеток Лейдига, имеющиеся немногочисленные исследования в настоящее

время не позволяют сделать выводы о влиянии химиотерапии в детском возрасте на соматические клетки гонад. Влияние химиотерапии на сперматогенез и воздействие алкилирующих агентов на сперматоциты в детском возрасте было особенно связано с повреждениями яичек, характеризующимися только в канальцах клеток Сертоли, уменьшением диаметра канальцев и интерстициальным фиброзом. Более того, установлено длительное снижение пула ССК у пациентов в препубертатном периоде, получающих лечение от злокачественного новообразования, включая алкилирующие препараты, в виду чего риск бесплодия увеличивается с увеличением доли изменённых ССК. В большинстве случаев пул ССК не полностью истощается, а выжившие половые клетки позволяют восстановить сперматогенез. Аналогично, у взрослых крыс, получавших низкие дозы этопозида в препубертатном периоде (30-60 дневные крысы), масса яичек снижается, а ткани яичек демонстрируют серьёзные изменения, причём у 113-дневных крыс сохраняются только канальцы клеток Сертоли [21]. Следует отметить, что большинство данных, касательно токсического действия химиотерапии, основаны на экспериментальном исследовании, проведённом с 25-30 дневными крысами или 14-дневными мышами, соответствующими воздействию во время первой волны сперматогенеза. Очень мало данных имеется о влиянии введения химиотерапии до вступления в мейоз (до 7-8 дня у мыши и около 12 дня у крысы). Таким образом, истощение сперматогонии, характеризующееся только канальцами клеток Сертоли, наблюдалось в тестикулярной ткани 5-дневной мыши, культивированной *in vitro* после воздействия метаболита иринотекана SN38. При тех же условиях культивирования сообщалось о значительной потере ССК после воздействия циклофосфида, винкристина и доксорубина в концентрациях, используемых у человека. Два исследования *in vivo* показали, что ингибиторы тирозинкиназы, такие как мезилат иматиниба, при введении в ранний постнатальный период у грызунов ухудшают формирование пула ССК и снижают пролиферацию сперматогоний типа А. Действительно, это лечение, используемое в качестве первой линии терапии хронического миелолейкоза и желудочно-кишечных стромальных опухолей, ингибирует активность рецептора β -фактора роста тромбоцитов, который играет важную роль в пролиферации и миграции гоноцитов, что является важным шагом для поддержания их выживаемости и формирования пула ССК. Иматиниб не влияет ни на самообновление ССК, ни на их способность колонизировать семенные канальцы и инициировать сперматогенез, что может объяснить нормальное количество сперматозоидов, обнаруженных в эпидидимисе подвергшихся воздействию животных после 11-недельного периода восстановления. Кроме того, анализ DNA-comet assay подчеркивает увеличение разрывов ДНК в клеточной линии с характеристиками ССК после воздействия

доксорубина, который, как считается, имеет умеренный риск для фертильности [22]. Аналогично, кратковременное воздействие химиотерапевтических препаратов, таких как блеомицин, этопозид, доксорубин, цисплатин и циклофосфамид приводит к повреждению ДНК (увеличению экспрессии γ -H2AX) в сперматогонии клеточной линии мыши C18-4 и в культуре препубертатной ткани яичек мышей через 48 и 16 часов, соответственно [23]. На самом деле повреждение ДНК теломер, связанное с ингибированием активности теломеразы, было доказано в клеточной линии C18-4, подвергнутой воздействию цисплатина или циклофосфида. Поскольку эти структуры имеют решающее значение для генетической стабильности, их дисфункция может повлиять на наиболее дифференцированные типы половых клеток и способствовать бесплодию. Более того, накопление повреждений ДНК после введения *in vivo* низкой дозы этопозида препубертатным крысам может привести к активации апоптотического пути и снижению количества первично дифференцированных сперматогоний и сперматоцитов [24]. Кроме того, была выдвинута гипотеза, что нерепарированное повреждение ДНК в ССК, возникающее после воздействия химиотерапии в препубертатный период (т.е. 30-дневный у крыс), может сохраняться в сперматогонии на протяжении всех циклов сперматогенеза и, следовательно, может влиять на качество спермы [25].

Успешное завершение фаз сперматогенеза зависит, в частности, от нормального эндокринного баланса. У мужчин с онкологическим анамнезом оценка функции яичек достигается путем определения уровня гормонов ФСГ, ЛГ и тестостерона в образце крови [26]. Эти биомаркеры были измерены для оценки повреждения яичек в результате лечения рака, особенно в тех случаях, когда анализ спермы был невозможен. В клинической практике измерение сывороточного тестостерона и ЛГ было использовано для оценки нарушения функции клеток Лейдига. Оценить функцию клеток Сертоли сложнее из-за отсутствия надежных измеримых биомаркеров. В большинстве случаев дисфункция клеток Сертоли вычитается из повышения уровня ФСГ, связанного со сперматогенной недостаточностью. Некоторые исследования предполагают, что для оценки используется соотношение ингибин/ФСГ, поскольку клетки Сертоли являются основным источником ингибина в яичке, и он может быть циркулирующим маркером функции клеток Сертоли. После химиотерапии у взрослых мужчин с гематологическими злокачественными новообразованиями наблюдается снижение ингибина В, связанное с повышением уровня ФСГ, что свидетельствует о повреждении клеток Сертоли и потере контроля ФСГ с отрицательной обратной связью [27]. Однако, трудно определить повреждение клеток Сертоли, используя только индекс ингибин/ФСГ, из-за тесного взаимодействия между гонадотропной осью и клетками Сертоли

и Лейдига. Поэтому было бы лучше оценить паттерн сывороточного ингибина/ФСГ в сочетании с другими гормональными факторами, такими как тестостерон и ЛГ.

Введение циклофосфида взрослым мышам приводит к нарушению экспрессии белка в клетках Сертоли. Этот алкилирующий агент, в частности, вызывает снижение продукции нейротрофического фактора глиальных клеток, участвующего в самообновлении ССК и дифференцировке сперматогоний. Кроме того, снижается экспрессия окклюдина, основного компонента плотных соединений, необходимого для функционирования гематоэнцефалического барьера, в то время как повышается экспрессия трансформирующего фактора роста $\beta 3$, нисходящего регулятора плотных соединений. Нарушение экспрессии белка в клетках Сертоли в результате воздействия химиотерапии может ухудшить сперматогенез [28]. Клетки Лейдига, секретирующие тестостерон, часто считались более устойчивыми к химиотерапии, чем зародышевые клетки и клетки Сертоли. Однако было показано, что функция клеток Лейдига может быть нарушена у перенёсших курсовую полихимиотерапию, связано это с повышением уровня ЛГ в крови и низкой или нормальной концентрацией тестостерона. Более того, в 1983 году B.Setchell & K.Galil была выдвинута гипотеза, что изменение семенного эпителия может привести к уменьшению объема яичек и кровотока и, следовательно, ограничению уровня тестостерона, покидающего яичко [29]. Это снижение кровотока может быть компенсировано клетками Лейдига путем увеличения внутриклеточной концентрации тестостерона. Кроме того, снижение артериального кровотока приводит к нарушению паракринного контроля клеток Лейдига и снижению стимулирующего ответа на ЛГ. В яичках взрослых крыс было обнаружено, что химиотерапия блеомицином, этопозидом и цисплатином (ВЕР) индуцирует состояние окислительного стресса, гиперплазию клеток Лейдига и ингибирование транскрипции генов, кодирующих стероидогенные ферменты.

Снижение экспрессии гена CYP19A1 (фермента, участвующего в превращении тестостерона в эстрон и эстрадиол), связанное с увеличением популяции клеток Лейдига, может объяснить низкий/нормальный уровень тестостерона. Как и в препубертатном яичке, данные о влиянии химиотерапии на соматические клетки в основном ограничены клетками Сертоли и Лейдига. Ни в одном исследовании не изучалось влияние противоопухолевой терапии на макрофаги, несмотря на их роль «хранителей фертильности» [30].

Лечение рака у детей обычно содержит алкилирующие агенты. Использование эквивалентной дозы циклофосфида рекомендуется для количественной оценки воздействия алкилирующих агентов, и была зарегистрирована отрицательная корреляция между эквивалентной дозой и концентрацией сперматозоидов в когорте взрослых мужчин, перенёсших рак в детском

возрасте [31]. Исследование, основанное на большой когорте из 214 пациентов, лечившихся от рака в период с 1970 по 2002 год, сообщает, что у 25% взрослых, получавших алкилирующие агенты в детстве, проявляется азооспермия. Кроме того, у нормозооспермических пациентов (48%) наблюдается нарушение подвижности и морфологии сперматозоидов. Другое исследование, включавшее пациентов, получавших лечение в тот же период, что и предыдущее, показало, что процент пациентов с азооспермией достигал 50% у мужчин с диагнозом лимфомы Ходжкина. Более того, у 67% пациентов, получавших стерилизующую дозу алкилирующих агентов, наблюдается азооспермия, но ни одна из них не встречается у выживших после рака, получавших более низкие дозы алкилирующих агентов [32].

Нарушение фертильности зависит не только от типа рака и стадии заболевания, но в основном от схемы терапии.

Токсическое влияние химиотерапии на сперматогонии и сперматоциты трудно исследовать как у мужчин, так и у самцов крыс без биопсии яичек, отсюда имеется мало данных о биомаркерах повреждения сперматогоний и сперматоцитов. Антимюллеров гормон (АМГ) был предложен в качестве маркера индуцированного химиотерапией токсического действия на яички в сочетании с ФСГ, тестостероном и ингибином В.

Так, повышение уровня АМГ в сыворотке крови наблюдалось у пациентов (средний возраст составил 38 лет) через 6 месяцев после лечения алкилирующими агентами, в то время как уровень этого гормона в целом снижался с началом созревания яичек. У взрослых ингибин В состоит из α -субъединицы, продуцируемой клетками Сертоли, и β -субъединицы, продуцируемой сперматоцитами и сперматидами, и снижает продукцию АМГ, ингибируя действие ФСГ на клетки Сертоли. Уменьшение количества сперматоцитов и сперматозоидов, вызванное химиотерапией, снижает выработку ингибина В. Отрицательная обратная связь контроля ФСГ нарушается и, следовательно, вызывает повышение уровня АМГ. Исследования на более крупных когортах необходимы для определения роли АМГ и его использования в качестве биомаркера токсического действия на яички, как это было предложено для оценки токсического действия химиотерапии на яичники. У перенесших химиотерапию в качестве излечения рака, происходит снижение качества спермы (снижение количества и подвижности сперматозоидов, увеличение аномальных форм), которое может сохраняться в течение нескольких лет после завершения лечения рака, что позволяет предположить, что противоопухолевые препараты оказывают долгосрочное токсическое действие на ССК. Разумно предположить, что повреждения ССК могут сохраняться на протяжении всего цикла сперматогенеза. Из-за их редкости и сложности очистки очень немногие исследовали повреждения ССК после действия химиотерапии. Лечение рака

приводит к снижению количества и пролиферативной активности ССК крыс. Кроме того, в сперматогонияльной клеточной линии крыс после воздействия доксорубина была обнаружена повышенная экспрессия CDKN1a, белка, участвующего в остановке клеточного цикла, и экспрессии генов, участвующих в репарации ДНК. Цитотоксические эффекты химиотерапевтических соединений были также оценены при недифференцированном сперматогенезе у крыс. Таким образом, недифференцированные сперматогонии А-выровненные сильно истощаются после введения *in vivo* ВЕР по сравнению с недифференцированными А-изолированными и А-спаренными. Сперматоциты так же чувствительны к цитогенотоксическому действию (то есть к окислительному стрессу, повреждению ДНК, апоптозу) химиотерапевтических соединений. Воздействие препаратов для лечения рака в зрелом возрасте приводит к увеличению числа семенных канальцев, лишенных половых клеток, что связано с уменьшением диаметра семенных канальцев, а вакуолизация эпителия влечет за собой снижение массы яичек у грызунов [33]. Многочисленные химиотерапевтические соединения индуцируют повышенный окислительный стресс в тканях яичек, связанный с понижением регуляции антиоксидантных ферментов, необходимых для предотвращения избыточного образования активных форм кислорода. Этот рост окислительного стресса может привести к повреждению ДНК в зародышевых клетках, а накопление повреждений ДНК обуславливает гибель зародышевых клеток. Циклофосфамид индуцирует апоптоз в сперматогониях и сперматоцитах. Вследствие апоптоза половых клеток может развиваться олигозооспермия или азооспермия, однако апоптоз также предотвращает образование сперматозоидов с повреждениями ДНК и их потенциальную передачу потомству.

Однако на животных, получавших химиотерапию, было показано, что поврежденные половые клетки могут выйти из апоптоза и привести к аномальной выработке сперматозоидов. Была выдвинута гипотеза, что повышенная экспрессия протоонкогена и нарушение контрольных точек клеточного цикла могут объяснить выживаемость аномальных половых клеток после введения схемы ВЕР. Помимо изменения экспрессии генов, некоторые химиотерапевтические агенты также способны вмешиваться в процесс репликации ДНК или сегрегации хромосом. Это относится к этопозиду, ингибитору топоизомеразы II, который предотвращает образование двойных нитей ДНК после репликации, приводя к фрагментации хромосом, и ингибирует нормальную сегрегацию гомологичных хромосом, приводя к анеупloidии в постмейотических клетках мыши.

Небольшое количество исследований посвящены ядерным аномалиям сперматозоидов. Согласно трём исследованиям, касающихся изучения целостности ДНК сперматозоидов у детей, перенесших рак, можно

сделать вывод, что у взрослых, переживших рак в детском возрасте, ДНК сперматозоидов и целостность хроматина, по-видимому, не затрагиваются химиотерапией [34]. Однако воздействие химиотерапии в подростковом возрасте, по-видимому, способствует эпимутациям и изменяет метилирование ДНК в сперматозоидах. Повреждения ДНК были выделены на животных моделях. Аномалии головки почти у 50% сперматозоидов, связанные с нарушением уплотнения хроматина, наблюдались у взрослых мышей, получавших лечение циклофосфамидом в возрасте 14 дней [35]. Кроме того, разрывы цепей ДНК также обнаруживаются в сперматозоидах после лечения доксорубицином 30-дневных крыс. Данные о качестве ядерных сперматозоидов после воздействия химиотерапии в детстве остаются ограниченными как у людей, так и у животных моделей.

В то время как сперматогенез может восстановиться после завершения химиотерапии, стойкие ядерные повреждения обнаруживаются в сперматозоидах большинства выживших после рака. Действительно, значительный уровень повреждений ДНК и хроматина сперматозоидов наблюдался в образцах спермы онкологических больных даже после 24-месячного периода восстановления. Ядерные аномалии, наблюдаемые в эякулированных сперматозоидах, по-видимому, варьируют в зависимости от стадии дифференцировки (сперматогонии, сперматоциты или сперматиды) во время воздействия химиотерапии и используемого противоопухолевого агента. Лечение рака вызывало aberrantную сегрегацию хромосом, что способствовало образованию сперматозоидов с численными хромосомными аномалиями. У пациентов, получавших лечение от рака яичек по схеме ВЕР, общая частота анеупloidии сперматозоидов, оцененная с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для хромосом 8, 12, 18, X и Y, значительно увеличилась через 6 месяцев после лечения. Аналогично, другое исследование, включавшее пять пациентов, получавших ВЕР, показало увеличение частоты дисомии и диплоидии для хромосом 16 и 18 в течение периода восстановления от 6 до 18 месяцев. Кроме того, повышенная частота нуллисомии хромосом 13 и 21 наблюдалась у больных раком яичек и лимфомой Ходжкина через 18-24 месяца после начала химиотерапии. Большинство исследований с использованием FISH-анализа сообщают о дисомии половой хромосомы у пациентов после режима CNOP/MOPP-ABV, ABVD или ВЕР. У 40% больных раком яичек не произошло восстановления до нормальных показателей анеупloidии сперматозоидов после лечения, и было бы целесообразно отложить зачатие до 24 месяцев, после более чем двух циклов химиотерапии ВЕР, чтобы предотвратить потенциальный риск анеупloidного зачатия. Химиотерапевтическое лечение оказывает пагубное воздействие на хромосомную конституцию сперматозоидов в зависимости от получаемой терапии и задержки после окончания лечения.

Таким образом, многоцентровое проспективное исследование оценки анеуплоидии сперматозоидов у больных лимфомой показало, что лечение ABVD и СНОР/МОРР-ABV (мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон-доксорубин, блеомицин, винбластин) приводило к увеличению частоты анеуплоидии через три месяца после завершения лечения. У пациентов, получавших ABVD, показатели анеуплоидии возвращались к более низким значениям, чем до лечения, через один или два года после химиотерапии, тогда как эти показатели оставались относительно высокими до двух лет после лечения у пациентов, получавших СНОР/МОРР-ABV [36]. Эпидемиологические данные по анеуплоидии сперматозоидов совпадают с экспериментальными результатами, полученными на моделях грызунов. Действительно, сообщалось, что лечение этопозидом у мышей приводило к увеличению частоты анеуплоидии сперматозоидов через 49 дней после окончания химиотерапии. По-видимому, воздействие этопозидом на пахитеновые сперматоциты приводило к увеличению частоты хромосомных численных и структурных аномалий (дупликаций и делеций) в сперматозоидах мышей, тогда как воздействие на ССК приводило только к структурным аномалиям хромосом сперматозоидов. После противоопухолевой терапии некоторые исследования не показывают изменения индекса фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов, получавших лечение по поводу опухолей зародышевых клеток яичек, а также лимфом Ходжкина и неХоджкина. Однако повышение оценки фрагментации ДНК сперматозоидов с помощью анализа COMET и TUNEL наблюдается у пациентов с раком яичек и лимфомой Ходжкина после периода восстановления более 24 месяцев. Фрагментация ДНК может быть ответственна за аномальное уплотнение хроматина, обнаруженное при анализе структуры хроматина сперматозоидов у больных раком яичек [37]. Ряд противоопухолевых препаратов, таких как алкилирующие, модифицировали основание ДНК и индуцировали перекрестные связи ДНК, которые были выделены во многих тканях у людей с злокачественными новообразованиями. В яичках крыс аддукты ДНК наблюдались после воздействия цисплатина и могли бы объяснить разрывы цепей ДНК в сперматозоидах. На самом деле, более высокая доля сперматозоидов с одноцепочечными разрывами ДНК и перекрестными связями была зарегистрирована у взрослых крыс, подвергшихся длительному лечению алкилирующими препаратами. Наличие повреждений ДНК сперматозоидов коррелирует с аномальным уплотнением хроматина. Введение ВЕР крысам индуцировало дефектное уплотнение хроматина сперматозоидов при наличии низких уровней протамина 1 и высоких уровней гистонов в ядрах сперматозоидов. Лечение ВЕР нарушает гиперацетилирование гистона 4, которое было необходимо для рекрутирования специфического бромодомен-белка гонад BRDT, необхо-

димого для удаления гистонов и связывания переходных белков и протаминов. Более того, более высокая доля гистона 3, монометилированного на лизине 9 (H3K9me), и сниженная доля тестоспецифического гистона 2В, наблюдаемая после лечения ВЕР, могут предотвратить деконденсацию хроматина в пахитеновых сперматоцитах. Высокая степень упаковки хроматина улучшает подвижность сперматозоидов и играет ключевую роль в защите ДНК, поскольку зрелые сперматозоиды лишены механизмов репарации. Профили метилирования ДНК были нарушены у 46% пациентов с олигозооспермией. Гипометилирование гистона 19, отцовски импринтированного гена, наблюдалось почти через год после первого дня первоначального лечения у одного пациента с диагнозом анапластической олигодендроглиомы. После введения противоопухолевых препаратов сообщалось о снижении экспрессии ДНК-метилтрансфераз и нарушении паттернов метилирования ДНК в сперматозоидах грызунов. Гипометилирование в цитозин-гуаниновых динуклеотидных областях является наиболее частым изменением, наблюдаемым после лечения доксорубицином. Поэтому статус метилирования ДНК этих областей может быть использован для ранней диагностики токсического действия на гонады.

Несколько исследований на моделях грызунов показали, что поддержание метилирования ДНК необходимо для обеспечения успешного развития мужских половых клеток и эмбрионов [38]. Несмотря на стирание эпигенетических сигнатур при перепрограммировании развития, некоторые отцовские эпигенетические aberrации, индуцированные противоопухолевым лечением, сохраняются и могут повлиять на развитие потомства.

Заключение

Таким образом, бесплодие является одним из потенциальных неблагоприятных побочных эффектов лечения рака. Эпидемиологические и экспериментальные исследования многочисленны и четко описывают риск бесплодия после противоопухолевой терапии, особенно у мужчин, которым был поставлен диагноз в зрелом возрасте. Недавние исследования повысили осведомленность о чувствительности незрелой ткани яичек к воздействию химиотерапии и повышенном риске бесплодия у взрослых мужчин, получавших лечение в детстве, по сравнению с общей популяцией. Данный обзор осветил имеющиеся научные данные, имеющиеся в доступных литературных источниках, о влиянии воздействия химиотерапии до полового созревания, особенно в отношении воздействия на соматические клетки, интерстициальную ткань и качество спермы у взрослых людей и на моделях животных.

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 проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России. Статистический сборник. URL: <https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskii-sbornik/>
2. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Научный результат. Серия Медицина и фармация. 2015. Т.1, №4. С.125–131. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131
3. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. ICCC-3 contributor's International incidence of childhood cancer, 2001–2010: A population-based registry study // Lancet Oncol. 2017. Vol.18, №6. P. 719–731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)
4. Heinrich A., DeFalco T. Essential roles of interstitial cells in testicular development and function // Andrology. 2019. Vol.8, №4. P.903–914. <https://doi.org/10.1111/andr.12703>
5. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: Seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal // Physiol. Rev. 1972. Vol.52, №1. P.198–236. <https://doi.org/10.1152/physrev.1972.52.1.198>
6. Allen C.M., Lopes F., Mitchell R.T., Spears N. How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis? // Reproduction. 2018. Vol.156. №6. R209–R233. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0221>
7. Stukenborg J.B., Jahnukainen K., Hutka M., Mitchell R.T. Cancer treatment in childhood and testicular function: The importance of the somatic environment // Endocr. Connect. 2018, Vol.7, №2. R69–R87. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0382>
8. Chemes H.E. Infancy is not a quiescent period of testicular development // Int. J. Androl. 2001, Vol.24, №1. P.2–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2001.00260.x>
9. Bar-Shira Maymon B., Yogev L., Marks A., Hauser R., Botchan A., Yavetz H. Sertoli cell inactivation by cytotoxic damage to the human testis after cancer chemotherapy // Fertil. Steril. 2004. Vol.81, №5. P.1391–1394. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.078>
10. van Casteren N.J., van der Linden G.H., Hakvoort-Cammel F.G., Hählen K., Dohle G.R., van den Heuvel-Eibrink M.M. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors // Pediatr. Blood Cancer. 2009. Vol.52, №1. P.108–112. <https://doi.org/10.1002/pbc.21780>
11. Brämwig J.H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Nieschlag E., Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence // Cancer. 1990. Vol.65, №6. P.1298–1302. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900315\)65:6<1298::aid-cncr2820650607>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900315)65:6<1298::aid-cncr2820650607>3.0.co;2-w)
12. Aslani F., Sebastian T., Keidel M., Fröhlich S., Elsässer H.P., Schuppe H.C., Klug J., Mahavadi P., Fijak M., Bergmann M., Meinhardt A., Bhushan S. Resistance to apoptosis and autophagy leads to enhanced survival in Sertoli cells // Mol. Hum. Reprod. 2017. Vol.23, №6. P.370–380. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax022>
13. Tremblay A.R., Delbes G. In vitro study of doxorubicin-induced oxidative stress in spermatogonia and immature Sertoli cells // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2018. Vol.348. P.32–42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.04.014>
14. Brillhante O., Okada F.K., Sasso-Cerri E., Stumpp T., Miraglia S.M. Late morfofunctional alterations of the Sertoli cell caused by doxorubicin administered to prepubertal rats // Reprod. Biol. Endocrinol. 2012. Vol.10. Article number: 79. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-79>
15. Stumpp T., Freymüller E., Miraglia S.M. Sertoli cell function in albino rats treated with etoposide during prepubertal phase // Histochem. Cell. Biol. 2006. Vol.126, №3. P.353–361. <https://doi.org/10.1017/S1431927608080318>
16. Nurmio M., Toppaari J., Kallio J., Hou M., Söder O., Jahnukainen K. Functional in vitro model to examine cancer therapy cytotoxicity in maturing rat testis // Reprod. Toxicol. 2009. Vol.27, №1. P.28–34. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.10.004>
17. Heikens J., Behrendt H., Adriaanse R., Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease // Cancer. 1996, Vol.78, №9. P.2020–2024. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961101\)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961101)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y)
18. Gerl A., Mühlbayer D., Hansmann G., Mraz W., Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long-term survivors of germ cell tumors // Cancer. 2001. Vol.91, №7. P.1297–1303. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010401\)91:7<1297::aid-cncr1132>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1297::aid-cncr1132>3.0.co;2-z)
19. Gerres L., Brämwig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease // Cancer. 1998. Vol.83, №19. P. 2217–2222. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981115\)83:10<2217::aid-cncr22>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981115)83:10<2217::aid-cncr22>3.0.co;2-j)
20. Isaksson S., Bøgefors K., Ståhl O., Eberhard J., Giwereman Y.L., Leijonhufvud I., Link K., Øra I., Romerius P.,

- Bobjer J., Giwercman A. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2018. Vol.88, №3. P.432–441. <https://doi.org/10.1111/cen.13534>
21. Freitas F.E.L., Cordeiro-Mori F., Sasso-Cerri E., Lucas S.R.R., Miraglia S.M. Alterations of spermatogenesis in etoposide-treated rats: A stereological study // *Interciência*. 2002. Vol.27, №5. P. 227–235
22. Beaud H., van Pelt A., Delbes G. Doxorubicin and vincristine affect undifferentiated rat spermatogonia // *Reproduction*. 2017. Vol.153, №6. P.725–735. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0005>
23. Liu M., Hales B.F., Robaire B. Effects of four chemotherapeutic agents, bleomycin, etoposide, cisplatin, and cyclophosphamide, on DNA damage and telomeres in a mouse spermatogonial cell line // *Biol. Reprod.* 2014. Vol.90, №4. Article number: 72. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.117754>
24. Stumpp T., Sasso-Cerri E., Freymuller E., Miraglia S. Apoptosis and testicular alterations in albino rats treated with etoposide during the prepubertal phase // *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2004. Vol.279, №1. P.611–622. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20045>
25. Vendramini V., Robaire B., Miraglia S.M. Amifostine-doxorubicin association causes long-term prepubertal spermatogonia DNA damage and early developmental arrest // *Hum. Reprod.* 2012. Vol.27, №8. P.2457–2466. <https://doi.org/10.1093/humrep/des159>
26. Remenár E., Számel I., Budai B., Vincze B., Gaudi I., Gundy S., Kásler M. Increase of hypophyseal hormone levels in male head and neck cancer patients // *Pathol. Oncol. Res.* 2007. Vol.13, №4. P.341–344. <https://doi.org/10.1007/BF02940314>
27. Wallace E.M., Groome N.P., Riley S.C., Parker A.C., Wu F.C.W. Effects of Chemotherapy-Induced Testicular Damage on Inhibin, Gonadotropin, and Testosterone Secretion: A Prospective Longitudinal Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol.82, №9. P.3111–3115. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4238>
28. Cao Y., Wang X., Li S., Wang H., Yu L., Wang P. The Effects of l-Carnitine Against Cyclophosphamide-Induced Injuries in Mouse Testis // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017. Vol.120, №2. P.152–158. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12679>
29. Setchell B., Galil K. Limitations imposed by testicular blood flow on the function of Leydig cells in rats in vivo // *Aust. J. Biol. Sci.* 1983. Vol.36, №3. P.285–293. <https://doi.org/10.1071/BI9830285>
30. Mossadegh-Keller N., Sieweke M.H. Testicular macrophages: Guardians of fertility // *Cell. Immunol.* 2018. Vol.330. P.120–125. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.03.009>
31. Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Pui C.H., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol.15, №11. P.1215–1223. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)
32. Romerius P., Ståhl O., Moëll C., Relander T., Cavallin-Ståhl E., Wiebe T., Giwercman Y.L., Giwercman A. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer // *Int. J. Androl.* 2011. Vol.34, №1. P.69–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01058.x>
33. Marcon L., Zhang X., Hales B.F., Robaire B., Nagano M.C. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on rat spermatogonial stem/progenitor cells // *J. Androl.* 2011. Vol.32, №4. P.432–443. <https://doi.org/10.1111/and.12422>
34. Romerius P., Ståhl O., Moëll C., Relander T., Cavallin-Ståhl E., Gustafsson H., Löfvander Thapper K., Jepson K., Spanò M., Wiebe T., Lundberg Giwercman Y., Giwercman A. Sperm DNA Integrity in Men Treated for Childhood Cancer // *Clin. Cancer Res.* 2010. Vol.16, №15. P.3843–3850. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0140>
35. Nayak G., Vadinkar A., Nair S., Kalthur S.G., D'Souza A.S., Shetty P.K., Mutalik S., Shetty M.M., Kalthur G., Adiga S.K. Sperm abnormalities induced by pre-pubertal exposure to cyclophosphamide are effectively mitigated by *Moringa oleifera* leaf extract // *Andrologia*. 2016. Vol.48, №2. P.125–136. <https://doi.org/10.1111/and.12422>
36. Martinez G., Walschaerts M., Le Mitouard M., Borye R., Thomas C., Auger J., Berthaut I., Brugnon F., Daudin M., Moinard N., Ravel C., Saias J., Szerman E., Rives N., Hennebicq S., Bujan L. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: A prospective study by the French CECOS network // *Fertil. Steril.* 2017. Vol.107, №2. P.341–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.001>
37. O'Flaherty C.M., Chan P.T., Hales B.F., Robaire B. Sperm chromatin structure components are differentially repaired in cancer survivors // *J. Androl.* 2012. Vol.33, №4. P.629–636. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.015388>
38. Maselli J., Hales B.F., Robaire B. The Effects of Chemotherapy with Bleomycin, Etoposide, and Cis-Platinum (BEP) on Rat Sperm Chromatin Remodeling, Fecundity and Testicular Gene Expression in the Progeny // *Biol. Reprod.* 2013. Vol.89, №4. P.1–9. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.110759>

REFERENCES

1. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Statistical Compilation. Available at: <https://nmicr.ru/nauka/nashi-izdaniya/statisticheskij-sbornik/> (in Russian).
2. Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of world and russian trends in cancer incidence in the twenty-first century.

Research Result. Medicine and Pharmacy Series 2015; 1(4):125–131 (in Russian). doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-125-131

3. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. IICC-3 contributor's International incidence of childhood cancer, 2001–2010: A population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6):719–731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)

4. Heinrich A., DeFalco T. Essential roles of interstitial cells in testicular development and function. *Andrology* 2019; 8(4):903–914. <https://doi.org/10.1111/andr.12703>

5. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: Seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol. Rev.* 1972; 52(1):198–236. <https://doi.org/10.1152/physrev.1972.52.1.198>

6. Allen C.M., Lopes F., Mitchell R.T., Spears N. How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis? *Reproduction* 2018; 156(6):R209–R233. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0221>

7. Stukenborg J.B., Jahnukainen K., Hutka M., Mitchell R.T. Cancer treatment in childhood and testicular function: The importance of the somatic environment. *Endocr. Connect.* 2018; 7(2):R69–R87. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0382>

8. Chemes H.E. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int. J. Androl.* 2001; 24(1):2–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2001.00260.x>

9. Bar-Shira Maymon B., Yogev L., Marks A., Hauser R., Botchan A., Yavetz H. Sertoli cell inactivation by cytotoxic damage to the human testis after cancer chemotherapy. *Fertil. Steril.* 2004; 81(5):1391–1394. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.078>

10. van Casteren N.J., van der Linden G.H., Hakvoort-Cammel F.G., Hählen K., Dohle G.R., van den Heuvel-Eibrink M.M. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 52(1):108–112. <https://doi.org/10.1002/pbc.21780>

11. Brämwig J.H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Nieschlag E., Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990; 65(6):1298–1302. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900315\)65:6<1298::aid-cncr2820650607>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900315)65:6<1298::aid-cncr2820650607>3.0.co;2-w)

12. Aslani F., Sebastian T., Keidel M., Fröhlich S., Elsässer H.P., Schuppe H.C., Klug J., Mahavadi P., Fijak M., Bergmann M., Meinhardt A., Bhushan S. Resistance to apoptosis and autophagy leads to enhanced survival in Sertoli cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2017; 23(6):370–380. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax022>

13. Tremblay A.R., Delbes G. In vitro study of doxorubicin-induced oxidative stress in spermatogonia and immature Sertoli cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 348:32–42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.04.014>

14. Brilhante O., Okada F.K., Sasso-Cerri E., Stumpp T., Miraglia S.M. Late morfofunctional alterations of the Sertoli cell caused by doxorubicin administered to prepubertal rats. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10:79. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-79>

15. Stumpp T., Freymüller E., Miraglia S.M. Sertoli cell function in albino rats treated with etoposide during prepubertal phase. *Histochem. Cell. Biol.* 2006; 126(3):353–361. <https://doi.org/10.1017/S1431927608080318>

16. Nurmio M., Toppari J., Kallio J., Hou M., Söder O., Jahnukainen K. Functional in vitro model to examine cancer therapy cytotoxicity in maturing rat testis. *Reprod. Toxicol.* 2009; 27(1):28–34. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.10.004>

17. Heikens J., Behrendt H., Adriaanse R., Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1996; 78(9):2020–2024. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961101\)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961101)78:9<2020::aid-cncr25>3.0.co;2-y)

18. Gerl A., Mühlbayer D., Hansmann G., Mraz W., Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long-term survivors of germ cell tumors. *Cancer* 2001; 91(7):1297–1303. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010401\)91:7<1297::aid-cncr1132>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1297::aid-cncr1132>3.0.co;2-z)

19. Gerres L., Brämwig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83(19):2217–2222. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981115\)83:10<2217::aid-cncr22>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981115)83:10<2217::aid-cncr22>3.0.co;2-j)

20. Isaksson S., Bogefors K., Ståhl O., Eberhard J., Giwercman Y.L., Leijonhufvud I., Link K., Øra I., Romerius P., Bobjer J., Giwercman A. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2018; 88(3):432–441. <https://doi.org/10.1111/cen.13534>

21. Freitas F.E.L., Cordeiro-Mori F., Sasso-Cerri E., Lucas S.R.R., Miraglia S.M. Alterations of spermatogenesis in etoposide-treated rats: A stereological study. *Interciência* 2002; 27(5), 227–235.

22. Beaud H., van Pelt A., Delbes G. Doxorubicin and vincristine affect undifferentiated rat spermatogonia. *Reproduction* 2017; 153(6):725–735. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0005>

23. Liu M., Hales B.F., Robaire B. Effects of four chemotherapeutic agents, bleomycin, etoposide, cisplatin, and cyclophosphamide, on DNA damage and telomeres in a mouse spermatogonial cell line. *Biol. Reprod.* 2014; 90(4):Article number: 72. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.117754>

24. Stumpp T., Sasso-Cerri E., Freymuller E., Miraglia S. Apoptosis and testicular alterations in albino rats treated with etoposide during the prepubertal phase. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2004; 279(1):611–622. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20045>
25. Vendramini V., Robaire B., Miraglia S.M. Amifostine-doxorubicin association causes long-term prepubertal spermatogonia DNA damage and early developmental arrest. *Hum. Reprod.* 2012. Vol.27, №8. P.2457–2466. <https://doi.org/10.1093/humrep/des159>
26. Remenár E., Számel I., Budai B., Vincze B., Gaudi I., Gundy S., Kásler M. Increase of hypophyseal hormone levels in male head and neck cancer patients. *Pathol. Oncol. Res.* 2007; 13(4):341–344. <https://doi.org/10.1007/BF02940314>
27. Wallace E.M., Groome N.P., Riley S.C., Parker A.C., Wu F.C.W. Effects of Chemotherapy-Induced Testicular Damage on Inhibin, Gonadotropin, and Testosterone Secretion: A Prospective Longitudinal Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(9):3111–3115. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4238>
28. Cao Y., Wang X., Li S., Wang H., Yu L., Wang P. The Effects of l-Carnitine Against Cyclophosphamide-Induced Injuries in Mouse Testis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017; 120(2):152–158. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12679>
29. Setchell B., Galil K. Limitations imposed by testicular blood flow on the function of Leydig cells in rats in vivo. *Aust. J. Biol. Sci.* 1983; 36(3):285–293. <https://doi.org/10.1071/BI9830285>
30. Mossadegh-Keller N., Sieweke M.H. Testicular macrophages: Guardians of fertility. *Cell. Immunol.* 2018; 330:120–125. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.03.009>
31. Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Pui C.H., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11):1215–1223. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)
32. Romerius P., Ståhl O., Moëll C., Relander T., Cavallin-Ståhl E., Wiebe T., Giwercman Y.L., Giwercman A. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. *Int. J. Androl.* 2011; 34(1):69–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01058.x>
33. Marcon L., Zhang X., Hales B.F., Robaire B., Nagano M.C. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on rat spermatogonial stem/progenitor cells. *J. Androl.* 2011; 32(4):432–443. <https://doi.org/10.1111/and.12422>
34. Romerius P., Ståhl O., Moëll C., Relander T., Cavallin-Ståhl E., Gustafsson H., Löfvander Thapper K., Jepson K., Spanò M., Wiebe T., Lundberg Giwercman Y., Giwercman A. Sperm DNA Integrity in Men Treated for Childhood Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(15):3843–3850. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0140>
35. Nayak G., Vadinkar A., Nair S., Kalthur S.G., D'Souza A.S., Shetty P.K., Mutalik S., Shetty M.M., Kalthur G., Adiga S.K. Sperm abnormalities induced by pre-pubertal exposure to cyclophosphamide are effectively mitigated by Moringa oleifera leaf extract. *Andrologia.* 2016. Vol.48, №2. P.125–136. <https://doi.org/10.1111/and.12422>
36. Martinez G., Walschaerts M., Le Mitouard M., Borye R., Thomas C., Auger J., Berthaut I., Brugnion F., Daudin M., Moinard N., Ravel C., Saias J., Szerman E., Rives N., Hennebicq S., Bujan L. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: A prospective study by the French CECOS network. *Fertil. Steril.* 2017; 107(2):341–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.001>
37. O'Flaherty C.M., Chan P.T., Hales B.F., Robaire B. Sperm chromatin structure components are differentially repaired in cancer survivors. *J. Androl.* 2012; 33(4):629–636. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.015388>
38. Maselli J., Hales B.F., Robaire B. The Effects of Chemotherapy with Bleomycin, Etoposide, and Cis-Platinum (BEP) on Rat Sperm Chromatin Remodeling, Fecundity and Testicular Gene Expression in the Progeny. *Biol. Reprod.* 2013; 89(4):1–9. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.110759>

Информация об авторах:

Эдуард Эдуардович Абрамкин, аспирант кафедры патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Игорь Юрьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: prorektoragma@mail.ru

Author information:

Eduard E. Abramkin, Postgraduate Student, Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Igor Yu. Makarov, Igor Yu. Makarov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: prorektoragma@mail.ru

Наталья Валерьевна Меньщикова, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mennatalia@mail.ru

Natalia V. Menshchikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: mennatalia@mail.ru

*Поступила 02.06.2021
Принята к печати 11.06.2021*

*Received June 02, 2021
Accepted June 11, 2021*



**АНТОНЮК
МАРИНА
ВЛАДИМИРОВНА**

**(к 60-летию со дня
рождения)**

18 апреля исполнилось 60 лет Марине Владимировне Антонюк – доктору медицинских наук, профессору, заведующей научно-клинической лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения, известному ученому в области восстановительной медицины.

Марина Владимировна родилась в г. Краматорске Донецкой области в семье рабочей интеллигенции. После окончания средней школы пошла по стопам старшей сестры: закончила с отличием медицинское училище и приехала работать на Дальний Восток медицинской сестрой в Хорольскую центральную районную больницу Приморского края. С этого периода вся ее жизнь и профессиональная деятельность связана с медициной на Дальнем Востоке. В 1981 году поступила на лечебный факультет Владивостокского государственного медицинского института. Этот период студенческой жизни был связан и сочетался с активной общественной, научной работой: профсоюз, комсомол,

студенческие научные общества. После окончания ВУЗа работала терапевтом в поликлинике №9 г. Владивостока.

В 1992 году Марина Владимировна начала свою трудовую деятельность в НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, ставшего впоследствии Владивостокским филиалом ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ. Прошла путь от старшего лаборанта до заведующего лабораторией. В 1997 году в числе первых аспирантов института под руководством д.м.н. профессора Е.М.Иванова защитила кандидатскую диссертацию «Углекислые минеральные воды Дальнего Востока в профилактике избыточной массы тела как фактора риска атеросклероза». Продолжением научного роста явилась работа над докторской диссертацией «Углекислые минеральные воды в бальнеопрофилактике атеросклероза» и ее успешная защита в 2003 году по специальности 14.00.51 – восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия. В 2011 году Марине Владимировне присвоено звание профессора по специальности 14.00.05 – внутренние болезни.

На протяжении своей плодотворной медицинской и научной деятельности в институте Марина Владимировна занимается разработкой методологии восстано-

вительного лечения распространенных неинфекционных заболеваний, принципов медицинской реабилитации заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, изучением сано- и патогенетических механизмов действия природных лечебных факторов Дальнего Востока.

Круг профессиональных интересов профессора М.В.Антонюк включает исследования иммуно-метаболических, сигнальных механизмов формирования заболеваний кардиореспираторной системы, разработки персонифицированных технологий немедикаментозной профилактики, рациональной фармакотерапии и комплексной медицинской реабилитации. Марина Владимировна является основоположником становления и развития бальнеологического направления научных исследований института. Ею разработаны программы многофакторной профилактики атеросклероза, дифференцированного восстановительного лечения заболеваний гепатобилиарной, мочевыделительной, кардиореспираторной систем, принципы регуляции системного воспаления при заболеваниях органов дыхания с использованием бальнеоресурсов Дальнего Востока, рациональной фармакотерапии и преформированных физических лечебных факторов. Сформулирована концепция липид-индуцируемых механизмов инициализации и прогрессирования метаболического синдрома и разработаны адресные медицинские технологии восстановительного лечения.

Марина Владимировна внесла весомый вклад в развитие санаторно-курортной отрасли региона. При изучении механизмов лечебного действия природных факторов (пелоиды, минеральные воды, климат, морские биоресурсы) в практику санаторно-курортных организаций Дальневосточного региона внедрены 26 медицинских технологий. Ее научные достижения по программе адресной поддержки творчества ученых, способствовавшие социально-экономическому развитию Приморья, были поддержаны Грантами губернатора Приморского края. Результаты фундаментальных исследований Марины Владимировны и её учеников в области восстановительной медицины и физиотерапии внесли значительный вклад в разработку концепции сохранения и развития санаторно-курортной отрасли Приморского края.

С научной деятельностью Марины Владимировны связано становление и развитие дальневосточной научной школы по восстановительной медицине, которая занимается вопросами оценки лечебных свойств и комплексного использования природных и преформированных факторов Дальнего Востока в целях первичной и вторичной профилактики распространенных неинфекционных заболеваний. Профессор М.В.Антонюк является одним из ведущих специалистов по под-

готовке высококвалифицированных научных кадров через аспирантуру, под ее руководством защищено 12 кандидатских диссертаций.

М.В.Антонюк – автор 352 научных работ, в том числе 12 монографий, 19 патентов, 30 патентных продуктов, 27 медицинских технологии профилактики и восстановительного лечения социально значимых заболеваний. Результаты исследований профессора М.В.Антонюк докладывались ею на крупнейших научных форумах: Международных и Национальных конгрессах по курортологии и физиотерапии, Национальных конгрессах по болезням органов дыхания, Национальных конгрессах «Человек и лекарство».

Марина Владимировна является членом Российского респираторного общества, Азиатско-Тихоокеанского респираторного общества, Всероссийской ассоциации реабилитологов, сертифицированным экспертом РАН, членом редакционного совета журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», «Здоровье. Медицинская экология. Наука», членом проблемной комиссии «Неврология, медицинская реабилитология, спортивная медицина» при ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», активно участвует в качестве председателя государственной экзаменационной комиссии ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Марине Владимировне присущи целеустремленность, высокая работоспособность, организаторские способности, стремление к совершенствованию профессионального мастерства, большая творческая энергия и ответственность за результаты своего дела. За многолетний плодотворный труд на благо отечественной науки, выдающиеся успехи в области восстановительной медицины, большой личный вклад в развитие фундаментальных исследований в области восстановительной медицины, эффективную научно-педагогическую и активную изобретательскую деятельность Антонюк М.В. неоднократно награждена Почетными грамотами РАМН, Благодарностью Президиума Сибирского отделения РАМН.

Администрация Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания и коллектив НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, друзья и коллеги сердечно поздравляют Марину Владимировну и желают ей крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и свершений всех заданных планов.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.

Подписано к печати 21.07.2021. Дата выхода из печати 30.07.2021. Дата выхода в свет: 30.07.2021. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 17,5. 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.