

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 81

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.Манаков, 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: bulletin.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 81

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

- В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Е.В.Полянская, Ю.М.Перельман.* Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа..... 8
- Е.А.Базыкина, О.Е.Троценко, Л.А.Балахонцева, В.О.Котова, Т.В.Корита.* Сравнительная характеристика основных маркеров SARS-CoV-2 среди условно-здорового населения г. Хабаровска в периоды спада интенсивности эпидемического процесса COVID-19..... 19
- А.П.Бондаренко, В.А.Шмыленко, О.Е.Троценко, С.Б.Яцышина, П.В.Копылов, Ю.А.Гарбуз, Е.Ю.Санега, Е.А.Базыкина.* Длительный очаг респираторных заболеваний и пневмоний, сформировавшийся в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных в марте-апреле 2018 года..... 27
- О.О.Котова, Д.Е.Наумов, Е.Ю.Афанасьева, Ю.М.Перельман.* Влияние полиморфизмов генов *TRPV1* и *TRPV4* на развитие осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой..... 38
- А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман.* Сезонная динамика холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой..... 45
- Н.Л.Перельман.* Сравнительная характеристика качества жизни больных бронхиальной астмой с различными типами гиперреактивности дыхательных путей на физические стимулы..... 55

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- V.P.Kolosov, L.G.Manakov, E.V.Polyanskaya, J.M.Perelman.* Dynamics of morbidity of the population with respiratory diseases in the pandemic COVID-19 period in the Far Eastern Federal District
- E.A.Bazykina, O.E.Trotsenko, L.A.Balakhontseva, V.O.Kotova, T.V.Korita.* Comparative characteristic of main SARS-CoV-2 markers among conditionally healthy population of Khabarovsk city during decline of COVID-19 epidemic process intensity
- A.P.Bondarenko, V.A.Shmylenko, O.E.Trotsenko, S.B.Yatsyshina, P.V.Kopylov, Yu.A.Garbutz, E.Yu.Sapega, E.A.Bazykina.* Long focus of respiratory diseases and pneumonia formed in Birobidzhan asylum for psychoneurological patients in March-April 2018
- O.O.Kotova, D.E.Naumov, E.Yu.Afanasyeva, J.M.Perelman.* Effect of *TRPV1* and *TRPV4* gene polymorphisms on the development of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with asthma
- A.G.Prikhodko, J.M.Perelman.* Seasonal dynamics of cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma
- N.L.Perelman.* Comparative characteristics of the quality of life of asthma patients with different types of airway hyperresponsiveness to physical stimules

- А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Т.А.Мальцева, В.П.Колосов.* Тиреоидная и гипофизарно-надпочечниковая активность у больных бронхиальной астмой и эндемическим субклиническим гипотиреозом при реакции дыхательных путей на холодовой стимул..... 62
- А.В.Pirogov, A.G.Prikhodko, T.A.Mal'tseva, V.P.Kolosov.* Thyroid and pituitary-adrenal activity in patients with asthma and endemic subclinical hypothyroidism in response of respiratory tract to a cold stimulus
- Е.А.Сергеев, М.Е.Шмелев, Б.И.Гельцер, В.Н.Котельников.* Ультраструктурные характеристики эритроцитов и их взаимосвязь с транспортом кислорода у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением..... 70
- Е.А.Sergeev, M.E.Shmelev, B.I.Geltser, V.N.Kotelnikov.* Ultrastructural characteristics of erythrocytes and their relationship with oxygen transport in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting with artificial circulation
- Т.Н.Голубова, Н.М.Овсянникова, З.Р.Махкамова.* Комплексный подход к оценке показателей по туберкулезу детского населения в Республике Крым.... 78
- T.N.Golubova, N.M.Ovsannikova, Z.R.Makhmova.* Comprehensive approach to the tuberculosis indicators assessment of the children population in the Republic of Crimea
- О.В.Островская, Е.Б.Наговицына, М.А.Власова.* Верификация внутриутробных инфекций при ранней неонатальной смертности..... 85
- О.V.Ostrovskaya, E.B.Nagovitsyna, M.A.Vlasova.* Intrauterine infection verification in neonatal mortality
- И.Н.Гориков.* Изменение содержания эндотелина-1 и состояния кровотока в маточных артериях у женщин в третьем триместре гестации при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности..... 92
- I.N.Gorikov.* Changes in the concentration of endothelin-1 and the state of blood flow in the uterine arteries of women in the third trimester of gestation with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко.* Роль α -токоферола и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции..... 98
- N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko.* The role of α -tocopherol and ω -3 polyunsaturated fatty acids in miscarriage at early stages of pregnancy with cytomegalovirus infection
- Е.Н.Гордиенко, С.С.Целуйко.* Гистогенетические морфотипы органов дыхания крыс на этапах раннего и позднего фетогенеза..... 105
- E.N.Gordienko, S.S.Tseluyko.* Histogenetic morphotypes of rats respiratory system at the stages of early and late fetogenesis

ОБЗОРЫ

- О.О.Котова.* Современные представления о роли каналов с транзиторным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV) в развитии осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (обзор литературы)..... 115
- О.В.Атамась, М.В.Антонюк.* Влияние хронической обструктивной болезни легких на результат аортокоронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца..... 126
- Н.Н.Дорофиевко, И.А.Андриевская, О.А.Удовиченко.* Современные возможности и перспективы конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в морфологических исследованиях (обзор литературы)..... 135

ЛЕКЦИИ

- С.В.Ходус, В.С.Олексик, А.С.Зверев.* Аккредитация специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием..... 144

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

- Владимир Петрович Самсонов.* К 80-летию со дня рождения..... 150

REVIEWS

- O.O.Kotova.* Modern concepts of the role of transient receptor potential channel vanilloid subfamily (TRPV) in development osmotic airway hyperresponsiveness in asthma patients (review)
- O.V.Atamas, M.V.Antonyuk.* Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery
- N.N.Dorofienko, I.A.Andrievskaya, O.A.Udovichenko.* Current opportunities and prospects of confocal laser scanning microscopy in morphological research (review)

LECTIONS

- S.V.Khodus, V.S.Oleksik, A.S.Zverev.* Accreditation of specialists with higher medical and pharmaceutical education

ANNIVERSARIES

- Vladimir P. Samsonov.* To the 80th birthday

УДК 616.2/-24:616-036.21:578.834.1"COVID-19"(571.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-8-18

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПО COVID-19 ПЕРИОД НА ТЕРРИТОРИИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Е.В.Полянская, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. В настоящее время COVID-19, стремительно распространяющийся по миру в форме пандемии, является серьезной проблемой для общественного здравоохранения, представляющей значительную эпидемиологическую и медико-социальную угрозу для населения и его качества жизни, и оказывающей влияние на все сферы общественной жизни и экономики. **Цель.** Оценить степень влияния пандемии новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 на уровень зарегистрированной первичной заболеваемости по классам болезней, в том числе, по классу «Болезни органов дыхания» на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО). **Материалы и методы.** Для реализации задач исследования проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Использованы методы: эпидемиологического анализа и мониторинга, статистические, сравнительного и корреляционного анализа и методы анализа динамических рядов. Эпидемиологическая и статистическая оценка заболеваемости населения проведены на основе МКБ-10 по данным государственного статистического мониторинга заболеваемости населения Российской Федерации (РФ) за 2019-2020 годы с использованием базы данных МЗ РФ, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ. **Результаты.** Пандемия новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 существенно изменила динамику регистрируемой заболеваемости взрослого населения, которая резко снизилась по всем классам МКБ-10, наиболее интенсивно по классам «Болезни эндокринной системы» (на 27,8%), «Болезни крови и кроветворных органов» (на 22,6%), «Новообразования» (на 21,1%), «Болезни системы кровообращения» (на 18,5%), за исключением класса «Болезни органов дыхания», уровень первичной заболеваемости по которому на территории ДФО в 2020 году увеличился на 23,9%. Наиболее распространенным и тяжелым клиническим проявлением COVID-19 является двусторонняя пневмония, уровень заболеваемости которой среди взрослого населения на территории ДФО увеличился в 2,7 раза, а на территории РФ – в 3,8 раза. В то же время уровень заболеваемости пневмонией детского населения снизился на 36,4%. Наряду с ростом острых форм респираторной патологии в период пандемии COVID-19 на территории ДФО снизился уровень регистрируемой первичной заболеваемости хроническими респираторными заболеваниями: хроническим бронхитом (на 22,3%), бронхиальной астмой (на 20,8%), ХОБЛ (на 3,6%). **Заключение.** Отрицательная динамика роста регистрируемой заболеваемости населения может иметь негативные последствия, обусловленные поздним выявлением и несвоевременной диагностикой хронических форм патологии, в том числе, болезней органов дыхания, их прогрессирования и развитием опасных для жизни осложнений болезни и, как следствие, рост смертности от этих причин населения, не получившего своевременную и адекватную медицинскую помощь.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, заболеваемость населения, эпидемиологический мониторинг заболеваний, болезни органов дыхания, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ.

DYNAMICS OF MORBIDITY OF THE POPULATION WITH RESPIRATORY DISEASES IN THE PANDEMIC COVID-19 PERIOD IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

V.P.Kolosov, L.G.Manakov, E.V.Polyanskaya, J.M.Perelman

Контактная информация

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, 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: lgmanakov@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Leonid G. Manakov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lgmanakov@yandex.ru

Для цитирования:

Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.8–18. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-8-18

For citation:

Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V., Perelman J.M. Dynamics of morbidity of the population with respiratory diseases in the pandemic COVID-19 period in the Far Eastern Federal District. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):8–18 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-8-18

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

SUMMARY. Introduction. Currently, COVID-19, which is rapidly spreading around the world in the form of a pandemic, is a serious public health problem that poses a significant epidemiological and medico-social threat to the population and its quality of life, and affects all spheres of public life and economy. **Aim.** To assess the degree of influence of the pandemic of the new respiratory viral infection COVID-19 on the level of registered primary morbidity by classes of diseases, including the class "Diseases of the respiratory system" in the territory of the Far Eastern Federal District. **Materials and methods.** To implement the tasks of the study, a complex of analytical, epidemiological and statistical studies was carried out. Methods used: epidemiological analysis and monitoring, statistical, comparative and correlation analysis and methods for analyzing time series. Epidemiological and statistical assessment of the incidence of the population was carried out on the basis of ICD-10 according to the data of the state statistical monitoring of the incidence of the population of the Russian Federation for 2019-2020 using the database of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation. **Results.** The pandemic of the new respiratory viral infection COVID-19 significantly changed the dynamics of the registered morbidity in the adult population, which dropped sharply in all ICD-10 classes, most intensively in the classes "Diseases of the endocrine system" (by 27.8%), "Diseases of the blood and hematopoietic organs" (by 22.6%), "Neoplasms" (by 21.1%), "Diseases of the circulatory system" (by 18.5%), with the exception of the class "Diseases of the respiratory system", the level of primary morbidity for which in the territory of the Far Eastern Federal District in 2020 increased by 23.9%. The most common and severe clinical manifestation of COVID-19 is bilateral pneumonia, the incidence of which among the adult population in the Far Eastern Federal District increased 2.7 times, and in the territory of the Russian Federation – 3.8 times. At the same time, the incidence of pneumonia in the child population decreased by 36.4%. Along with the growth of acute forms of respiratory pathology during the COVID-19 pandemic in the Far Eastern Federal District, the level of registered primary morbidity of chronic respiratory diseases decreased: chronic bronchitis (by 22.3%), bronchial asthma (by 20.8%), COPD (by 3, 6%). **Conclusion.** The negative dynamics of the growth of the registered morbidity of the population can have negative consequences due to the late detection and untimely diagnosis of chronic forms of pathology, including respiratory diseases, their progression and the development of life-threatening complications of the disease and, as a consequence, an increase in mortality from these causes of the population, who did not receive timely and adequate medical assistance.

Key words: COVID-19 pandemic, morbidity of the population, epidemiological monitoring of diseases, respiratory diseases, Russian Federation, Far Eastern Federal District.

В новом тысячелетии человечество встретило с инфекционными болезнями, о которых ранее никто не знал. На смену чуме и тифу пришли опасные вирусы. Изменение окружающей среды, увеличение плотности населения, развитие биотехнологий и другие факторы провоцируют их появление, а высокая миграционная активность населения способствует распространению по всему миру. При этом биологические угрозы, связанные с эпидемиями инфекционных болезней, имеют глобальный характер [1].

В 2020 году мировое сообщество и население всех стран мира столкнулось с глобальной проблемой – новой инфекцией, которой Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название - COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [2, 3]. Новый вирус SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом и относится к семейству коронавирусов, репликация генетического материала которого происходит при помощи фермента РНК-зависимой РНК-полимеразы. Эти вирусы поражают животных и человека, вызывают респираторные, сердечно-сосудистые, гастроинтестинальные, неврологические и другие расстройства [4, 5].

В настоящее время новая вирусная инфекция

COVID-19, вызванная возбудителем SARS-CoV-2, продолжает стремительное распространение по всему миру: ВОЗ объявила 11 марта 2020 года вспышку COVID-19 пандемией – признание того, что болезнь уже распространилась глобально и охватила все континенты. По мнению ВОЗ, она является серьезной проблемой для общественного здравоохранения, имеющей международное значение [3, 6].

В 2020 году на территории Российской Федерации (РФ) было зарегистрировано 4 966 644 случаев заболевания COVID-19 при коэффициенте заболеваемости 3384,5 на 100 000 населения, имеющей максимальный уровень (4467,4) в Центральном федеральном округе и минимальный – в Южном федеральном округе (1836,2) [7].

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в этот период было зарегистрировано 277 340 случаев заболевания COVID-19, что составило 3394,9 на 100 000 населения при практически идентичном уровне заболеваемости с федеральными значениями показателя [7]. При этом в регионе разброс показателей заболеваемости между субъектами более существенный, чем на федеральном уровне, составляющий от минимального на территории Еврейской автономной области (1748,5 на 100 000) до максимального – на территории Камчатского края (5505,8 на 100 000), то есть в 3,1 раза (рис.

1).

Анализ социально-экономических и демографических аспектов пандемии свидетельствует, что в первую очередь атаке вируса оказались подвергнуты страны с наибольшей миграционной привлекательностью, мегаполисы с наибольшей численностью и миграционной активностью населения [8]. Эта закономерность

подтверждается и на уровне региона. В частности, на территории ДФО коэффициент ранговой корреляции между уровнем заболеваемости взрослого населения COVID-19 и миграционной активностью в субъектах ДФО составляет 0,36, что свидетельствует о наличии прямой средней силы корреляционной связи.

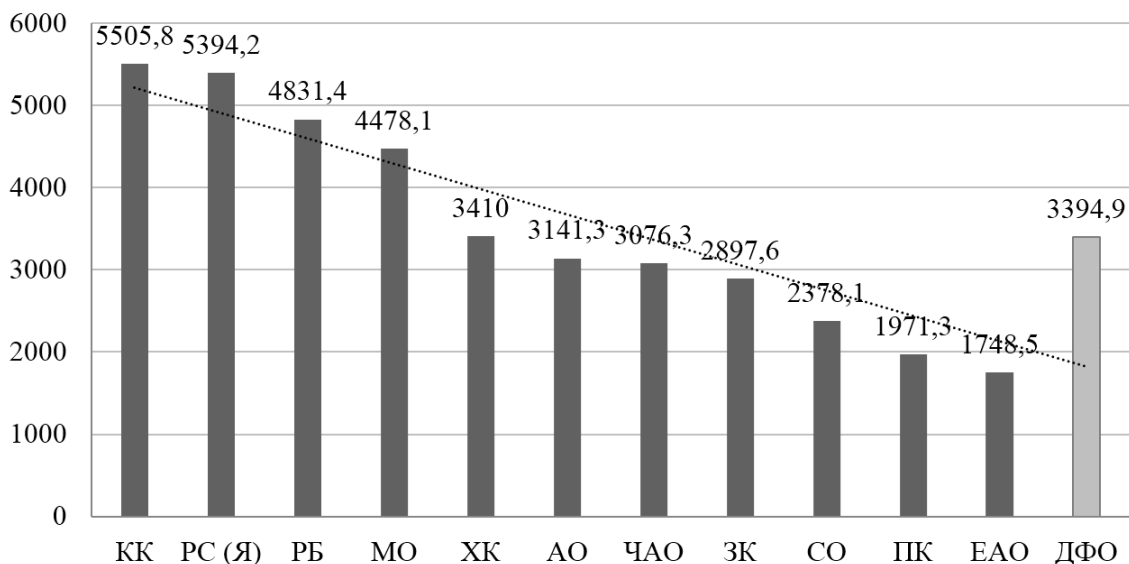


Рис. 1. Ранжированный ряд заболеваемости населения COVID-19 на территории ДФО (2020 г., на 100 000 населения).

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

Пандемия вирусной инфекции затронула все сферы общественной жизни большинства государств, воздействуя и разрушая мир по трем основным направлениям: непосредственно воздействуя на здоровье, на систему здравоохранения и вызывая системные социально-экономические негативные последствия ответных мер [9]. Прежде всего, она оказало существенное влияние на все жизненно важные аспекты жизнедеятельности населения, изменив качество его жизни [10]. При этом чрезвычайно важно оценить и то, как распространение COVID-19 повлияло на само здравоохранение – прежде всего с точки зрения его возможности эффективно реагировать на ситуацию с распространением инфекции [6].

Глубина, масштабы и длительность разрушительного воздействия пандемии COVID-19 оказывает влияние не только на соматическое здоровье человека, но и на психическое здоровье. Многие люди становятся уязвимыми к психическим расстройствам: согласно заключениям экспертов, до 70% населения земного шара потенциально может нуждаться в психологической помощи в период распространения COVID-19, причем последствия для психического здоровья могут проявляться дольше и достигать своего пика позже, чем

сама пандемия [11].

Особенно значим тот факт, что национальное богатство в качестве экономической категории одновременно выступает и как результат, и как ресурс социально-экономического развития, в процессе которого создаются материальные и духовные ценности [9]. В этой связи негативные последствия пандемии сказались на одних из основополагающих показателей качества жизни – уровне доходов населения и состоянии рынка труда, столкнувшись с проблемой финансового обеспечения своих первичных потребностей [10], существенно усугубляя последствия экономического кризиса [12].

События, связанные с распространением инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2), поставили перед глобальным сообществом много новых биомедицинских, экономических, социальных, демографических и иных проблем. При этом ситуация в различных странах быстро меняется в зависимости от особенностей географического положения, культурно-исторических традиций населения и типа национальной организации государственного управления здравоохранением, в соответствии с которыми изменяются характеристики эпидемического процесса и вырабатывается тактика и

стратегия борьбы с пандемией. Осуществляется беспрецедентный глобальный мониторинг этого процесса. Такая информация поступает в реальном времени, служит для принятия оперативных решений, позволяет ученым проверить гипотезы, выявить новые закономерности, построить модели и проверить их эффективность [13].

В этой связи представляется целесообразным и чрезвычайно необходимым ответить на вопросы о динамике заболеваемости населения региона по различным классам МКБ-10 в допандемический и пандемический периоды, в том числе, различными нозологическими формами болезней органов дыхания, что является целью данного исследования.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач и организации исследования проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Используются методы: описательной статистики, эпидемиологического анализа и мониторинга; математические; информационно-аналитические; структурного, сравнительного и корреляционного анализа, методы анализа динамических рядов и контент-анализа публикаций по проблеме. Для оценки связи между отдельными явлениями и признаками использованы коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, характеризующие тесноту их связи [14].

Эпидемиологическая и статистическая оценка заболеваемости населения проведена на основе МКБ-10 по данным государственного статистического мониторинга заболеваемости населения РФ за 2019-2020 годы. Для этого были использованы базы данных Министерства здравоохранения РФ, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ [7].

Анализ полученной информации осуществлялся с использованием абсолютных и относительных величин, коэффициентов соотношения. При анализе результатов эпидемиологических исследований использованы следующие показатели и единицы их измерения [14]: заболеваемость, первичная заболеваемость (совокупность вновь возникших заболеваний за календарный год), на 100 000 населения; структура заболеваемости, в процентах. Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы.

Результаты исследования и их обсуждение

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Существенный рост заболеваемости COVID-19 привел к серьезному давлению на системы здравоохранения во всех странах мира. Ситуация с пандемией, по оценкам экспертов, может иметь негативный отложенный результат, связанный с приостановкой профилак-

тических осмотров, диспансеризации, плановой медицинской помощи. [2, 6].

И действительно, в 2020 году мы наблюдаем беспрецедентную динамику снижения регистрируемой заболеваемости по всем классам МКБ-10 (не означающего истинного снижения заболеваемости), за исключением класса X «Болезни органов дыхания». За этот период на территории ДФО уровень первичной заболеваемости среди взрослого населения снизился на 3,4% по сравнению с 2019 годом, а в РФ в целом – на 2,8%. При этом наиболее интенсивный темп снижения заболеваемости наблюдается по классам «Болезни эндокринной системы» (на 27,8%), «Болезни крови и кроветворных органов» (на 22,6%), «Новообразования» (на 21,1%), «Болезни системы кровообращения» (на 18,5%), по которым ранее уже в течение длительного периода происходил постоянный прирост заболеваемости (рис. 2).

Такая парадоксальная ситуация сложилась в результате следующих основных причин. Первая: во время пандемии COVID-19 все силы и средства системы здравоохранения были мобилизованы и направлены на диагностику и лечение инфекции. Для этого были перепрофилированы многие мощности стационарных медицинских организаций, а персонал, в том числе учреждений первичной медико-санитарной помощи, ориентирован и задействован в приеме и оказании медицинской помощи все возрастающего количества больных новой респираторной инфекцией. В результате возможности первичного звена здравоохранения и его специализированных служб были ограничены в обеспечении плановой медицинской помощи другим контингентам больных. Вторая причина обусловлена комплексом санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий в период противодействия пандемии. В результате действия мер противоэпидемического характера (карантинные мероприятия, самоизоляция, ограничения в свободном перемещении граждан) существенно снизился уровень обращаемости населения в медицинские учреждения, в том числе обусловленный мотивами психологического характера.

Безусловно, отрицательная динамика роста регистрируемой заболеваемости населения по другим нозологическим формам патологии может иметь негативные последствия: вызвать всплеск развития и прогрессирования хронических заболеваний и в последующем рост смертности от них, в первую очередь от злокачественных новообразований, болезней системы кровообращения, болезней эндокринной системы и других заболеваний, по которым не оказана своевременная медицинскую помощь.

Наряду с этим рост зарегистрированной первичной заболеваемости болезнями органов дыхания взрослого населения на территории региона составил 23,9% (в РФ – 22,9%). При этом наиболее высокие темпы прироста заболеваемости наблюдаются в Магаданской области (47,0%), в Еврейской автономной области

(40,8%), в Приморском крае (35,1%), в Чукотском автономном округе (29,6%) и в Амурской области (29,4%), в Хабаровском крае (25,0%) (рис. 3). А наибо-

лее низкие темпы прироста заболеваемости населения зафиксированы на территории Камчатского края (9,8%) и Республики Саха (Якутия) (10,7%).

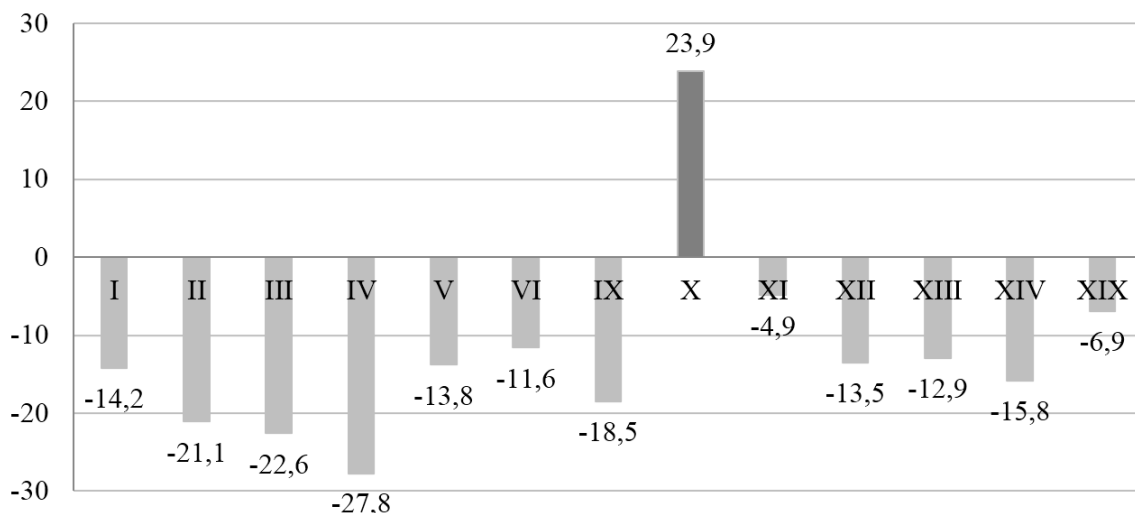


Рис. 2. Темпы роста (снижения) показателей первичной заболеваемости взрослого населения ДФО в 2020 г. по сравнению с 2019 г. по основным классам МКБ-10 (в процентах).

Примечание: Классы болезней: I – инфекционные и паразитарные болезни; II – новообразования; III – болезни крови и кроветворных органов; IV – болезни эндокринной системы, расстройства питания и обмена веществ; V – психические расстройства; VI – болезни нервной системы; IX – болезни системы кровообращения; X – болезни органов дыхания; XI – болезни органов пищеварения; XII – болезни кожи и подкожной клетчатки; XIII – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; XIV – болезни мочеполовой системы; XIX – травмы и отравления.

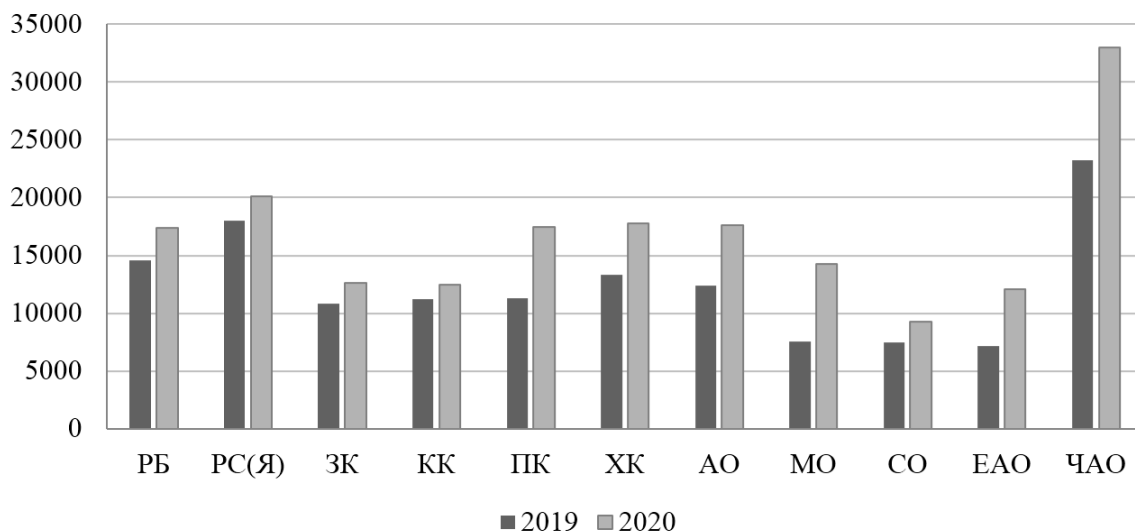


Рис. 3. Сравнительная динамика показателей первичной заболеваемости болезнями органов дыхания взрослого населения в различных субъектах ДФО в 2019-2020 гг. (на 100 000 населения).

Зарегистрированные в XXI веке респираторные вирусные инфекции позволяют говорить о коронавирусах, как о крайне опасных патогенах человека. При этом COVID-19 представляет значительную эпидемиологическую и медико-социальную угрозу вследствие высокого индекса контагиозности, длительного инкубационного периода, возможности бессимптомных форм заболевания [4].

Статистический анализ заболеваемости COVID-19

различных возрастных групп населения свидетельствует, что инфекции более подвержены контингенты взрослого населения, уровень заболеваемости среди которых на территории ДФО и РФ в целом в 2,4 и 3,2 раза, соответственно, больше, чем среди детского населения (рис. 4). Особенно высокие уровни заболеваемости наблюдаются среди населения старше трудоспособного возраста, которые на 23,8 и 22,6%, соответственно, выше средних уровней заболеваемости

COVID-19 на территориях ДФО и РФ. При этом существенных различий в уровнях заболеваемости различных возрастных групп населения на территориях ДФО и РФ не выявлено, за исключением возрастной группы детского населения, среди которой уровень заболеваемости в ДФО на 24,4% или почти на четверть выше соответствующего уровня в РФ в целом.

Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей [1]. Однако известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония. Это обусловлено тем, что наличие специфического рецептора для возбудителя COVID-19 определяет высокую тропность вируса SARS-CoV-2 к ткани легких и создает возможность угрожающих

жизни осложнений из-за тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, развития «цитокинового шторма» [2, 4].

В пандемический период (2020 год) уровень заболеваемости пневмонией взрослого населения на территории ДФО по сравнению с предыдущим годом увеличился в 2,7 раза, а на территории РФ – в 3,8 раза (рис. 5). Среди лиц старше трудоспособного возраста число заболевших пневмонией на территории региона возросло в 3,1 раза (в РФ – в 4,2 раза). В то же время, уровень заболеваемости пневмонией детского населения снизился на 36,4% (в РФ – на 34,0%). Эти факты являются подтверждением того, что новый коронавирус является более агрессивным для старших возрастных групп населения, вызывая тяжелые заболевания и их осложнения.



Рис. 4. Сравнительная оценка показателей заболеваемости COVID-19 различных возрастных групп населения на территории ДФО и РФ (2020 г., на 100 000 населения).

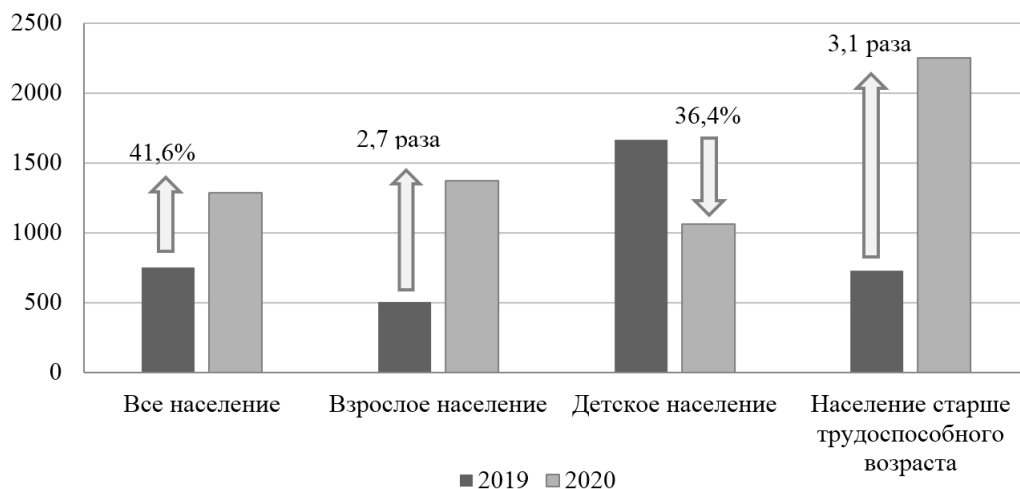


Рис. 5. Сравнительная динамика показателей заболеваемости пневмонией населения в различных возрастных группах населения на территории ДФО в 2019-2020 гг. (на 100 000 населения).

При этом наиболее высокие темпы прироста показателей заболеваемости пневмонией зарегистрированы в Сахалинской области, в Чукотском автономном округе и Амурской области (соответственно, в 5,1, 4,9 и 4 раза). Кроме этого высокие темпы прироста заболеваемости пневмонией также наблюдаются на территориях Еврейской автономной области и Хабаровского края (соответственно, в 3,2 и 3,1 раза) и на территориях Приморского края и Камчатского края (соответственно, в 2,7 и 2,5 раза). На этом фоне рост показателей заболеваемости пневмонией среди взрослого населения Забайкальского края (на 49,3%), Магадан-

ской области (на 42,2%) и Республики Бурятия (на 36,7%) выглядит менее значительным (рис. 6). А положительная динамика заболеваемости на территории Республики Саха (Якутия) всего на 15,5% вызывает сомнения в достоверности статистических данных государственного мониторинга, тем более что в ранжированном ряду субъектов ДФО по уровню заболеваемости COVID-19 в данной возрастной группе населения в 2020 году территория занимает вторую позицию (5835,9 случаев на 100 000 населения) (рис. 1).

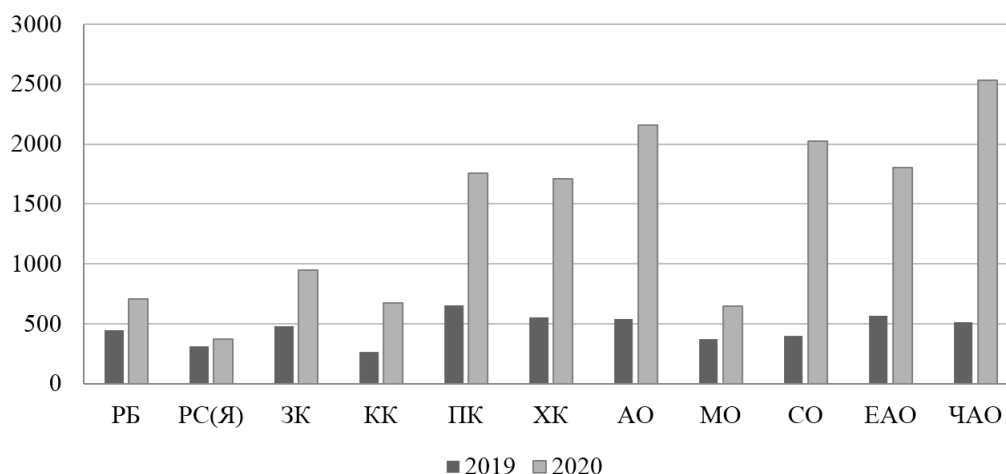


Рис. 6. Сравнительная динамика показателей заболеваемости пневмонией взрослого населения в различных субъектах ДФО в 2019-2020 гг. (на 100 000 населения).

Безусловно, влияние пандемии COVID-19 на систему здравоохранения, характеризующееся значительным снижением объемов плановой медицинской помощи и профилактических мероприятий по отношению к больным хроническими заболеваниями, массовыми ограничительными мероприятиями, связанных с противоэпидемическими мерами, нацеленностью пре-

имущественно на оказание медицинской помощи лицам с ковид-инфекцией и перегруженностью, в связи с этим, медицинского персонала, изменением психологического профиля и поведения населения, не могло не отразиться на показателях регистрируемой заболеваемости хроническими формами болезней органов дыхания.

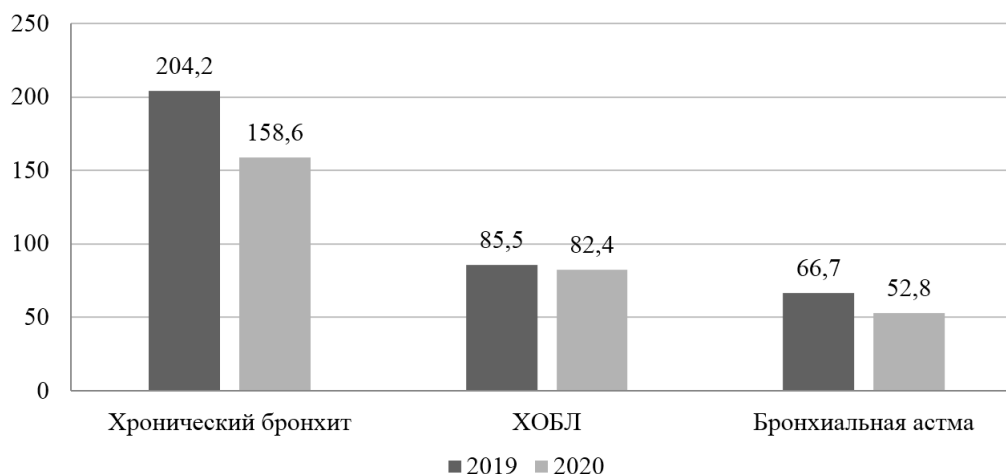


Рис. 7. Сравнительная оценка динамики показателей заболеваемости хроническими болезнями органов дыхания взрослого населения на территории ДФО в допандемический (2019 г.) и пандемический период (2020 г.) (на 100 000 населения).

В частности, уровень первичной заболеваемости взрослого населения хроническим бронхитом в 2020 году по сравнению с 2019 годом на территории ДФО снизился на 22,3% (в РФ – на 9,7%), а уровень регистрируемой первичной заболеваемости бронхиальной астмой – на 20,8% (в РФ – на 13,0%). И это при том, что в предыдущие 15 лет ежегодный темп прироста заболеваемости бронхиальной астмой на территории региона составляет 2,5%, а на территории РФ в целом – 5,0% [15]. В то же время уровень первичной заболеваемости

взрослого населения ХОБЛ в пандемический период на территории ДФО снизился незначительно (на 3,6%), а на территории РФ – на 11,2% (рис. 7). Сложившаяся эпидемиологическая ситуация может иметь негативные последствия, обусловленные поздним выявлением и несвоевременной диагностикой хронических форм патологии органов дыхания, их прогрессирования и развитием опасных для жизни осложнений болезни и, как следствие, рост смертности населения от этих причин.

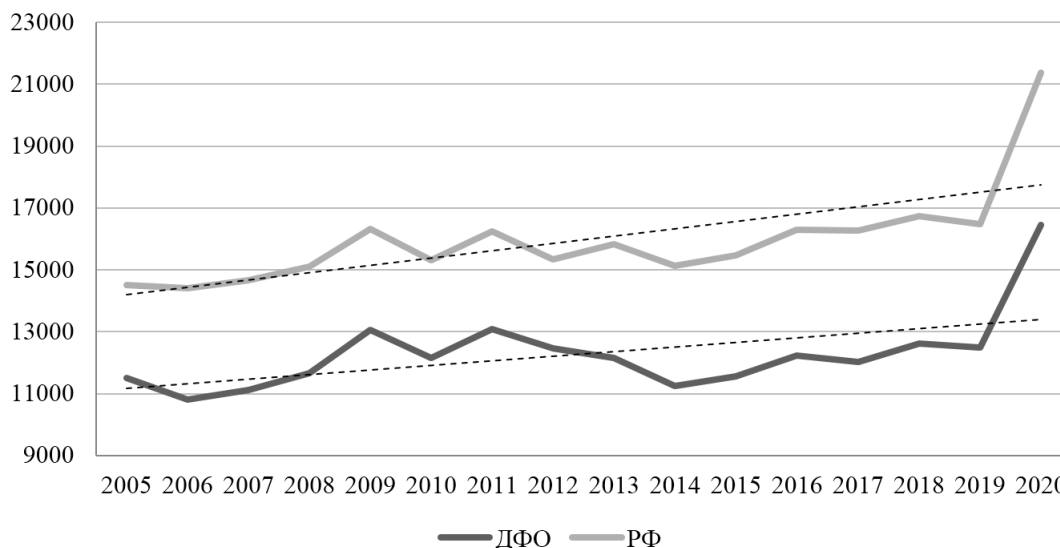


Рис. 8. Сравнительная динамика первичной заболеваемости болезнями органов дыхания взрослого населения ДФО и РФ (на 100 000 населения соответствующего возраста).

Анализ динамических рядов первичной заболеваемости болезнями органов дыхания взрослого населения показывает, что динамика показателей на территории РФ в целом более интенсивная, по сравнению с ДФО (рис. 8). В частности, за период с 2005 по 2019 годы среднегодовой темп прироста заболеваемости на территории РФ составил 0,85%, в то время как на территории ДФО несколько меньше – 0,51%. Однако в 2020 году темп прироста показателя заболеваемости увеличился на беспрецедентную величину – на 22,9% в РФ, и на 23,9% – на территории ДФО, обусловленный пандемией COVID-19. Это свидетельствует о том, что условия пандемии существенно увеличили среднегодовой темп прироста заболеваемости болезнями органов дыхания среди взрослого населения региона (в 46,8 раза) по сравнению с РФ в целом (в 26,9 раза).

Выводы

1. В настоящее время, начиная с 2020 года, мировое сообщество столкнулось с глобальной проблемой – новой инфекцией, которой ВОЗ присвоила официальное название – COVID-19, являющейся серьезной проблемой для общественного здравоохранения, стремительно распространяющейся по миру в форме пандемии, представляющей значительную эпидемио-

логическую и медико-социальную угрозу для населения и его качества жизни, и оказывающей влияние на все сферы общественной жизни, социальной сферы и экономики.

2. В 2020 году в ДФО было зарегистрировано 277 340 случаев заболевания COVID-19, что составило 3394,9 на 100 000 населения с максимальными значениями на территории Камчатского края (5505,8 на 100 000) и минимальными – на территории Еврейской автономной области (1748,5 на 100 000). Статистический анализ заболеваемости COVID-19 различных возрастных групп населения свидетельствует, что инфекции более подвержены контингенты взрослого населения, уровень заболеваемости среди которых на территории ДФО и РФ в целом в 2,4 и 3,2 раза, соответственно, больше, чем среди детского населения. Особенно высокие уровни заболеваемости наблюдаются среди населения старше трудоспособного возраста, которые на 23,8% выше средних уровней заболеваемости COVID-19 на территориях ДФО.

3. Пандемия COVID-19 оказывает значительное влияние на системы здравоохранения, которое характеризуется снижением объемов плановой медицинской помощи и профилактических мероприятий по отношению к больным хроническими заболеваниями, массовыми ограничительными мероприятиями, связанных с

противоэпидемическими мерами, максимальной мобилизацией всех кадровых и материально-технических ресурсов на оказание медицинской помощи лицам с инфекцией, изменением психологического поведения населения, что не могло не отразиться на показателях регистрируемой заболеваемости хроническими формами патологии, в том числе, болезней органов дыхания.

4. Пандемия новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 существенно изменила динамику регистрируемой заболеваемости взрослого населения, которая резко снизилась по всем классам МКБ-10, наиболее интенсивно по классам «Болезни эндокринной системы» (на 27,8%), «Болезни крови и кроветворных органов» (на 22,6%), «Новообразования» (на 21,1%), «Болезни системы кровообращения» (на 18,5%), за исключением класса «Болезни органов дыхания», уровень первичной заболеваемости по которому на территории ДФО в 2020 году увеличился на 23,9% (в РФ – на 22,9%).

5. Наиболее распространенным и тяжелым клиническим проявлением COVID-19 является двусторонняя пневмония, уровень заболеваемости которой среди взрослого населения на территории ДФО увеличился в 2,7 раза, а на территории РФ – в 3,8 раза. Среди лиц старше трудоспособного возраста число заболевших пневмонией на территории региона возросло в 3,1 раза (в РФ – в 4,2 раза). В то же время, уровень заболеваемости пневмонией детского населения снизился на 36,4% (в РФ – на 34,0%). Эти факты являются подтвер-

ждением того, что новая респираторная инфекция является более агрессивной для старших возрастных групп населения, вызывая тяжелые заболевания и их осложнения.

6. Наряду с ростом острых форм респираторной патологии в период пандемии COVID-19 на территории ДФО снизился уровень регистрируемой первичной заболеваемости хроническими респираторными заболеваниями: хроническим бронхитом (на 22,3%), бронхиальной астмой (на 20,8%), ХОБЛ (на 3,6%).

7. Отрицательная динамика роста отложенной регистрируемой заболеваемости населения может иметь негативные последствия, обусловленные поздним выявлением и несвоевременной диагностикой хронических форм патологии, в том числе, болезней органов дыхания, их прогрессирования и развитием опасных для жизни осложнений болезни и, как следствие, рост смертности населения от этих причин, не получившего своевременную и адекватную медицинскую помощь.

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. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бутова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клиничко-эпидемиологические аспекты // Архивъ внутренней медицины. 2020. Т.10, №2. С.87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ: версия 7 (03.06.2020). М., 2020. 166 с. URL: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С., Дьяченко С.В., Кольцов И.П., Куцкий М.Б. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. №1. С.5–22. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>
5. Guo Y.R., Cao Q.D, Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status // Mil. Med. Res. 2020. Vol.7, №1. Article number: 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
6. Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н., Обухова О.В., Базарова И.Н., Ендовицкая Ю.В., Несветайло Н.Я. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении // Менеджер здравоохранения. 2020. №4. С.58–71
7. Заболеваемость населения России в 2019–2020 гг. М.: ФГБУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, 2021. URL: <http://www.mednet.ru/>
8. Седлов А. Миграция населения и пандемия COVID-19: исторические маркеры и императивы в международных сравнениях // Общество и экономика. 2020. №11. С.102–120.
9. Минакир П.А. Экономика пандемии: российский путь // Пространственная экономика. 2020. Т.16. №2. С.7–22. <https://dx.doi.org/10.14530/se.2020.4.007-022>
10. Камдина Л.В. Оценка влияния пандемии COVID-19 на качество жизни населения // Вестник Челябинского государственного университета. 2020. №11(445). Экономические науки. Вып.71. С.224–230.

<https://doi.org/10.47475/1994-2796-2020-11126>

11. Шматова Ю.Е. Влияние COVID-19 на психическое здоровье населения (как показатель человеческого потенциала): опыт зарубежных исследований // Проблемы развития территории. 2020. №4(108). С.88–108. <https://doi.org/10.15838/ptd.2020.4.108.6>

12. Николаев И., Черепов В., Соболевская О. Экономические потери от преждевременной смерти от COVID-19 // Общество и экономика. 2020. №9. С.59–74.

13. Черкашин А.К. Национальные особенности изменения опасности развития пандемии коронавируса COVID-19: математическое моделирование и статистический анализ // Народонаселение. 2020, Т.23, №3. С.83–95. <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.3.8>

14. Медик В.А., Токмачев М.С. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М.: Медицина, 2006. 528 с. ISBN 5-225-03984-7

15. Манаков Л.Г., Колосов В.П. Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.69. С.8–18. https://doi.org/10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502

REFERENCES

1. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2020; 10(2):87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>

2. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: version 7 (06/03/2020). Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (in Russian).

3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

4. Zhmerenetsky K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Senkevich O.A., Gorokhovskiy V.S., Dyachenko S.V., Koltsov I.P., Kutsiy M.B. COVID-19: scientific facts only. *Far Eastern Medical Journal* 2020; (1):5–22 (in Russian). <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>

5. Guo Y.R., Cao Q.D, Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020; 7(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

6. Starodubov V.I., Kadyrov F.N., Obukhova O.V., Bazarova I.N., Endovitskaya Yu.V., Nesvetailo N.Ya. The effect of coronavirus COVID-19 on the situation in Russian healthcare. *Manager Zdravoohranenia* 2020; (4):58–71.

7. Morbidity of the population of Russia in 2019–2020. Moscow: Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation; 2021 (in Russian). Available at: <https://mednet.ru/> (in Russian).

8. Sedlov A. Population migration and the COVID 19 pandemic: historical markers and imperatives in international comparisons. *Society and Economy* 2020; (11):102–120 (in Russian).

9. Minakir P.A. Pandemic Economy: The Russian Way. *Prostranstvennaya Ekonomika = Spatial Economics* 2020; 16(2):7–18 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.14530/se.2020.2.007-018>

10. Kamdina L.V. Assessing the Impact of the COVID-19 Pandemic for the Quality of Life of the Population. *Bulletin of Chelyabinsk State University* 2020; (11):224–230 (in Russian). <https://doi.org/10.47475/1994-2796-2020-11126>

11. Shmatova Yu.E. Impact of COVID-19 on Mental Health of Population (as an Indicator of Human Potential): Experience of Foreign Studies. *Problems of Territory's Development* 2020; (4):88–108 (in Russian). <https://doi.org/10.15838/ptd.2020.4.108.6>

12. Nikolaev I., Cherepov V., Sobolevskaya O. Economic losses caused by the premature deaths from COVID-19 pandemic. *Society and Economy* 2020; (9):59–74 (in Russian).

13. Cherkashin A.K. National characteristics of changes in the hazard of development of the COVID-19 coronavirus pandemic: mathematical modeling and statistical analysis. *Narodonaselenie (Population)* 2020; 23(3):83–95 (in Russian). <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.3.8>

14. Medik V.A., Tokmachev M.S. Manual on Health and Health Statistics. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian). ISBN 5-225-03984-7

15. Manakov L.G., Kolosov V.P. Dynamics and regional gradients of respiratory disease morbidity of population in the Far Eastern Federal District. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (69):8–18 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502.

Информация об авторах:

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov@amur.ru

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

Елена Викторовна Полянская, канд. эконом. наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: polanska2011@yandex.ru

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

Author information:

Victor P. Kolosov, MD, PhD, DSc (Med.), Academician of RAS, Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: kolosov@amur.ru

Leonid G. Manakov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

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

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

*Поступила 27.07.2021
Принята к печати 10.08.2021*

*Received July 27, 2021
Accepted August 10, 2021*

УДК 001.891:616-097(616.98:578.834.1"SARS-CoV-2"):616-036.22"2020/2021"(571.62)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-19-26

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ SARS-COV-2 СРЕДИ УСЛОВНО-ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ХАБАРОВСКА В ПЕРИОДЫ СПАДА ИНТЕНСИВНОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19

Е.А.Базыкина, О.Е.Троценко, Л.А.Балахонцева, В.О.Котова, Т.В.Корита

Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2

РЕЗЮМЕ. Введение. Пандемия COVID-19 привела к необходимости введения беспрецедентных противоэпидемических мер для снижения скорости распространения заболевания, как в мире, так и в Российской Федерации. Крайне важным является мониторинг заболеваемости, а также серопревалентности к возбудителю данного опасного заболевания. **Цель.** Оценка выявляемости РНК SARS-CoV-2 и уровней серопревалентности среди условно-здорового населения г. Хабаровска в разные этапы пандемии. **Материалы и методы.** Наличие РНК вируса определяли методом ПЦР в носоглоточных мазках, антител класса G к спайковому (S) протеину SARS-CoV-2 – в сыворотке крови методом ИФА. Для анализа выбраны месяцы, характеризовавшиеся снижением заболеваемости COVID-19: первый период – с сентября по середину октября 2020 г., второй период – с февраля по середину марта 2021 г. **Результаты.** Выявлено двукратное снижение количества РНК-положительных проб с 11,4 до 5,8% в зимне-весенний период 2021 г. по сравнению с осенью 2020 г., что наиболее вероятно связано со значительным увеличением количества лиц, имевших антитела к SARS-CoV-2. Их число увеличилось с 38,6 до 54,5% за анализируемый период времени. **Заключение.** Для предотвращения усугубления эпидемической ситуации относительно COVID-19 в регионе необходимо строгое соблюдение противоэпидемических мер для предотвращения завоза и распространения инфекции, а также более активное вовлечение населения в программу вакцинации.

Ключевые слова: COVID-19, ПЦР, ИФА, серопревалентность, скрининговое обследование.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF MAIN SARS-COV-2 MARKERS AMONG CONDITIONALLY HEALTHY POPULATION OF KHABAROVSK CITY DURING DECLINE OF COVID-19 EPIDEMIC PROCESS INTENSITY

Е.А.Bazykina, О.Е.Trotsenko, L.A.Balakhontseva, V.O.Kotova, T.V.Korita

Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. COVID-19 pandemic has demanded the introduction of extraordinary anti-epidemic measures in order to reduce infection spread speed in the world and in the Russian Federation. Incidence surveillance as well as SARS-CoV-2 seroprevalence survey are of utmost importance. **Aim.** The objective of the research was evaluation of SARS-CoV-2 RNA detection rate as well as seroprevalence levels among conditionally healthy population of Khabarovsk city during different periods of COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** The presence of virus RNA was determined by PCR in nasopharyngeal swabs, class G antibodies to the spike (S) protein SARS-CoV-2 – in blood serum by ELISA. The research presents data analysis of two periods that were defined with decline in COVID-19 incidence rates: first period – from September to mid-October 2020; second period – from February to mid-March 2021. **Results.** A two-folded decline

Контактная информация

Елена Анатольевна Базыкина, младший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: alyonaf@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Elena A. Bazykina, Junior Staff Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis and AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation. E-mail: alyonaf@yandex.ru

Для цитирования:

Базыкина Е.А., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Корита Т.В. Сравнительная характеристика основных маркеров SARS-CoV-2 среди условно-здорового населения г. Хабаровска в периоды спада интенсивности эпидемического процесса COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.19–26. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-19-26

For citation:

Bazykina E.A., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Kotova V.O., Korita T.V. Comparative characteristic of main SARS-CoV-2 markers among conditionally healthy population of Khabarovsk city during decline of COVID-19 epidemic process intensity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):19–26 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-19-26

of RNA-positive tests from 11.4% in autumn of year 2020 to 5.8% in winter-spring period of year 2021 was registered. The fact is most likely due to an increase in number of people that had protective immune response against SARS-CoV-2 virus. Seroprevalence increased from 38.6% to 54.5% during the analyzed period. **Conclusion.** It is necessary to ensure realization of anti-epidemic measures in order to prevent spread of the infection due to migration processes as well as arrange greater involvement of population in vaccination program in order to prevent aggravation of epidemiological situation concerning COVID-19 in the Khabarovsk krai.

Key words: COVID-19, PCR, ELISA, seroprevalence, screening examination.

В 2020 году человечество столкнулось с серьезной угрозой – первой пандемией после пандемии гриппа 1918 года, потребовавшей введения жестких противоэпидемических мероприятий [1]. Для осуществления поставленных задач по противодействию распространения заболевания передовые биомедицинские институты России успешно разработали тест-системы для выявления нуклеиновой кислоты вируса, а впоследствии и его специфических антител [2–4].

К началу апреля текущего года в мире было инфицировано более 130 млн человек, из них умерло практически 3 млн. Одновременно с этим происходит усугубление эпидемической ситуации в мире. Во многих странах зафиксирован рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, что может свидетельствовать о риске формирования третьей волны COVID-19. Действительно, в апреле зарегистрировано превышение числа случаев инфицирования COVID-19 над количеством выздоровевших от COVID-19 людей. Аналогичная тенденция прослеживалась во время первой и второй волн COVID-19 [5].

Наиболее неблагоприятная эпидемическая обстановка на начало апреля 2021 года складывается в Индии, США, Бразилии и Турции, где регистрируется взрывной рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией [5], что, наиболее вероятно, связано с распространением более контагиозных геновариантов коронавируса, а именно Британского, Бразильского и возможно Южно-Африканского.

В Российской Федерации за аналогичный период времени общее число инфицированных COVID-19 лиц составило более 4,5 млн человек, а число летальных исходов практически достигло 100 тыс. С начала пандемии было зафиксировано два выраженных подъема заболеваемости или волны COVID-19 – первый приходился на май-июнь, второй – на декабрь 2020 года [6].

Серологические и молекулярно-генетические исследования, включающие качественную оценку наличия РНК вируса в носоглоточных мазках и специфических антител в сыворотке крови, стали основой, как для контроля эпидемической обстановки, так и для планирования неспецифических и специфических мероприятий по профилактике COVID-19 [3]. Учитывая вышеизложенное, Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека было организовано крупномасштабное исследование для изучения популяционного иммунитета, охватывающее 26 субъектов страны [4].

Известно, что оперативный мониторинг за показателями, влияющими на динамику эпидемического про-

цесса COVID-19, позволяет правильно оценить объем и характер необходимых противоэпидемических мероприятий. Одним из факторов сохранения циркуляции возбудителя COVID-19 в человеческой популяции является малосимптомное или иннапаратное течение инфекции, при котором человек не осознает, что является носителем опасного инфекционного заболевания [7–10]. Контагиозность вируса является высокой, а индекс репродукции по данным зарубежных публикаций варьирует от 2 до 3 [11, 12]. На территории России данное значение во время первой волны COVID-19 оказалось выше и равнялось 5,8. В Хабаровском крае были получены аналогичные значения [4]. Иначе говоря, один человек, зараженный SARS-CoV-2, потенциально может заразить до 6 человек, находящихся в контакте с ним.

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования стал анализ выявляемости РНК SARS-CoV-2 и уровней серопревалентности среди условно-здорового населения г. Хабаровска на разных этапах развития пандемии.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования осуществлен анализ проб биологического материала, поступавшего в ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии, на наличие РНК вируса в носоглоточных мазках методом ПЦР, а также антител класса G к спайковому (S) протеину SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом ИФА («SARS-COV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» производства АО Вектор-Бест).

Для выбора периодов забора биологического материала проведен ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации в Хабаровском крае. Пик первой волны COVID-19 в крае пришелся на июль 2020 г., после чего на протяжении двух месяцев регистрировался спад заболеваемости. С октября 2020 г. количество новых случаев заболевания нарастало, а наибольшие уровни заболеваемости пришлись на декабрь 2020 г., после чего отмечен значительный спад интенсивности эпидемического процесса (рис. 1). Полученные результаты согласуются с данными, выявленными в целом по Российской Федерации за аналогичный период времени [6].

Несмотря на значительное снижение заболеваемости в Хабаровском крае, уровни летальности и смертности на современном этапе не только не снижаются, но и нарастают. Так, по сравнению с сентябрем, в марте летальность увеличилась практически в 5 раз – с 0,7 до 3,6% (рис. 2).

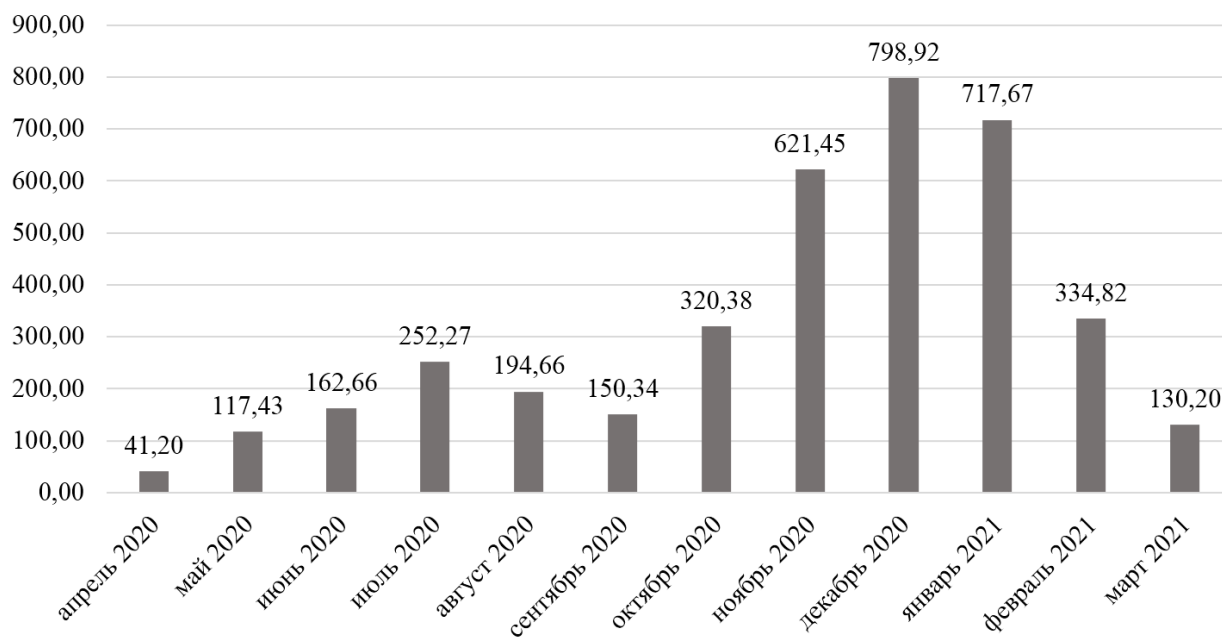


Рис. 1. Месячная заболеваемость COVID-19 в Хабаровском крае.

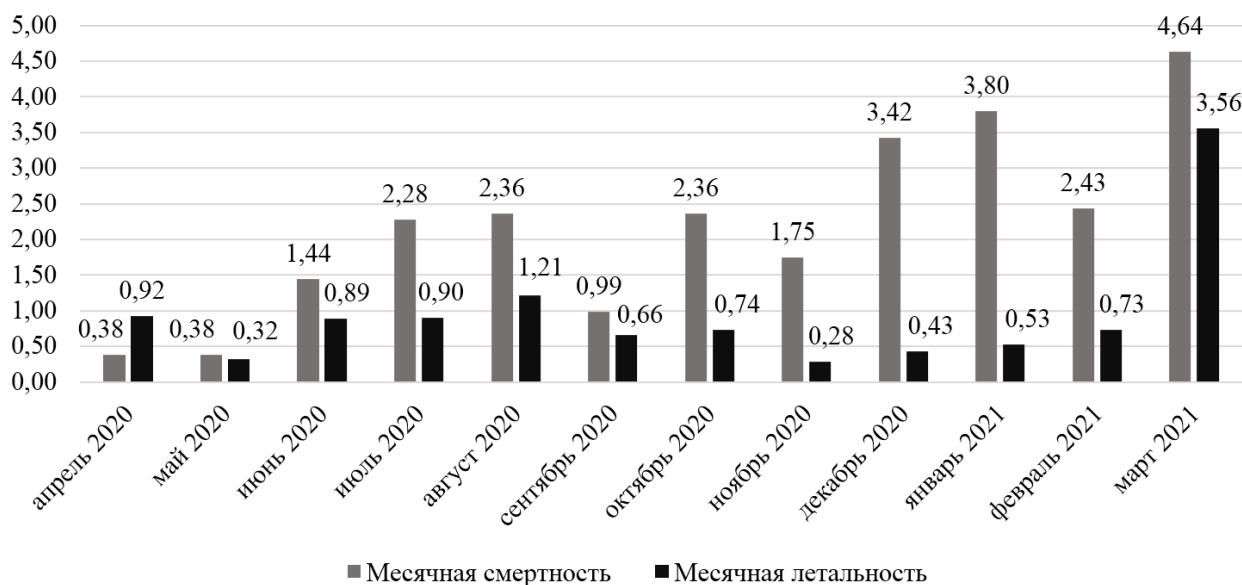


Рис. 2. Показатели месячной летальности и смертности в Хабаровском крае.

Таким образом, с учетом активности эпидемического процесса были выбраны два периода для проведения забора биологического материала, в которых происходил спад заболеваемости COVID-19.

Первый этап исследования проводился с начала сентября по середину октября 2020 г. и включал 587 человек (средний возраст – 41 год, медиана – 40,3, Q1=27,2, Q3=54,3), обследованных на наличие РНК SARS-CoV-2, и 166 человек (средний возраст – 41 год, медиана – 40,3, Q1=27,2, Q3=54,3) – на наличие IgG против SARS-CoV-2. Второй этап выполнен с начала февраля по середину марта 2021 г. и включал 291 человек (средний возраст – 35,3 лет, медиана – 33,2, Q1=17,8, Q3=48,7) для определения РНК возбудителя

и 258 человек (средний возраст – 50,7 лет, медиана – 51,7, Q1=39,8, Q3=61,1) – на наличие IgG к вирусу, соответственно. Лабораторная диагностика проводилась в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Все респонденты активно обращались за оказанием лабораторного освидетельствования и на момент забора биологического материала проявлений острого респираторного заболевания не выявлено. Исследование выполнялось в соответствии с этическими принципами, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью методов непараметрического анализа с использованием программы Statistica

6.0. Номинальные данные описывались с указанием процентных долей. Их сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. В случае получения результата ожидаемого явления хотя бы в одной ячейке менее 10, в ходе анализа четырехпольных таблиц, рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. При получении значений ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Получение уровня значимости различий более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, в то время, когда оно составляло менее 0,05 – об их наличии [13, 14].

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе общий уровень выявляемости РНК вируса составил $11,4 \pm 1,3\%$, а статистически значимые отличия от полученной величины в разрезе возрастных групп зафиксированы лишь среди детей. Показатель среди последних оказался более чем в 3 раза ниже, составив $3,3 \pm 1,9\%$ ($\chi^2=4,8$; $p=0,03$). На втором этапе общая выявляемость РНК SARS-CoV-2 составила $5,8 \pm 1,4\%$, причем несмотря на значительный разброс полученных результатов среди различных возрастных групп, статистически значимых отклонений от среднего показателя в группе не отмечено (рис. 3).

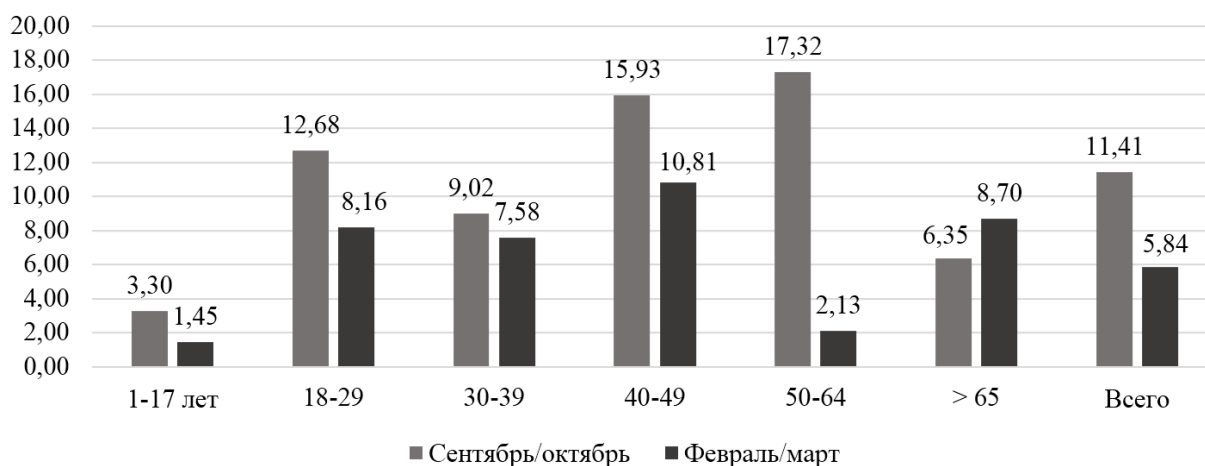


Рис. 3. Характеристика обследованных лиц, имевших положительный результат на наличие РНК SARS-CoV-2, в %.

Таким образом, установлено статистически значимое снижение количества положительных результатов ПЦР в зимне-весенний период текущего года по сравнению с уровнем, определенным осенью 2020 г., с $11,4 \pm 1,3$ до $5,8 \pm 1,4\%$ ($\chi^2=4,7$; $p=0,04$). Указанная тенденция прослеживается во всех возрастных группах, за исключением лиц старше 65 лет. Причем среди граждан 50-64 лет данные отличия были статистически значимо более выраженными, а их доля уменьшилась в 8,2 раза с $17,3 \pm 3,4$ до $2,1 \pm 2,1\%$ ($\chi^2=5,6$; $p=0,02$).

Следует отметить, что вышеперечисленные изменения были связаны со снижением выявляемости РНК SARS-CoV-2 в группе женщин, где показатель уменьшился в 3 раза – с $11,9 \pm 1,9$ до $3,9 \pm 1,7\%$ ($\chi^2=5,8$; $p=0,02$). В группе мужчин указанная тенденция была значительно менее выражена и статистически недостоверна. Их доля уменьшилась с $10,9 \pm 1,9$ до $7,4 \pm 2,1\%$.

С учётом заметного снижения количества РНК-положительных проб с высокой степенью вероятности можно ожидать увеличения количества иммунных лиц к SARS-CoV-2. Действительно, уровни популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 возросли с $38,5 \pm 3,8$ до $54,5 \pm 3,1\%$ ($\chi^2=9,98$; $p=0,002$). Причем по сравнению с долей лиц, позитивных на наличие антител к SARS-CoV-2, в Хабаровском крае в начале лета 2020 г. ($19,6\%$) уровень, зафиксированный в текущем исследовании, оказался существенно выше [15].

В обоих периодах исследования, как осенью 2020 г., так и в зимне-весеннем периоде 2021 г., нами не установлено статистически значимых отличий серопревалентности от средних значений изучаемого показателя в разных возрастных и гендерных группах. Несмотря на выраженное увеличение общего количества иммунных к SARS-CoV-2 лиц, статистически значимое отличие между первым и вторым этапами работы в разрезе возрастных групп выявлено только среди людей старше 60 лет, где изучаемый параметр увеличился более чем в 2 раза – с $28,0 \pm 9,2$ до $60,3 \pm 5,5\%$ ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$) (рис. 4). Для получения более показательной картины необходимо увеличение количества участников исследования с более равномерным распределением по возрастным группам. В данной работе было организовано поперечное исследование, проведенное в периоды спада активности эпидемического процесса на протяжении сравнимого периода времени, что повлияло на объем выборки, полученной для анализа.

Следует отметить, что значительный вклад в общий уровень иммунитета внесла высокая доля обследованных нами женщин. Показатель серопозитивности у респондентов женского пола возрос с $36,1 \pm 4,6$ до $57 \pm 3,8\%$ ($\chi^2=11,6$; $p<0,001$). В группе мужчин уровень

серопревалентности практически не изменился по сравнению с 1 этапом ($43,1 \pm 6,5\%$), приблизившись на втором этапе к $48,8 \pm 5,4\%$. Полученные данные согласуются с результатами крупномасштабного исследования, проведенного в Российской Федерации, где не

установлено гендерных особенностей среди обследованных граждан на наличие IgG к SARS-CoV-2, а также результатов первого этапа серомониторинга, проведенного в Хабаровском крае [4, 15].

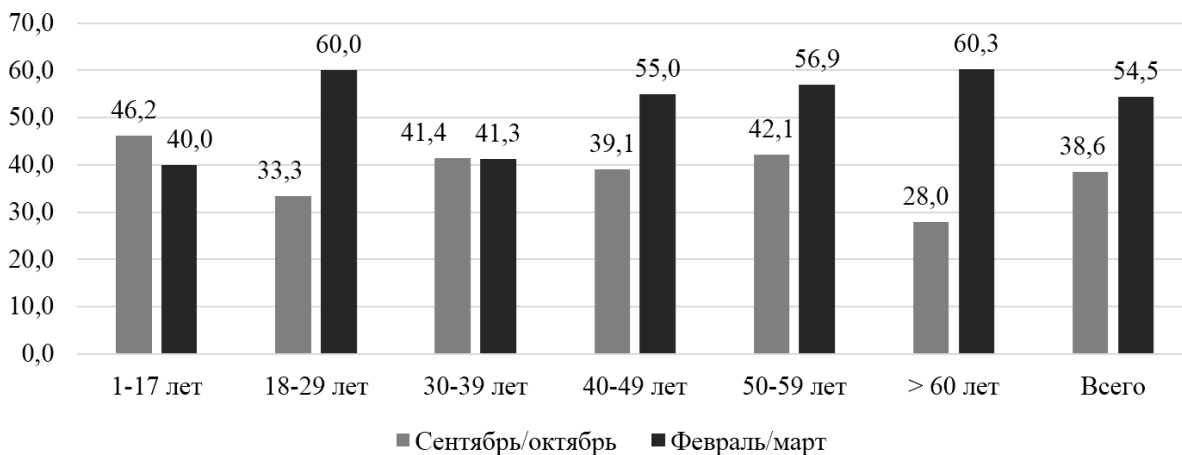


Рис. 4. Характеристика серопревалентных к SARS-CoV-2 лиц г. Хабаровска.

Примечание: в связи с малой долей выборки в группах детей 1-17 лет, а также молодых лиц 18-29 лет, результаты являются нерепрезентативными и носят справочный характер.

Заключение

Таким образом, по данным проведенного в г. Хабаровске исследования, зарегистрировано двукратное снижение частоты выделения РНК SARS-CoV-2 в зимне-весенний период текущего года по сравнению с осенью 2020 г. В то же время, общая доля иммунных к вирусу SARS-CoV-2 лиц увеличилась в 1,5 раза и достигла 54,5%, что, наиболее вероятно, и явилось причиной снижения числа РНК-позитивных на SARS-CoV-2 проб в данном наблюдении. В пользу указанного утверждения свидетельствуют работы, подтверждающие вируснейтрализующие, а, следовательно, протективные свойства антител к S-белку SARS-CoV-2, которые и определялись в ходе работы [16, 17].

В данный момент, несмотря на мировую тенденцию, свидетельствующую о начале третьей волны COVID-19, в Хабаровском крае показатель заболеваемости остается на низком уровне. При соблюдении гражданами противоэпидемических мер, а также при

расширении объемов вакцинопрофилактики возможно предотвратить выраженное ухудшение эпидемической ситуации по COVID-19 в регионе. Минимально необходимый уровень популяционного иммунитета к SARS-CoV-2, составляющий по оценкам специалистов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека не менее 70-80% [4], является достижимым показателем для Хабаровского края в случае более активного вовлечения населения в программу вакцинации.

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. Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т.4, №17. С.68–75.
2. Шуряева А.К., Малова Т.В., Давыдова Е.Е., Савочкина Ю.А., Богословская Е.В., Минтаев Р.Р., Цыганова Г.М., Шивлягина Е.Е., Ибрагимов А.Ш., Носова А.О., Шипулин Г.А., Юдин С.М. Разработка тест-системы для диагностики COVID-19 в формате ОТ-ПЦР в режиме реального времени // Медицина экстремальных ситуаций. 2020. №3. С.48–54. <https://doi.org/10.47183/mes.2020.011>
3. Смирнов А.Е., Смирнова Н.Г. Пандемия COVID-19: вызовы для медицины и общества // Материалы международной научно-практической конференции «Пространства социальной напряженности, глобальные и региональные вызовы и факторы устойчивого развития в современную эпоху: стратегические консенсусные взаимодействия и новые прорывы». Иркутск, 2020. С.299–301.
4. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабуря Е.А., Балахонов С.В., Башкетова Н.С., Буланов М.В., Валеуллина Н.Н.,

Горяев Д.В., Детковская Н.Н., Ежлова Е.Б., Зайцева Н.Н., Историк О.А., Ковальчук И.В., Козловских Д.Н., Комбарова С.В., Курганова О.П., Кутырев В.В., Ломовцев А.Э., Лукичева Л.А., Лялина Л.В., Мельникова А.А., Михайлова О.М., Носков А.К., Носкова Л.Н., Оглезнева Е.Е., Осмоловская Т.П., Пятяшина М.А., Пеньковская Н.А., Самойлова Л.В., Смирнов В.С., Степанова Т.Ф., Троценко О.Е., Тотолян А.А. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2021. Т.11, №2. С.297–323. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOD-1684>

5. COVID-19 coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country or Territory // Worldometer. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

6. Отчёт о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. 1 апреля 2021. Коронавирус COVID-19: официальная информация о коронавирусе в России. URL: https://стопкоронавирус.пф/ai/doc/829/attach/2021-04-01_coronavirus_government_report.pdf

7. Wei L., Lin J., Duan X., Huang W., Lu X., Zhou J., Zong Zh. Asymptomatic COVID-19 Patients Can Contaminate Their Surroundings: an Environment Sampling Study // mSphere. 2020. Vol.5, №3. Article number: e00442-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00442-20>

8. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.Y., Chen L., Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 // JAMA. 2020. Vol.323, №14. P.1406–1407. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>

9. Huang L., Zhang X., Zhang X., Wei Z., Zhang L., Xu J., Liang P., Xu Y., Zhang C., Xu A. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study // J. Infect. 2020. Vol.80, №6. P.e1–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.006>

10. Ye F., Xu S., Rong Z., Xu R., Liu X., Deng P., Liu H., Xu X. Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol.94. P.133–138. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.042>

11. Rocklöv J., Sjödin H., Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures // J. Travel Med. 2020. Vol.27, №3. Article number: taaa030. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>

12. Endo A., Abbott S., Kucharski A.J., Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China // Wellcome Open Res. 2020. Vol.5. Article number: 67. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.3>

13. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с. ISBN 5-89816-009-4

14. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека, 2008. №6. С.58–8.

15. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Лялина Л.В., Гарбуз Ю.А., Смирнов В.С., Ломоносова В.И., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Базыкина Е.А., Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Алейникова Н.В., Бебенина Л.А., Лосева С.М., Каравянская Т.Н., Тотолян А.А. Уровень серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Хабаровского края на фоне эпидемии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021. Т.98, №1. С.7–17. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-92>

16. Zost S.J., Gilchuk P., Case J.B., Binshtein E., Chen R.E., Nkolola J.P., Schäfer A., Reidy J.X., Trivette A., Nargi R.S., et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2 // Nature. 2020. Vol.584, №7821. P.443–449. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6>

17. Yang J., Wang W., Chen Z., Lu S., Yang F., Bi Z., Bao L., Mo F., Li X., Huang Y., et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity // Nature. 2020. Vol.586, №7830. P.572–577. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8>

REFERENCES

1. Briko N.I. 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2018; 17(4):68–75 (in Russian).

2. Shuryaeva A.K., Malova T.V., Davydova E.E., Savochnikina Yu.A., Bogoslovskaya E.V., Mintaev R.R., Tsyganova G.M., Shivlyagina E.E., Ibragimova A.Sh., Shipulin G.A., Yudin S.M. Development of the COVID-19 Real-Time RT-PCR Testing System. *Extreme Medicine* 2020; (3):43–8 (in Russian). <https://doi.org/10.47183/mes.2020.011>

3. Smirnov A.E., Smirnova N.G. COVID-19 pandemic: challenges for healthcare system and society. In: Proceedings of the International practice-to-science conference “Spaces of social tension, global and regional challenges and factors of stable development in current time: strategic and consensus interactions and new breakthroughs”. Irkutsk; 2020: 229–301 (in Russian).

4. Popova A.Yu., Andreeva E.E., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bulanov M.V., Valeullina N.N., Goryaev D.V., Detkovskaya N.N., Ezhlova E.B., Zaitseva N.N., Istorik O.A., Kovalchuk I.V., Kozlovskikh D.N., Kombarova S.V., Kurганова O.P., Kutyrev V.V., Lomovtsev A.E., Lukicheva L.A., Lyalina L.V., Melnikova A.A., Mikhailova O.M., Noskov A.K., Noskova L.N., Oglezneva E.E., Osмоловskay T.P., Patyashina M.A., Penkovskaya N.A., Samoilova

L.V., Smirnov V.S., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Totolyan A.A. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2021; 11(2):297–323 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOD-1684>

5. COVID-19 coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country or Territory. Worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

6. Report on current situation concerning combat against coronavirus. April 1, 2021. Coronavirus COVID-19: Official information on coronavirus in Russia. Available at: https://мониторинг.рф/ai/doc/829/attach/2021-04-01_coronavirus_government_report.pdf (in Russian).

7. Wei L., Lin J., Duan X., Huang W., Lu X., Zhou J., Zong Zh. Asymptomatic COVID-19 Patients Can Contaminate Their Surroundings: an Environment Sampling Study. *mSphere* 2020; 5(3):e00442-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00442-20>

8. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.Y., Chen L., Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323(14):1406–1407. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>

9. Huang L., Zhang X., Zhang X., Wei Z., Zhang L., Xu J., Liang P., Xu Y., Zhang C., Xu A. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *J. Infect.* 2020; 80(6):e1–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.006>

10. Ye F., Xu S., Rong Z., Xu R., Liu X., Deng P., Liu H., Xu X. Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94:133–138. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.042>

11. Rocklöv J., Sjödin H., Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J. Travel Med.* 2020; 27(3):taaa03. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>

12. Endo A., Abbott S., Kucharski A.J., Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Res.* 2020; 5:67. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.3>

13. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. Moscow: Praktika; 1999 (in Russian). ISBN 5-89816-009-4.

14. Grjibovski A.M. Analysis on nominal data (independent observations). *Human Ecology* 2008; (6):58–68 (in Russian).

15. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Trotsenko O.E., Zaitseva T.A., Lyalina L.V., Garbuz Yu.A., Smirnov V.S., Lomonosova V.I., Balakhontseva L.A., Kotova V.O., Bazykina E.A., Butakova L.V., Sapega E.Yu., Aleinikova N.V., Bebenina L.A., Loseva S.M., Karavyanskaya T.N., Totolyan A.A. The seroprevalence of SARS-CoV-2 among residents of the Khabarovsk Krai during the COVID-19 epidemic. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2021; 98(1):7–17 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-92>

16. Zost S.J., Gilchuk P., Case J.B., Binshtein E., Chen R.E., Nkolola J.P., Schäfer A., Reidy J.X., Trivette A., Nargi R.S., Sutton R.E., Suryadevara N., Martinez D.R., Williamson L.E., Chen E.C., Jones T., Day S., Myers L., Hassan A.O., Kafai N.M., Winkler E.S., Fox J.M., Shrihari S., Mueller B.K., Meiler J., Chandrashekar A., Mercado N.B., Steinhart J.J., Ren K., Loo Y.M., Kallewaard N.L., McCune B.T., Keeler S.P., Holtzman M.J., Barouch D.H., Gralinski L.E., Baric R.S., Thackray L.B., Diamond M.S., Carnahan R.H., Crowe J.E. Jr. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 584(7821):443–449. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6>

17. Yang J., Wang W., Chen Z., Lu S., Yang F., Bi Z., Bao L., Mo F., Li X., Huang Y., Hong W., Yang Y., Zhao Y., Ye F., Lin S., Deng W., Chen H., Lei H., Zhang Z., Luo M., Gao H., Zheng Y., Gong Y., Jiang X., Xu Y., Lv Q., Li D., Wang M., Li F., Wang S., Wang G., Yu P., Qu Y., Yang L., Deng H., Tong A., Li J., Wang Z., Yang J., Shen G., Zhao Z., Li Y., Luo J., Liu H., Yu W., Yang M., Xu J., Wang J., Li H., Wang H., Kuang D., Lin P., Hu Z., Guo W., Cheng W., He Y., Song X., Chen C., Xue Z., Yao S., Chen L., Ma X., Chen S., Gou M., Huang W., Wang Y., Fan C., Tian Z., Shi M., Wang F.S., Dai L., Wu M., Li G., Wang G., Peng Y., Qian Z., Huang C., Lau J.Y., Yang Z., Wei Y., Cen X., Peng X., Qin C., Zhang K., Lu G., Wei X. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature* 2020; 586(7830):572–577. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8>

Информация об авторах:

Елена Анатольевна Базыкина, младший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5695-6752>; e-mail: alyonaf@yandex.ru

Author information:

Elena A. Bazykina, Junior Staff Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis and AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5695-6752>; e-mail: alyonaf@yandex.ru

Ольга Евгеньевна Троценко, д-р мед. наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-44724>; e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru

Olga E. Trotsenko, MD, PhD, DSc (Med.), Director of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-44724>; e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru

Людмила Анатольевна Балахонцева, руководитель Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: dvaids@mail.ru

Ludmila A. Balakhontseva, Head of the Far Eastern Regional Center for Prevention and Combat Against AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: dvaids@mail.ru

Валерия Олеговна Котова, зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: dvaids@mail.ru

Valeria O. Kotova, Head of Laboratory of Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis and AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: dvaids@mail.ru

Татьяна Васильевна Корита, канд. мед. наук, ученый секретарь, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: adm@hniiem.ru

Tatyana V. Korita, MD, PhD (Med.), Scientific Secretary of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: adm@hniiem.ru

*Поступила 01.06.2021
Принята к печати 21.06.2021*

*Received June 01, 2021
Accepted June 21, 2021*

УДК 616.21/.-24-002-02:616-056.78]616.89-083(571.621)"2018"

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-27-37

**ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОЧАГ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПНЕВМОНИЙ,
СФОРМИРОВАВШИЙСЯ В БИРОБИДЖАНСКОМ ИНТЕРНАТЕ ДЛЯ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В МАРТЕ-АПРЕЛЕ 2018 ГОДА**

**А.П.Бондаренко¹, В.А.Шмыленко¹, О.Е.Троценко¹, С.Б.Яцышина², П.В.Копылов³, Ю.А.Гарбуз⁴,
Е.Ю.Сапега¹, Е.А.Базыкина¹**

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2

²Федеральное 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

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Еврейской автономной области, 679016, г. Биробиджан, ул. Шолом-Алейхема, 17

⁴Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680013, г. Хабаровск, ул. Владивостокская, 9

РЕЗЮМЕ. Цель. Этиологическая диагностика и эпидемиологическая оценка длительного и массивного очага респираторных инфекций и пневмоний, сформировавшегося в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных (БИП) в марте-апреле 2018 года. **Материалы и методы.** В эпидемиологический процесс были вовлечены 166 человек, в том числе 150 больных (28,7%) из 523 обитателей БИП и 16 сотрудников БИП. Пневмония зарегистрирована у 36 из 166 человек (21,7%), ОРВИ и грипп у 130 человек (78,3%). Все заболевшие госпитализированы. Зарегистрированы летальные случаи. Исследование методом ПЦР проведено для всех заболевших в целях обнаружения нуклеиновых кислот вирусных, атипичных респираторных возбудителей и некоторых бактериальных патогенов. Микробиологические исследования выполнены классическим методом. Проведено бактериологическое обследование 26 человек персонала больницы, санитарно-бактериологическое исследование больничной среды (75 смывов) и химический анализ дезрастворов (30 проб). **Результаты.** Из 166 случаев заболеваний методом ПЦР лабораторно подтвержден грипп типа В и А у 69 человек (41,6%); выявлены единичные случаи риновирусной инфекции (0,6%), высокие уровни выделения *S. pneumoniae* (55,6%) и *H. influenzae* (от 44,4 до 16,1% на разных этапах исследования). При бактериологическом обследовании 54 подопечных БИП выявлены низкие уровни носителя *S. pneumoniae* (5,6%) и *H. influenzae* (3,6%), определены *S. aureus* (37,0%), *K. pneumoniae* (9,3%), *Candida* spp. (24,1%), в единичных случаях выявлены *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Citrobacter* spp., неферментирующие грамотрицательные бактерии – все без маркеров лекарственной устойчивости. При бактериологическом и вирусологическом исследовании двух проб аутопсийного материала от больных, умерших от пневмонии, в одном случае выявлены РНК вируса гриппа В, ДНК *S. pneumoniae* и *H. influenzae*; в другом – *K. pneumoniae* – продуцент β-лактамаз расширенного спектра. Штаммы такого типа могут формироваться в госпитальной среде или в условиях закрытого коллектива. Изучена циркуляция бактериальных возбудителей в одном из учреждений, оказывающих лечебную помощь подопечным интерната. При обследовании персонала больницы

Контактная информация

Альбина Павловна Бондаренко, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией бактериальных инфекций, Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: allalab2203@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Albina P. Bondarenko, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Laboratory of Bacterial Infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation. E-mail: allalab2203@gmail.com

Для цитирования:

Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Яцышина С.Б., Копылов П.В., Гарбуз Ю.А., Сапега Е.Ю., Базыкина Е.А. Длительный очаг респираторных заболеваний и пневмоний, сформировавшийся в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных в марте-апреле 2018 года // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.27–37. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-27-37

For citation:

Bondarenko A.P., Shmylenko V.A., Trotsenko O.E., Yatsyshina S.B., Kopylov P.V., Garbuz Yu.A., Sapega E.Yu., Bazykina E.A. Long focus of respiratory diseases and pneumonia formed in Birobidzhan asylum for psychoneurological patients in March-April 2018. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):27–37 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-27-37

у 11 человек из 26 лиц (42,3%) обнаружены клинически значимые возбудители (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. без признаков лекарственной устойчивости). При исследовании смывов с объектов внешней среды в 11,9% случаев выявлена бактериальная флора (*E. coli*, *A. baumannii* и 1 штамм *P. aeruginosa* – продуцент карбапенемаз). В этом учреждении установлено нарушение режима дезинфекции – в 60% проб дезрастворов значительно снижена концентрация активного вещества. Выявленные нарушения характеризуют больничную среду как потенциально опасную в плане формирования инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. **Заключение.** В БИП сформировался очаг вирусно-бактериальных респираторных заболеваний и пневмоний. Наличие множественных факторов риска у наблюдаемого контингента обусловило массивность и длительность регистрации очага с вовлечением подопечных интерната и персонала учреждения. Существенным моментом в поддержании эпидемического процесса следует считать неоднократную госпитализацию больных в лечебные учреждения города, в которых выявлен ряд факторов, способствующих формированию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: интернат для психоневрологических больных, факторы риска, респираторные инфекции, пневмонии, этиология, эпидемиология.

LONG FOCUS OF RESPIRATORY DISEASES AND PNEUMONIA FORMED IN BIROBIDZHAN ASYLUM FOR PSYCHONEUROLOGICAL PATIENTS IN MARCH-APRIL 2018

A.P.Bondarenko¹, V.A.Shmylenko¹, O.E.Trotsenko¹, S.B.Yatsyshina², P.V.Kopylov³, Yu.A.Garbuz⁴, E.Yu.Sapega¹, E.A.Bazykina¹

¹Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation

²Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 3a Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation

³Jewish Autonomous District of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 17 Sholom-Aleiheim Str., 679016, Birobidzhan, Russian Federation

⁴Center for Hygiene and Epidemiology in the Khabarovsk Territory of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 9 Vladivostokskaya Str., Khabarovsk, 680013, Russian Federation

SUMMARY. Aim. Etiological diagnosis and epidemiological evaluation of long lasting and massive cite of respiratory infections and pneumonia developed in Birobidzhan asylum for psychoneurological patients (BAPP) during March-April of 2018. **Materials and methods.** Epidemiological analysis of 166 people included 150 out of 523 patients of BAPP (28.7%) and 16 BAPP staff members. Pneumonia was registered in 36 out of 166 surveyed people (21.7%), acute respiratory viral infection and influenza was diagnosed in 130 people (78.3%). All infected people were hospitalized. Lethal cases were registered. PCR analysis was performed for all infected persons in order to identify nucleic acids of viral, atypical respiratory pathogens and several bacterial causative agents. Microbiological studies were performed using the classical method. Bacteriological examination of 26 staff members was performed as well as sanitary-bacteriological inspection of hospital environment (75 samples) and chemical analysis of disinfecting solutions (30 samples). **Results.** Laboratory confirmed cases of influenza type B and A were revealed in 69 people (41.6%) out of 166 examined patients. Single cases of rhinovirus infection (0.6%) were identified. High levels of *S. pneumoniae* (55.6%) and *H. influenzae* (from 44.4 to 16.1% at different stages of the study) were detected. Bacteriological evaluation of 54 patients of BAPP revealed low levels of *S. pneumoniae* carriage (5.6%) and presence of *H. influenzae* (3.6%). *S. aureus* (37.0±6.6%), *K. pneumoniae* (9.3%), *Candida* spp. (24.1%) as well as single cases of *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Citrobacter* spp., non-fermenting Gram-negative bacteria without markers of drug resistance were detected. Bacteriological and virological examination of two autopsy materials obtained from patients died from pneumoniae showed presence of influenza B RNA, DNA of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in one case and *K. pneumoniae* that ESBL-produced in other. Strains of such type can be formed in hospital environment or in conditions of private community. Circulation of bacterial pathogens was surveyed in one of the institutions that provided medical aid for supervisees of the asylum. Laboratory examination of hospital personnel revealed clinically relevant pathogens (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. without markers of drug resistance) in 11 out of 26 staff members (42.3%). Hospital environment evaluation showed presence of bacterial flora in 11.9% of samples including *E. coli*, *A. baumannii* and one strain of *P. aeruginosa* that produced carbapenemases. Violation of disinfection regimen was detected in 60% of disinfection solution samples that had reduced concentration of active agent. Revealed violations characterize hospital environment as potentially dangerous that can cause formation of healthcare-associated infections. **Conclusion.** Foci of viral-bacterial respiratory infections and pneumonia had developed in BAPP. Presence of multiple risk factors among supervised group of people determined large-scale involvement and duration of the outbreak involving supervisees and personnel of the asylum. Repeated hospitalization of patients in hospitals of the city in which several factors that presumably contributed to formation of healthcare-associated infections played an important role in

sustaining the epidemiological process.

Key words: asylum for psychoneurological patients, risk factors, respiratory infections, pneumonia, etiology, epidemiology.

Психоневрологические интернаты относятся к учреждениям социальной защиты населения, в которых находится особый контингент больных, нуждающийся в длительном содержании. При регистрации инфекционных заболеваний следует учитывать возможность развития госпитальных инфекций.

В соответствии с Национальной концепцией профилактики внутрибольничных инфекций принято следующее определение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) – это случаи инфицирования, связанные с оказанием любых видов медицинской помощи (в медицинских стационарных и амбулаторно-поликлинических, образовательных, санаторно-оздоровительных учреждениях, учреждениях социальной защиты населения, при оказании медицинской помощи на дому и др.), а также случаи инфицирования медицинских работников в результате их профессиональной деятельности [1].

Как известно, основными категориями источников возбудителей ИСМП являются пациенты, объекты окружающей среды и медицинские работники. Среди пациентов – лица, имеющие клинически выраженную инфекцию, а также носители инфекции, не имеющие клинической симптоматики, но колонизированные различными возбудителями. Эти источники представляют угрозу для других пациентов, медицинского персонала (экзогенные заражения) и для самих себя (эндогенная инфекция). Именно пациенты являются наиболее значимой категорией источников инфекции в больничных условиях для большинства ИСМП [2].

Анализ большого теоретического материала по ИСМП, достижений научно-практических исследований привёл к выводу о том, что точность оценки результатов этиологической и эпидемиологической диагностики определяет трактование эпидемиологической ситуации в целом и способствует формированию научно-обоснованной тактики сдерживания эпидемического процесса ИСМП [3].

Ситуация в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных (БИП) в марте-апреле 2018 года, связанная с формированием массивного и длительного очага респираторных инфекций и пневмоний, является примером сложности оценки эпидемиологической ситуации.

Цель исследования – этиологическая диагностика и эпидемиологическая оценка длительного и массивного очага респираторных инфекций и пневмоний, сформировавшегося в БИП в марте-апреле 2018 года.

Материалы и методы исследования

Предметом исследования явился эпидемический процесс респираторных заболеваний и пневмоний, сформировавшийся в БИП в марте-апреле 2018 года. Объектом обследования явились подопечные БИП, на-

ходящиеся в ЛПУ 1, имеющем в своем составе РАО, ИВЛ (больные пневмонией), в ЛПУ 2 – инфекционной больнице (больные респираторной инфекцией) и в интернате (контактные), а также персонал ЛПУ 1 и больничная среда двух стационаров и интерната.

Вирусологическое обследование проведено всем заболевшим лицам (166 человек) с симптомами респираторной инфекции и пневмонии. Частично один и тот же биоматериал был исследован в двух разных учреждениях для более точной верификации диагноза.

Бактериологическое исследование биоматериала проведено для 54 больных и контактных лиц, размещённых в двух городских стационарах и интернате, а также для 26 лиц из числа персонала ЛПУ 1.

Проведено вирусологическое исследование двух проб секционного материала от умерших больных.

Выполнено санитарно-бактериологическое исследование 4 проб воздуха и 75 смывов с рук персонала и объектов больничной среды двух стационаров. Исследованы также 6 проб воздуха и 45 смывов с объектов больничной среды с целью контроля качества заключительной дезинфекции в стационарах и интернате.

Проведено исследование 30 проб дезинфицирующих средств (гипохлорита кальция, хлорамина Б) на соответствие заданной концентрации действующего вещества, в том числе 15 проб из интерната, 10 проб из ЛПУ 1 и 5 проб из ЛПУ 2.

Нормативные документы допускают использование носоглоточных мазков в качестве материала для исследования не только при респираторных инфекциях, но и при пневмониях в случаях невозможного получения от больных самостоятельно откашливаемой мокроты, индуцированной мокроты, аспирата из трахеи и бронхоальвеолярного лаважа (МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии»). В этой связи забор материала для исследования от больных (мазки из носа и зева) проводили по методике в соответствии с распоряжением Роспотребнадзора от 26.09.2017 г. №01/12890-17-32 «О направлении рекомендаций по отбору проб на респираторные вирусы».

Исследование методом ПЦР проведено в целях обнаружения нуклеиновых кислот вирусных, атипичных респираторных возбудителей и некоторых бактериальных патогенов (вирусов гриппа А, В, подтипов вирусов гриппа А H1N1 и H3N2, микоплазм, хламидий, возбудителей ОРВИ – респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вируса парагриппа, аденовируса, коронавируса, риновируса, а также пневмококка и гемофильной палочки).

ПЦР диагностика с гибридационно-флуоресцентной детекцией проводилась в соответствии с инструк-

цией к тест-системам наборами реагентов производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и АО «Вектор-Бест»:

- «АмплиСенс®Influenza virus A/B-FL» для выявления РНК вирусов гриппа А и В;
- «АмплиСенс®Influenza virus A/H1-swine-FL» для выявления РНК вируса гриппа А/Н1N1(sw 2009);
- «АмплиСенс®Influenza virus А-тип- FL» для идентификации субтипов Н1N1 и Н3N2 вирусов гриппа А;
- «АмплиСенс®Mycoplasma pneumoniae/Chlamydo-
phila pneumoniae-FL» для выявления ДНК *M. pneu-
moniae* и *S. pneumoniae*;
- «АмплиСенс®ОРВИ-скрин-FL» для обнаружения РНК возбудителей ОРВИ (респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа, аденовирус, коронавирусы, бокавирус, риновирусы);
- «АмплиСенс®Пневмо-квант-FL» для выявления НК *S. pneumoniae* и *H. influenzae*;
- Для экстракции нуклеиновых кислот использовался комплект реагентов «РИБО-преп», обратная транскрипция проводилась с комплектом реагентов «РЕВЕРТА-L»;
- «Реал Бест ДНК *S.pneumoniae*» для обнаружения ДНК пневмококка.

Микробиологические исследования проводили классическим методом в соответствии с нормативными документами (МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии»; Приказом Минздрава СССР №535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»; МУК 4.2.3115-13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний»). При бактериологическом исследовании биоматериала были использованы питательные и дифференциально-диагностические среды ФГБУН ГНЦ ПМБ (Россия, п. Оболенск) и Hi-Media (Индия). Дополнительно к общепринятым методам были использованы приёмы интенсификации роста прихотливых микроорганизмов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*): обогащение основы питательных сред лошадиной сывороткой, использование бараньих эритроцитов для приготовления кровяного агара, приёмы «разрежения» роста бактерий при посеве материала на плотные питательные среды, создание зоны гемолиза эритроцитов для стимуляции роста гемофилов, инкубация посевов в CO_2 инкубаторе.

Выросшие микроорганизмы идентифицировали классическим бактериологическим методом с последующим подтверждением результатов в бактериологическом анализаторе Vitec 2 Compact.

Определение чувствительности к антибиотикам проводилось методом дисков с набором антибактериальных препаратов (АБП) производства НИЦФ (г. Санкт-Петербург) 24 наименований (ампициллина, амоксициллина, оксациллина, цефокситина, фурадонина,

левомицетина, доксициклина, эритромицина, гентамицина, амикацина, ципрофлоксацина, цефотаксима, цефазолина, цефтриаксона, цефуроксима, цефепима, цефтазидима, гатифлоксацина, пиперациллина, тетрациклина, тикарциллин-клавуланата, фосфомицина, имипенема, меропенема). Набор дисков с АБП использовали дифференцировано по составу в зависимости от вида патогена. Учёт результатов вели в соответствии с EUCAST (v.8).

Анализ дезинфицирующих средств на соответствие концентрации рабочих растворов нормативам выполняли согласно инструкции к препаратам и ГОСТ 25263-82 «Кальция гипохлорит нейтральный. Технические условия».

Санитарно-бактериологическое исследование проб воздуха и смывов с рук и объектов больничной среды проводили в соответствии с нормативным документом (МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях»).

Вирусологические, микробиологические, санитарно-бактериологические исследования, химический анализ выполнены в лабораториях ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ЕАО»; ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае»; ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе Microsoft Excel (2013). Вычисляли средние значения (M), стандартное отклонение от среднего (σ), непараметрические статистические критерии (критерий χ -квадрат). При анализе ожидаемые значения должны были быть не менее 10. В случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9, критерий χ -квадрат рассчитывался с поправкой Йейтса. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление было меньше 5, для анализа использовался точный критерий Фишера. Показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Областное государственное бюджетное учреждение «Биробиджанский психоневрологический интернат» размещён в четырёх корпусах двухэтажной застройки. Корпуса в соответствии с инструкцией специализированы по тяжести психических и соматических расстройств у населяющих интернат подопечных (Инструкция об организации медицинского обслуживания, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий в психоневрологических интернатах. Приказ Минсоцобеспечения РСФСР от 24.09.1981 г. №109). Лица с наиболее тяжёлыми формами расстройств, колясочники, малоподвижные подопечные сосредоточены на нижних этажах 1 и 4

корпусов. В интернате проживают 523 человека с 18 лет. Корпуса соединены между собой тёплыми переходами. Каждый корпус оборудован отдельной вытяжной системой вентиляции, находящейся в исправном состоянии. Здание интерната обеспечено системами централизованного холодного водоснабжения, канализации. Горячее водоснабжение, отопление обеспечивает собственная котельная (СП 2.1.2.3358-16 «Санитарно-эпидемиологические требования к размещению, оборудованию, содержанию, санитарно-гигиеническому и противоэпидемическому режиму работы организаций социального обслуживания»).

БИП относится к учреждениям группы риска, характеризующимся более высокими показателями заболеваемости и смертности по сравнению с населением в целом [4, 5]. Этому способствуют контингент больных с психическими расстройствами, «каналы» поступления больных в интернаты (зачастую с улицы, после стационарного обследования). Такой контингент характеризуется асоциальным поведением, пристрастием к алкоголю, курению и бродяжничеству. Больные поступают в учреждения длительного содержания (УДС) закрытого типа с частым перемещением из УДС в городские лечебные соматические или инфекционные стационары и обратно, что повышает риск заноса инфекции в УДС. Для таких пациентов характерно позднее выявление респираторных и других инфекционных или соматических заболеваний, связанное с неадекватной оценкой больными своего состояния, непредъявлением жалоб о своём самочувствии, сложностью сбора анамнеза и выяснения контактов, способных привести к инфекционному заболеванию.

Пневмония зачастую выявляется только при рентгенологическом обследовании. Выполнение лабораторного обследования таких больных затруднено. Сбор мокроты для диагностического исследования практически невыполним. Из-за слабоумия больные не способны сплёвывать мокроту и заглатывают её, невозможен сбор промывных вод бронхов [6].

Сопутствующая соматическая патология у подопечных БИП, особенно у лиц пожилого возраста с респираторными заболеваниями и пневмонией (хроническая обструктивная болезнь лёгких, нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, иммуносупрессия), будучи независимым фактором риска, является предиктором неблагоприятного прогноза пневмоний [7].

В 2017 году среди подопечных БИП были зарегистрированы 14 случаев пневмонии. За январь-февраль 2018 года зафиксированы 2 случая пневмонии. С марта 2018 года начали регулярно регистрироваться случаи ОРВИ и пневмоний как среди подопечных, так и персонала БИП. Лиц с клиническими и рентгенологическими признаками пневмонии направляли в ЛПУ 1, подопечных с признаками ОРВИ и гриппа – в ЛПУ 2. Были вовлечены в эпидемический процесс подопечные всех корпусов, но в большей степени обитатели 1 корпуса (43,1% от всех проживающих в 1 корпусе) и 4 корпуса (48,5% от числа всех подопечных 4 корпуса), где сосредоточены лица с тяжёлой психоневрологической патологией. Такая же закономерность была отмечена и для заболевших лиц из числа персонала: из 13 медицинских работников с диагнозом «грипп-ОРВИ?» 11 были закреплены за 1 и 4 корпусами.

Таблица 1

Информация о количестве заболевших респираторными инфекциями и пневмонией в БИП в марте-апреле 2018 г. (подопечные и персонал)

Контингент	Всего заболевших	в том числе с диагнозом	
		пневмония	ОРВИ, грипп
Подопечные	150	33 (22%)	117 (78%)
Сотрудники	16	3 (19%)	13 (81%)
Всего	166	36 (22%)	130 (78%)

Как следует из таблицы 1, в период с 15.03 по 22.04.2018 г. в эпидемический процесс респираторных инфекций и пневмоний вовлечены 166 человек, в том числе 150 больных из 523 обитателей БИП (28,7% случаев). У абсолютного большинства пациентов диагностированы грипп и ОРВИ, практически у четверти больных – пневмония. Зафиксированы летальные исходы пневмоний среди подопечных, в основном у пожилых лиц с тяжёлыми психическими формами болезни и сопутствующими соматическими заболеваниями. Заболеваемость ОРВИ и пневмонией среди сотрудников зарегистрирована на аналогичном уровне. Статистически значимых различий между показателями выявления пневмонии, ОРВИ (в т.ч. гриппа) у об-

следованных подопечных и сотрудников БИП ($p_{\text{Fisher exact}}=1,000$; $p>0,05$) выявлено не было.

Этиология респираторных заболеваний и пневмоний

Из 166 зарегистрированных случаев заболеваний, имевших место среди подопечных и персонала, лабораторно подтверждён грипп типа В и А у 69 человек (41,6%), в том числе вирус гриппа В, линия Ямагата – у 65 (39,2%), вирус гриппа А (H3N2) – у 1 (0,6%) и вирус гриппа А (нетипируемый вариант) – у 2 человек (1,2%). В одном случае (0,69%) выявлен риновирус. При сличении результатов исследования, выполненного в Центре гигиены и эпидемиологии в ЕАО и в

ЦНИИЭ, совпадения установлены для 84,4% случаев. Расхождения наблюдались в пробах со следовыми количествами нуклеиновых кислот возбудителей.

Протяжённость во времени эпидемического процесса в БИП, перемещения подопечных из интерната в два стационара и обратно, предопределили неотвратимость включения бактериального компонента в этиологию респираторных заболеваний и пневмоний. Как показано в наблюдениях А.А.Бобылева и соавт. [7], значимыми факторами, определяющими вклад различных возбудителей в этиологию пневмоний, являются: тяжесть течения заболевания, предшествующие госпитализации, пребывание в домах престарелых и интернатах, недавний приём системных АБП и т.д. Наиболее частым бактериальным возбудителем пневмоний у па-

циентов анализируемой группы риска является *S. pneumoniae*. Следует учесть, что большинство подопечных БИП (88,6%) были привиты против гриппа и не вакцинировались против пневмококка. Объективными трудностями этиологической диагностики бактериального компонента являются сложности получения качественных образцов для исследования (мокроты, бронхоальвеолярной жидкости). В то же время своевременная идентификация бактериальных возбудителей для рассматриваемого контингента больных чрезвычайно актуальна. Назначение АБП пневмотропного спектра по алгоритму без бактериологического подтверждения не всегда оправдано, так как АБП этого спектра действия кардиотоксичны [7].

Таблица 2

Результаты бактериологического исследования проб от подопечных БИП (больные и контактные лица; n=54), персонала ЛПУ 1 (n=26) и объектов больничной среды двух стационаров (n=75)

Группы наблюдения, объекты обследования	Локус	Число лиц, смывов	Число проб с возбудителем	Число изолятов	В том числе выделен возбудитель								
					<i>S. aureus</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	Прочие ЭБ*	<i>Acinetobacter spp.</i>	Прочие НГОБ**	<i>Candida spp.</i>	
ЛПУ 1	Больные БИП	зев, нос	8	4 (50%)	4	1							3
	Персонал	зев, нос	26	11 (42%)	14	4	4			1	2		3
	Объекты больничной среды	смывы	42	6 (14%)	6	1				2	2	1	
ЛПУ 2	Больные БИП	зев, нос	28	17 (61%)	24	12	3		1	2			6
	Объекты больничной среды	смывы	33	5 (15%)	5	4				1			
ИТ	Подопечные (контактные)	зев, нос	18	13 (72%)	18	7	2	1		3			4
Всего: подопечных БИП (больных и контактных лиц)		зев, нос	54	34 (63%)	46	20	5	1	1	5			13

Примечание: ИТ – интернат; * – прочие энтеробактерии – *Enterobacter spp.*, *S. marcescens*, *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*; ** – прочие неферментирующие грамотрицательные бактерии – *P. aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*

Бактериологическое исследование культуральным методом 54 проб носоглоточных мазков от подопечных БИП, находящихся в ЛПУ 1 (8 человек), ЛПУ 2 (28 человек) и в интернате (18 человек) выявило носительство *S. pneumoniae* только в 1 случае (1,9%) у обитателей интерната и *H. influenzae* среди лиц, находящихся в инфекционном стационаре (ЛПУ 2), также в 1 случае (1,9%) (табл. 2). Частота выявления этих двух патогенов, рассчитанная дифференцировано для каждого учреждения, несколько выше: 5,6% носителей *S. pneumoniae* среди 18 человек, обитающих в интер-

нате, и 3,6% носителей среди 28 подопечных, размещённых в инфекционной больнице (ЛПУ 2).

Среди других бактериальных патогенов следует отметить *S. aureus* (37,0%), *Candida spp.* (24,1%), *K. pneumoniae* (9,3%), а также *Enterobacter spp.*, *S. marcescens*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, неферментирующие бактерии, выявляемые в единичных случаях (от 1,9 до 2,6%). При этом среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов не были выявлены полирезистентные, с повышенным эпидемическим потенциалом варианты.

Статистически значимых различий между числом проб с возбудителями (положительных) у госпитализированных в ЛПУ 1, ЛПУ 2, либо оставшихся под наблюдением в интернате подопечных БИП выявлено не было ($\chi^2=1,299$; $p>0,05$).

Во много раз чаще регистрировали обнаружение *S. pneumoniae* и *H. influenzae* при диагностике методом ПЦР. Среди значимых «находок» данного наблюдения следует считать результаты одновременного использования для метода ПЦР двух тест-систем разных производителей, предназначенных для выявления *S. pneumoniae*, с разной степенью защиты от неспецифических реакций. Как следует из методических материалов, диагностические ПЦР тест-системы позволяют обнаруживать в качестве аналита специфические участки генома возбудителя. При выявлении *S. pneumoniae* в качестве мишени для ПЦР используют гены, кодирующие факторы патогенности пневмококка: пневмолизин (ply), аутолизин (lytA), пневмококковый

поверхностный антиген (psaA), протеин, участвующий в биосинтезе полисахаридной капсулы (cpsA). Исследования микрофлоры верхних дыхательных путей (ВДП), выполненные в последние годы, показали, что «ply» может присутствовать в геноме *S. oralis*, *S. mitis*, «lytA» – в геноме *S. mitis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, «psaA» – у стрептококков группы Viridans. В связи с этим тест-системы по обнаружению «ply», «lytA», «psaA» рекомендуют использовать только для исследования стерильных в норме локусов (кровь, плевральная жидкость, ликвор), поскольку из множества видов α -гемолитических стрептококков (так называемая группа «зеленящих стрептококков»), колонизирующих дыхательные пути, только *S. pneumoniae* может вызвать инвазивную инфекцию [8]. Может быть использован в качестве мишени ген cpsA, но этот ген присутствует только у капсульных форм *S. pneumoniae*. Такая тест-система не выявляет бескапсульные варианты пневмококка.

Таблица 3

Результаты ПЦР-диагностики *S. pneumoniae* в образцах, полученных от больных и реконвалесцентов БИП, с использованием тест-систем с различной аналитической специфичностью

Тест-системы	Производитель	Мишени для амплификации	Исследование №1: (больные) 02.04.2018		Исследование №2: (реконвалесценты) 12.04.2018	
			число проб	из них положительные на <i>S. pneumoniae</i>	число проб	из них положительные на <i>S. pneumoniae</i>
РеалБест ДНК <i>S. pneumoniae</i>	АО «ВекторБест, Новосибирск	lytA	Исследование данной тест-системой не проводилось		26	11 (42,3%)
АмплиСенс®Пневмо-квант-FL	«Интерлабсервис» ФБУН ЦНИИЭ, Москва	локус ДНК Spn 9802	18	10 (55,6%)	26	1 (3,8%)

Одни и те же образцы биоматериала от больных были испытаны двумя тест-системами (табл. 3).

Первая тест система «РеалБест ДНК *S. pneumoniae*» производства АО «ВекторБест» использована ФБУЗ ЦГиЭ в Хабаровском крае. В качестве диагностической мишени для обнаружения ДНК *S. pneumoniae* тест-система использует ген аутолизина lytA. Следовательно, при оценке результатов теста необходимо учитывать возможные избыточные реакции, связанные с аналитической специфичностью тест-системы.

Вторая тест система «АмплиСенс®Пневмо-квант-FL», производитель ФБУН ЦНИИЭ, использована также в ФБУН ЦНИИЭ. В качестве мишени для обнаружения ДНК *S. pneumoniae* тест-система использует локус ДНК Spn 9802, свойственный только *S. pneumoniae* и единичным изолятам *S. pseudopneumoniae*.

Бессимптомное носительство *S. pneumoniae* в ВДП человека также затрудняет этиологическую диагностику заболеваний. Решением этой проблемы является количественное обнаружение *S. pneumoniae*, способное дифференцировать носительство от патологии, что

также позволяет выполнить методика референс-центра ФБУН ЦНИИЭ.

Таким образом, учитывая многообразие видов стрептококков, многие из которых являются непатогенными комменсалами ВДП, применение ПЦР для этиологической диагностики пневмококка с использованием различных тест-систем в качественном формате (обнаружен/не обнаружен) имеет определённые ограничения. Следует также учитывать диагностическую специфичность тест-систем и соблюдать рекомендации по выбору клинических образцов для исследования [8].

Из таблицы 3 следует, что в группе лиц, больных гриппом (от 02.04.2018 г.), уровень выделения *S. pneumoniae*, определяемый в ПЦР с тест-системой АмплиСенс®Пневмо-квант-FL, составил 55,6% случаев, а среди реконвалесцентов (от 12.04.2018 г.) положительным был только один результат, что вполне объяснимо.

В то же время уровень выделения *S. pneumoniae* в той же группе реконвалесцентов, определённый в ПЦР с тест-системой «Вектор-Бест», составил 42,3% случаев. Оценка такого результата без учёта диагностиче-

ской специфичности тест-системы заведомо ошибочна. Результат завышен и противоречит логике развития эпидемического процесса. Следует подчеркнуть, что тест-система «ВекторБест» была вынужденно использована для выявления возбудителя при пневмонии из назофарингеальных мазков, что противоречит правилам, изложенным в методических рекомендациях.

Уровень выделения *H. influenzae* методом ПЦР составил на разных этапах исследования 44,4%–23,1%–16,1% случаев.

При бактериологическом и вирусологическом исследовании двух проб аутопсийного материала от больных, умерших от пневмонии, было выявлено следующее. В первом случае обнаружены РНК вируса гриппа В, ДНК *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в высокой концентрации в лёгких и бронхах. Во втором случае из крови, лёгких, кишечника выделена *K. pneumoniae* – продуцент β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), устойчивый к 12 АБП из 17 испытанных. Выделение и распространение изолятов класса MDR (multidrug resistance) с продукцией БЛРС является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о значительном уменьшении эффективности большой группы лекарственных препаратов, применяемых при лечении заболеваний. Штаммы такого типа могут формироваться в больничной среде или в условиях закрытого коллектива.

Для уточнения вопроса о циркуляции бактериальных возбудителей в медицинских учреждениях, оказывающих лечебную помощь подопечным интерната, был осуществлён отбор проб (носоглоточных мазков) от 26 сотрудников терапевтического и реанимационного отделений ЛПУ 1, а также 75 проб смывов с рук и объектов госпитальной среды в ЛПУ 1 (РАО, ИВЛ) и ЛПУ 2 – инфекционной больнице (табл. 2).

При обследовании персонала ЛПУ 1 у 11 человек из 26 лиц (42,3%) были выявлены клинически значимые возбудители. В том числе в 4 пробах (15,4%) обнаружены *S. aureus* (у палатных санитарок, буфетчицы, медицинской сестры РАО), в 7 случаях (26,9%) – грамотрицательная флора (*K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp.). Все изоляты устойчиво-патогенных бактерий оказались без признаков лекарственной устойчивости.

В ЛПУ 1 из 42 смывов выделены 5 изолятов (11,9%), в том числе *E. coli* в процедурном кабинете и с рук медицинской сестры, *A. baumannii* (манипуляционный столик, монитор палаты РАО) – без признаков лекарственной устойчивости. В одном случае в смывах с рук медсестры РАО выявлена полирезистентная карбапенемустойчивая *P. aeruginosa*. Из 20 испытанных антибиотиков установлена чувствительность только к 5 АБП (цефтазидиму, цефепиму, пиперациллину, фосфомицину и амикацину). Выявление карбапенемрезистентных патогенов в РАО больницы является критическим прогностическим признаком в плане формирования ИСМП.

При исследовании смывов с объектов внешней среды инфекционного стационара (ЛПУ 2) установлено, что из 33 проб в 5 (15,2%) выявлены устойчиво-патогенные бактерии (*S. aureus*, *Enterobacter* spp.) – с рук и полотенца медсестры, врача, со спинки кровати. Все изоляты были без признаков лекарственной устойчивости.

Статистически значимых различий между результатами смывов с объектов больничной среды двух лечебных учреждений выявлено не было (χ^2 с поправкой Йейтса=0,050; $p>0,05$).

В целом, результаты изучения смывов с поверхностей больничной среды и рук персонала в двух больничных учреждениях свидетельствуют о недостаточном дезинфекционном режиме в лечебных учреждениях, а выявленная в носоглоточных мазках условно-патогенная флора у сотрудников поддерживает циркуляцию этих бактерий в больничной среде.

О нарушениях режимов дезинфекции в одном из больничных стационаров свидетельствуют также результаты исследования 30 проб дезинфицирующих средств (гипохлорит кальция, хлорамин В), отобранных в БИП (15 проб), инфекционной больнице (5 проб) и ЛПУ 1 (10 проб), на соответствие заданным концентрациям активного вещества. Нарушений по концентрации активного вещества дезинфицирующих средств в пробах из БИП и инфекционной больницы не выявлено. В то же время из 10 проб дезинфицирующих средств, отобранных в ЛПУ 1, в 6 (60%) выявлены нарушения: снижена концентрация активного вещества по отношению к нормативу от 2 до 30 раз.

Заключение

Таким образом, результаты совокупных исследований, выполненных специалистами ФБУЗ ЦГиЭ в ЕАО, ФБУЗ ЦГиЭ в Хабаровском крае, ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора и ФБУН ХНИИЭМ Роспотребнадзора, свидетельствуют о том, что длительный очаг респираторных заболеваний и пневмоний был обусловлен вирусно-бактериальной инфекцией с участием преобладающего возбудителя вируса группы В линии Ямагата и вируса гриппа А, риновирусов и бактериальных компонентов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*).

С учётом факторов, осложняющих получение качественных информативных образцов материала для лабораторного исследования, в том числе дефектов методики забора носоглоточных мазков, уровни этиологического подтверждения респираторных заболеваний и пневмоний были невысокие, определяемые уровни зависели также от фазы эпидемического процесса, обследуемого контингента (больные, реконвалесценты, контактные), качества тест-систем и др. и могли быть представлены следующим образом: *Influenza virus B* – 39,2±3,7–22,6±3,2% случаев, *Influenza virus A* – 1,8±1,0% случаев, *Rhinovirus* – 0,6±0,59% случаев, *S. pneumoniae* – 55,6±11,7%–19,4±7,1%–3,8±3,7% случаев, *H. influenzae* – 44,4±11,7%–23,1±8,3%–

16,1±6,6% случаев. При этом *S. pneumoniae* и *H. influenzae* выявлялись чаще как коинфекция.

При оценке участия бактериального компонента в инфекционном статусе больного следует также учитывать, что бактериологический метод остается «золотым стандартом» диагностики. ПЦР же способна выявлять нежизнеспособный генетический материал искомого возбудителя, что может исказить истинный диагностический статус.

Наличие множественных факторов риска у наблюдаемого контингента длительного содержания в учреждении психоневрологического профиля обусловило массивность и длительность регистрации очага с вовлечением подопечных интерната и персонала учреждения. Существенным моментом в поддержании эпидемического процесса в очаге следует считать неоднократную госпитализацию больных в лечебные учреждения города, в которых выявлен ряд факторов, способствующих формированию ИСМП:

- постоянное наличие источников инфекции среди пациентов и сотрудников, в том числе в РАО ЛПУ 1;
- выявление клинически значимых штаммов бактерий (*S. aureus*, *Enterobacter* spp., *A. baumannii*, *E. coli*) в смывах из внешней среды двух больничных учреждений;
- сниженная концентрация дезинфицирующих растворов в 60% проб, отобранных в ЛПУ 1;

- неотработанная система антисептики рук персонала инфекционной и областной больниц, что подтверждается фактом обнаружения бактерий в 4 пробах смывов с рук персонала и в 1 пробе, взятой с полотенца;

- выделение с рук медсестры РАО ЛПУ 1 лекарственно-устойчивого карбопенемрезистентного штамма *P. aeruginosa*, что характеризует больничную среду как потенциально опасную в плане формирования ИСМП;

- выявление полирезистентного штамма-продуцента БЛРС *K. pneumoniae* из секционного материала подопечной интерната.

Больничная среда должна быть безопасной и для пациентов, и для персонала. Обеспечение безопасного пребывания пациентов и персонала в медицинских учреждениях – одна из первостепенных задач здравоохранения.

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. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Тутельян А.В., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. 84 с. ISBN 978-5-9902082-8-5
2. Захарова Ю.А., Фельдблюм И.В. Стандартное эпидемиологическое определение внутрибольничного штамма (эковара) лечебно-профилактического учреждения // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. №6. С.19–23.
3. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А. Некоторые аспекты развития эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (обзор литературы) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2019. №36. С.92–97.
4. Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч. Туберкулез легких при психических заболеваниях и наркоманиях. М.: Медицина, 1996. 272 с. ISBN 5-225-01236-1
5. Эйсмонт Н.В. Организация комплексных противотуберкулезных мероприятий в стационарных учреждениях длительного пребывания (на примере психоневрологических интернатов Свердловской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 23 с.
6. Зубова Е.Ю. Туберкулез лёгких в психиатрических стационарах // Вестник Томского государственного университета. 2012. Т.17, №1. С.256–262.
7. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Яцышина С.Б., Елькина М.А., Юданова Т.А. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью // Пульмонология. 2019. Т.29, №3. С.293–301. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301>
8. Елькина М.А., Яцышина С.Б., Рентеева А.Н., Томская Ю.О. Разработка набора реагентов для количественного определения ДНК *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией // Молекулярная диагностика 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М.: Юлис, 2017. Т.1. С.217–218. ISBN 978-5-98407-012-6

REFERENCES

1. Pokrovskiy V.I., Akimkin V.G., Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V., Statsenko V.L., Tutelian

A.V., Feldblyum I.V., Shkarin V.V. National concept for the prevention of healthcare-associated infections. Nizhniy Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2012 (in Russian). ISBN 978-5-9902082-8-5

2. Zakharova Yu.A., Feldblyum I.V. Standard epidemiological determination on a nosocomial strain (ecovar) at a therapeutic-and-prophylactic institution. *Epidemiology and Infectious Diseases* 2008; (6):19–23 (in Russian).

3. Bondarenko A.P., Shmilenko V.A., Trotsenko O.E., Zaitseva T.A. Some aspects of epidemic process of health care-associated infections (literature review). *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii* 2019; (36):92–97 (in Russian).

4. Rudoi N.M., Chubakov T.Ch. Pulmonary tuberculosis in patients with mental diseases and drug addiction. Moscow: Meditsina; 1996 (in Russian). ISBN 5-225-01236-1

5. Eismont N.V. Organization of integrated TB control activities in long hospitals stay (for example, neuropsychiatric boarding Sverdlovsk region): abstract of PhD (Med.) thesis. Moscow; 2002 (in Russian).

6. Zubova E.Yu. Pulmonary tuberculosis in mental hospitals. *Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Universiteta (Tomsk State University Journal)* 2012; 17(1): 256–262 (in Russian).

7. Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Yatsyshina S.B., El'kina M.A., Yudanova T.A. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. *Pulmonologiya* 2019; 29(3):293–301 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301>

8. El'kina M.A., Yatsyshina S.B., Renteeva A.N., Tomskaya Yu.O. Development of a set of reagents for quantitative determination of DNA of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in biological material by polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescence detection. In: *Molecular Diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation*. Vol.1. Moscow: Yulis; 2017:217–218 (in Russian). ISBN 978-5-98407-012-6

Информация об авторах:

Альбина Павловна Бондаренко, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией бактериальных инфекций, Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9197-8519>; e-mail: allalab2203@gmail.com

Влада Александровна Шмыленко, научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций, Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7170-3032>; e-mail: baklabhniem@gmail.com

Ольга Евгеньевна Троценко, д-р мед. наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; e-mail: trotsenko_oe@hniem.ru

Светлана Борисовна Яцышина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, руководитель референс-центра по мониторингу за возбудителями инфекций верхних и нижних дыхательных путей, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4737-941>; e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Павел Викторович Копылов, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Еврейской автономной области, главный государственный санитарный врач по Еврейской автономной области; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3108-1064>; e-mail: zpp@79.rospotrebnadzor.ru

Author information:

Albina P. Bondarenko, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Laboratory of Bacterial Infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9197-8519>; e-mail: allalab2203@gmail.com

Vlada A. Shmylenko, Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7170-3032>; e-mail: baklabhniem@gmail.com

Olga E. Trotsenko, MD, PhD, DSc (Med.), Director of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; e-mail: trotsenko_oe@hniem.ru

Svetlana B. Yatsyshina, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Chief of the Reference Center for Monitoring Infections of Upper and Lower Respiratory Tract, Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4737-941>; e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Pavel V. Kopylov, MD, Chief of the Jewish Autonomous District Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3108-1064>; e-mail: zpp@79.rospotrebnadzor.ru

Юрий Алексеевич Гарбуз, главный врач Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8933-3474>; e-mail: fbuz@27.khv.ru

Yuriy A. Garbuz, MD, Chief Physician of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Khabarovsk Territory of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8933-3474>; e-mail: fbuz@27.khv.ru

Елена Юрьевна Сапега, канд. мед. наук, руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4438-6913>; e-mail: evi.khv@mail.ru

Elena Yu. Sapega, MD, PhD (Med.), Head of Far Eastern Regional Research-Guidance Center on Enterovirus Infections of the Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4438-6913>; e-mail: evi.khv@mail.ru

Елена Анатольевна Базыкина, младший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5695-6752>; e-mail: alyonaf@yandex.ru

Elena A. Bazykina, Junior Staff Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis and AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5695-6752>; e-mail: alyonaf@yandex.ru

*Поступила 31.05.2021
Принята к печати 17.06.2021*

*Received May 31, 2021
Accepted June 17, 2021*

УДК 616.248:616.24-073.173:616-092.6:612.215.1:575.162:575.174.015.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-38-44

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *TRPV1* И *TRPV4* НА РАЗВИТИЕ ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.О.Котова, Д.Е.Наумов, Е.Ю.Афанасьева, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Изменение уровня относительной влажности вдыхаемого воздуха способно приводить к появлению симптомов гиперреактивности дыхательных путей (ГРДП) у больных бронхиальной астмой (БА). В роли внутренних факторов, предрасполагающих к развитию респираторных проявлений в ответ на осмотический триггер, могут выступать аллельные вариации генов *TRPV*, кодирующих осмочувствительные рецепторы. **Цель.** Установить вклад некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *TRPV1* и *TRPV4* в развитие осмотической ГРДП у больных БА. **Материалы и методы.** Обследовано 300 человек с легким и среднетяжелым течением БА. Осмотическую ГРДП определяли с помощью бронхопровокационных проб с ингаляцией дистиллированной воды, гипертонического солевого (4,5% NaCl) раствора и дозированной физической нагрузкой. Генотипированы три ОНП (rs222747, rs224534 и rs8065080) *TRPV1* и два ОНП (rs6606743, rs7971845) *TRPV4*. **Результаты.** Носительство AA генотипа rs6606743 ассоциировано с меньшей вероятностью развития гипоосмотически индуцированного бронхоспазма. Результаты подтверждены в рецессивной (ОШ 0,43 95%ДИ [0,19; 0,94], $p=0,02$) и Log-аддитивной (ОШ 0,62 95%ДИ [0,4; 0,96], $p=0,03$) моделях наследования. Также у пациентов, имеющих AA генотип, наблюдалось менее выраженное снижение всех основных параметров вентилиционной функции легких по сравнению с GG и AG генотипами (для Δ ФЖЕЛ, Δ ПОС, Δ МОС₇₅ – $p<0,01$; для Δ ОФВ₁, Δ ИТ, Δ МОС₅₀ и Δ СОС₂₅₋₇₅ – $p<0,001$). **Заключение.** Для AA генотипа rs6606743 *TRPV4* выявлена протективная связь в отношении формирования гипоосмотической ГРДП.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осморцепция, однонуклеотидный полиморфизм, *TRPV1*, *TRPV4*.

EFFECT OF *TRPV1* AND *TRPV4* GENE POLYMORPHISMS ON THE DEVELOPMENT OF OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH ASTHMA

O.O.Kotova, D.E.Naumov, E.Yu.Afanas'eva, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. A change in the level of relative humidity of the inhaled air can lead to the appearance of symptoms of airway hyperresponsiveness (AHR) in patients with asthma. Allelic variations of the *TRPV* genes encoding osmotic receptors may serve as an internal factor predisposing to the development of respiratory manifestations in response to an osmotic trigger. **Aim.** The aim of the study was to establish the contribution of some single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *TRPV1* and *TRPV4* to the development of osmotic AHR in asthma patients. **Materials and methods.** Three hundred patients with mild and moderate asthma were enrolled in the study. Osmotic AHR was diagnosed using broncho-provocation tests with inhalation of distilled water, hypertonic saline (4.5% NaCl) or by treadmill exercise challenge test. Three SNPs (rs222747, rs224534 и rs8065080) of *TRPV1* and two SNPs (rs6606743, rs7971845) of *TRPV4* were genotyped. **Results.** Carriage of the AA genotype for rs6606743 was associated with a lower probability of developing hypo-

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Котова О.О., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю., Перельман Ю.М. Влияние полиморфизмов генов *TRPV1* и *TRPV4* на развитие осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.38–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-38-44

For citation:

Kotova O.O., Naumov D.E., Afanas'eva E.Yu., Perelman J.M. Effect of *TRPV1* and *TRPV4* genes polymorphisms on the development of airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):38–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-38-44

osmotic-induced bronchospasm. This result was confirmed in recessive (OR 0.43 95% CI [0.19; 0.94], $p=0.02$) and Log-additive (OR 0.62 95% CI [0.4; 0.96], $p=0.03$) inheritance models. Besides, in patients with the AA genotype, a less pronounced decrease in all basic parameters of lung function was observed as compared with GG and AG genotypes (ΔFVC , ΔPEF and ΔFEV_{75} – $p<0.01$; ΔFEV_1 , $\Delta FEV_1/FVC$, ΔFEV_{50} and $\Delta MMEF$ – $p<0.001$). **Conclusion.** A protective effect of the AA genotype for rs6606743 of *TRPV4* was revealed in relation to the formation of hypoosmotic AHR.

Key words: asthma, airway hyperresponsiveness, osmoreception, single nucleotide polymorphism, *TRPV1*, *TRPV4*.

Исследования, проводимые в области изучения гиперреактивности дыхательных путей (ГРДП) у больных бронхиальной астмой (БА) демонстрируют существенный вклад погоднo-климатических условий в развитие данного патологического процесса. Особую роль отводят температуре и уровню относительной влажности воздуха. Изменение данных параметров как в сторону снижения [1, 2], так и в сторону увеличения [3, 4] способно приводить к появлению симптомов астмы, проявлениям ГРДП, ухудшению контроля и обострениям БА. Причины и механизмы, опосредующие патологическое влияние указанных метеорологических факторов, до сих пор недостаточно изучены. Ключевую роль в индукции бронхоконстрикторной реакции играет непосредственное изменение осмотического давления жидкости на поверхности дыхательных путей в ответ на изменение влажности вдыхаемого воздуха. В аспекте изучения молекулярных механизмов, опосредующих влияние климатических факторов, большой интерес представляют каналы с транзиторным рецепторным потенциалом TRP, экспрессирующиеся на различных клетках респираторного тракта и способные выступать в качестве не только термо-, но и осмосенсоров. На данный момент установлено, что рецепторы *TRPV1* чувствительны к повышению, а *TRPV4*, наоборот, к снижению осмотического давления [5]. В литературе описаны взаимосвязи некоторых полиморфизмов генов *TRPV* с респираторными симптомами, как у здоровых лиц, так и у больных обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Например, в исследовании L.A.Smit et al. [6] были установлены ассоциации 6 полиморфизмов гена *TRPV1* с различными видами кашля у взрослых, не страдающих БА. В другом исследовании продемонстрирован вклад однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *TRPV1* и *TRPV4* в изменение функциональной активности соответствующих каналов и развитие астмы у детей [7]. Существуют также работы, описывающие влияние определенных аллельных вариаций *TRPV4* на формирование хронической обструктивной болезни легких [8]. Кроме этого, ученые рассматривают данные каналы в качестве мишеней для терапии респираторной патологии. Например, некоторые блокаторы *TRPV1* изучаются в качестве соединений, способных купировать кашлевые симптомы [9,10], а антагонисты *TRPV4* – для лечения аллергического ринита [11]. Таким образом, совокупность имеющихся данных подтверждает актуальность исследования генов *TRPV* в аспекте изучения механизмов респираторной патологии и, в частности, при развитии осмотического бронхоспазма.

Целью данной работы было установить возможные

ассоциации некоторых аллельных вариантов генов *TRPV1* и *TRPV4* с осмотической ГРДП у больных БА.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования проанализированы данные 300 человек европеоидной расы с легким (36,5%) и среднетяжелым (63,6%) течением БА в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст $37,0\pm 0,63$ лет). Среди обследованных преобладали женщины – 184 человека (61,3%). Работа проведена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике.

С целью оценки осмотической ГРДП были проведены соответствующие 3-минутные бронхопровокационные пробы. В качестве гипоосмотического стимула использовалась проба с ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ), а в роли гиперосмотического провокатора бронхоспазма – ингаляция гипертонического (4,5% NaCl) раствора (ИГР) и дозированная физическая нагрузка (ДФН). Средствами доставки аэрозолей в эксперименте служил ультразвуковой ингалятор Thomex L-2 (Польша). Оценка постнагрузочного бронхоспазма производилась после выполнения пациентом физической нагрузки на беговой дорожке LE 200C в течение 6 минут, при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений. Для интерпретации результатов пациентам проводилась спирометрия на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с определением основных показателей форсированного выдоха до осмотической бронхопровокационной пробы, а также через 1 и 5 минут (при ингаляционных бронхопровокациях) или через 1 и 10 минут (при ДФН). Гиперреактивность дыхательных путей устанавливали при снижении ОФВ1 на 10% и более от исходного. Уровень контроля над астмой определялся с помощью вопросника Asthma Control Test (ACT).

У всех пациентов, включенных в данное исследование, производили забор периферической венозной крови в 5 мл пробирки, содержащие ЭДТА. ДНК выделяли из лейкоцитов с помощью набора «ДНК-Экстрат-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Полученный генетический материал замораживали при -80°C до мо-

мента использования.

Отбор кандидатных полиморфизмов генов *TRPV1* и *TRPV4* осуществляли с помощью базы данных литературных источников PubMed, базы NapMap, включающей информацию о неравновесии по сцеплению отдельных вариаций, а также базы RegulomDB для прогнозирования функциональной значимости. На основании полученной информации определены 5 полиморфизмов, являющихся наиболее перспективными. Для гена *TRPV1* выбрано три миссенс полиморфизма – rs222747 (с.945G>C/Met315Ile), rs224534 (с.1406G>A/Thr469Ile), rs8065080 (с.1753A>G/Ile585Val), для *TRPV4* – rs6606743 (g.109841374G>A, 5'-фланкирующая область) и rs7971845 (с.-31-8070G>C, интрон).

Определение всех генотипов производили методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Амплификационная смесь для всех ОНП включала:

ДНК-матрицу – 100 нг, 1x ПЦР-буфер с SybrGreen I, MgCl₂ – 3 mM, dNTP – 0,2 mM, праймеры – по 0,2 мкМ прямого и обратного, Hot Start Taq-полимеразу, ингибированную антителами – 1 ЕД, воду – до 12,5 мкл. Реакцию ПЦР проводили на аппарате ДТ-96 («ДНК-технология», Россия) в режиме: 1 цикл – предварительная денатурация 95°C/2,5 мин; 35 циклов – денатурация 95°C/20 сек, отжиг 62°C/30 сек, элонгация 72°C/30 сек; 1 цикл – финальная элонгация – 72°C/5 мин. Температура отжига для ОНП rs6606743 и rs7971845 была отличной от других и составляла 60°C и 64°C, соответственно. Для установления генотипов данных полиморфизмов следующим этапом проводили обработку амплификата рестриктазами, а затем, после электрофореза в 4% полиакриламидном геле и окрашивания бромистым этидием, продукты рестрикции визуализировали на трансиллюминаторе. Протоколы рестрикции представлены в таблице.

Таблица

Протоколы рестрикции амплификатов для установления генотипов некоторых ОНП генов *TRPV*

ОНП	Продукт амплификации, п.н.	Программа рестрикции	Фрагменты рестрикции в зависимости от генотипа
rs222747 (Met315Ile)	105	5 ЕД <i>Bse8I</i> , при 60°C в течение 16 часов	CC – 37 и 68 п.н.; CG – 37, 68 и 105 п.н.; GG – 105 п.н.
rs224534 (Thr469Ile)	121	5 ЕД <i>MfeI</i> , при 37°C в течение 16 часов	AA – 23 и 98 п.н.; AG – 23, 98 и 121 п.н. GG – 121 п.н.
rs8065080 (Ile585Val)	113	5 ЕД <i>Bse8I</i> , при 60°C в течение 16 часов	AA – 23 и 90 п.н.; AG – 23, 90 и 113 п.н.; GG – 113 п.н.
rs6606743 (g.109841374G>A)	114	10 ЕД <i>TaqI</i> , при 37°C в течение 16 часов	AA – 114 п.н.; AG – 24, 90 и 114 п.н.; GG – 24 и 90 п.н.
rs7971845 (с.-31-8070G>C)	104	10 ЕД <i>HinfI</i> , при 37°C в течение 16 часов	CC – 24 и 80 п.н.; CG – 24, 80 и 104 п.н.; GG – 104 п.н.

Статистические расчеты производили в программном обеспечении Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 2011). При описании данных использовали показатель Me (Q1; Q2) – медиана, нижний (25%) и верхний (75%) квартили. Сравнительный анализ качественных признаков осуществляли с применением критерия χ^2 Пирсона, при малых выборках – критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера. В качестве метода сравнения непараметрической статистики использовали тест Манна-Уитни, при множественных сравнениях – ранговый дисперсионный анализ. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование, проба с ИДВ была успешно выполнена у 298 человек (ГРДП на ИДВ обнаружена у 100 (33,6%) больных), проба с ИГР – у 141 человека (ГРДП на ИГР обнаружена у 42 (29,8%) больных), проба с ДФН – у 112 человек (ГРДП на ДФН обнаружена у 22 (19,6%) больных).

БА средней степени тяжести встречалась у 63,6% обследованных пациентов. Обнаружено, что лица с ГРДП на осмотические стимулы чаще имели более тяжелое течение БА по сравнению с больными без гиперреактивности ($p < 0,001$ для каждого). В отношении ДФН данная тенденция была статистически незначимой ($p = 0,16$).

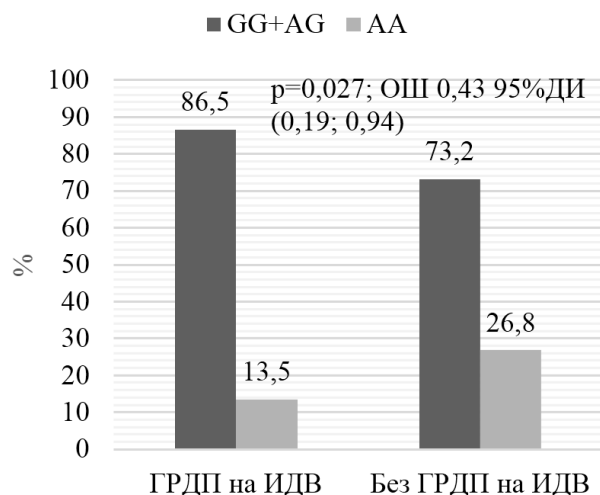


Рис. 1. Распределение частот генотипов ОНП rs6606743 *TRPV4* среди больных БА в зависимости от наличия или отсутствия ГРДП на ИДВ в рецессивной модели наследования.

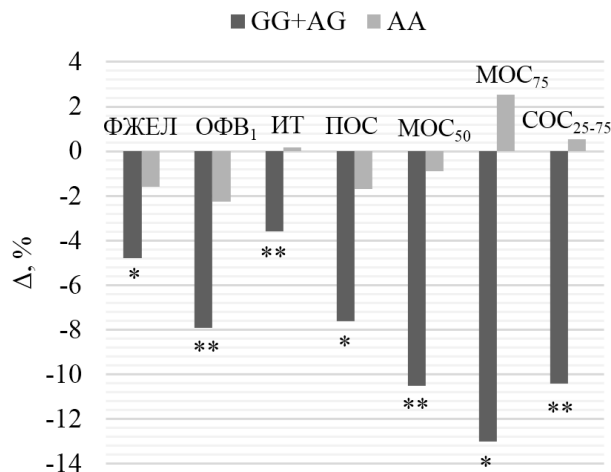


Рис. 2. Изменение показателей вентиляционной функции легких (Δ) в ответ на пробу с ИДВ в зависимости от генотипа rs6606743 *TRPV4*. Примечание: * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$.

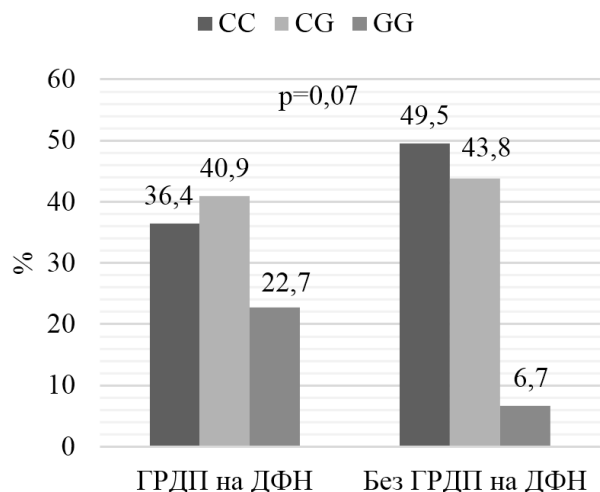


Рис. 3. Распределение частот генотипов ОНП rs222747 *TRPV1* среди больных БА в зависимости от наличия или отсутствия ГРДП на ДФН в кодоминантной модели наследования.

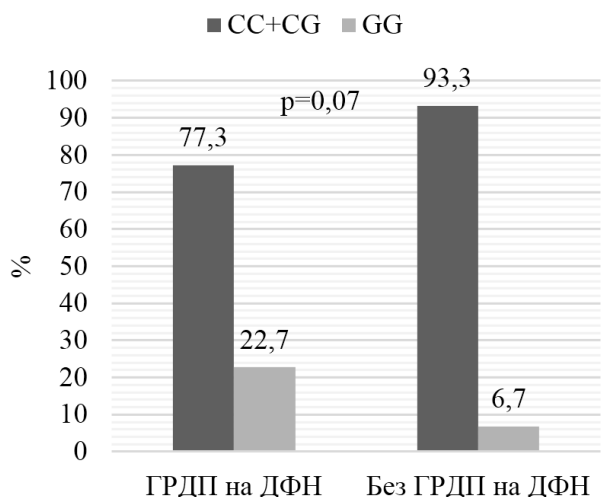


Рис. 4. Распределение частот генотипов ОНП rs222747 *TRPV1* среди больных БА в зависимости от наличия или отсутствия ГРДП на ДФН в рецессивной модели наследования.

Среднее количество баллов АСТ в группах с ГРДП на ИГР и ДФН было достоверно ниже, чем у пациентов без ГРДП: 17,0 (13,0; 20,0) против 20,0 (14,0; 23,0), $p<0,05$ и 15,5 (13,0; 20,0) против 19,0 (14,0; 23,0), $p=0,01$, соответственно. Несмотря на отсутствие статистически значимой взаимосвязи факта наличия или отсутствия ГРДП в ответ на ИДВ с уровнем контроля БА, было обнаружено, что у пациентов с неконтролируемым течением заболевания отмечалось более выраженное снижение ОФВ₁ после ИДВ (среднее Δ ОФВ₁ -6,9 (-13,7; -1,95)%) в отличие от пациентов с контролируемой (среднее Δ ОФВ₁ -2,9 (-6,9; 0,9)%) и частично контролируемой БА (среднее Δ ОФВ₁ -4,6 (-11,0; 1,0)%), $p=0,03$.

По результатам генотипирования пациентов, включенных в исследование, для *TRPV1* установлены ал-

ельные варианты у 168 человек, для *TRPV4* – у 186. Полученные частоты генотипов каждого ОНП находились в равновесии Харди-Вайнберга.

В результате данного исследования была подтверждена ранее установленная взаимосвязь полиморфизма rs6606743 гена *TRPV4* с ГРДП на ИДВ [12]. Среди генотипированных по данному полиморфизму – 186 человек, положительная бронхопровокационная проба с ИДВ наблюдалась у 39,8% обследованных (74 пациента). Носительство мутантного аллеля А в гомозиготном состоянии снижало вероятность возникновения гипосмотической гиперреактивности. Ассоциация подтверждена в рецессивной (рис. 1) и в Log-аддитивной моделях наследования: ОШ 0,43 95%ДИ (0,19; 0,94), $p=0,027$ и ОШ 0,62 95%ДИ (0,4; 0,96), $p=0,03$, соответственно. В кодоминантной мо-

дели наследования значимость ассоциации $p=0,053$. Пациенты с генотипом AA чаще встречались в группе больных БА без ГРДП в ответ на ИДВ (26,8% против 13,5%) и отличались менее выраженным снижением всех показателей вентиляционной функции легких по сравнению с носителями генотипов GG и AG (рис. 2).

Лишь один ОНП продемонстрировал возможную взаимосвязь с гиперосмотическим стимулом. Было установлено, что миссенс-полиморфизм rs222747 гена *TRPV1* генотип GG может быть ассоциирован с бронхоспазмом в ответ на ДФН. Уровень значимости для данной ассоциации составил $p=0,07$ в кодоминантной (рис. 3) и рецессивной (рис. 4) моделях наследования.

Результаты исследования подтверждают влияние осмотической ГРДП на течение БА. Бронхоконстрикторная реакция на осмотические стимулы ассоциируется как с потерей контроля, так и с более тяжелым течением БА. В рамках изучения генетических предикторов развития осмотической ГРДП была обнаружена взаимосвязь с некоторыми генетическими полиморфизмами *TRPV*. Наиболее существенные результаты продемонстрированы для ОНП *TRPV4*, который оказывал эффект на исход бронхопровокационной пробы с ИДВ. Для AA генотипа rs6606743 *TRPV4* установлены протективные свойства в отношении вероятности возникновения гипоосмотической ГРДП у больных БА. Полученные данные совпадают с ожидаемыми результатами и подтверждают важную роль *TRPV4* в рецепции пониженного осмотического давления.

Причиной, по которой ни один из аллельных вариантов исследованных генов не был достоверно ассоциирован с ГРДП на гиперосмотические стимулы,

может быть ограниченная выборка полиморфизмов, в особенности, для гена рецепторов гиперосмолярности *TRPV1*. Тем не менее, полученные данные не исключают возможность влияния полиморфизмов генов *TRPV1* и *TRPV4* на формирование бронхоспастической реакции в ответ на изменение осмотического давления на поверхности дыхательных путей. В дальнейших исследованиях спектр изучаемых ОНП и размеры выборки обследованных лиц должны быть увеличены. С учетом найденных закономерностей, дальнейшее определение возможных генетических предикторов осмотической ГРДП представляет большой интерес и является перспективным в отношении разработки новых подходов к диагностике и таргетной терапии данного явления.

Заключение

Для AA генотипа rs6606743 *TRPV4* выявлена протективная связь в отношении формирования гипоосмотической гиперреактивности дыхательных путей.

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. Pan R., Gao J., Wang X., Bai L., Wei Q., Yi W., Xu Z., Duan J., Cheng Q., Zhang Y., Su H. Impacts of exposure to humidex on the risk of childhood asthma hospitalizations in Hefei, China: Effect modification by gender and age // *Sci. Total Environ.* 2019. Vol.691. P.296–305. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.026
2. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis // *Sci. Rep.* 2018. Vol.8, №1. Article number: 10131. doi: 10.1038/s41598-018-28466-y
3. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Влияние влажности окружающей среды на клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020. Вып.76. С.19–26. doi: 10.36604/1998-5029-2020-76-19-26
4. Kadhim Yousif M., Al Muhyi A.A. Impact of weather conditions on childhood admission for wheezy chest and bronchial asthma // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2019. Vol.33. Article number: 89. doi:10.34171/mjiri.33.89
5. Moore C., Liedtke W.B. Osmomechanical-sensitive TRPV channels in mammals // *Neurobiology of TRP Channels* / edited by Emir T.L.R. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2017. P.85–94. doi: 10.4324/9781315152837-5
6. Smit L. A., Kogevinas M., Antó J. M., Bouzigon E., González J. R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A. E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M. A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults // *Respir. Res.* 2012. Vol.13, №1. Article number: 26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26
7. Cantero-Recasens G., Gonzalez J. R., Fandos C., Duran-Tauleria E., Smit L. A., Kauffmann F., Antó J. M., Valverde M. A. Loss of function of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) genetic variant is associated with lower risk of active childhood asthma // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol.285, №36. P.27532–27535. doi:10.1074/jbc.C110.159491
8. Zhu G., ICGN Investigators, Gulsvik A., Bakke P., Ghatta, S., Anderson W., Lomas D. A., Silverman E. K., Pillai S. G. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease // *Hum. Mol. Genet.* 2009. Vol.18, №11. P.2053–2062. doi:10.1093/hmg/ddp111

9. Zhang L., Sun T., Liu L., Wang L. The research of the possible mechanism and the treatment for capsaicin-induced cough // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol.49. P.1–9. doi:10.1016/j.pupt.2017.12.008
10. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H., Holt K., Round P., McGarvey L., Ford J., Smith J.A. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol.196, №10. P.1255–1263. doi:10.1164/rccm.201704-0769OC
11. Lee K., Byun J., Kim B., Yeon J., Tai J., Lee S.H., Kim T.H. TRPV4-mediated epithelial junction disruption in allergic rhinitis triggered by house dust mites // *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2021. Vol.35, №4. P.432–440. doi:10.1177/1945892420964169
12. Наумов Д.Е., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Влияние полиморфизмов гена TRPV4 на формирование осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Доклады Академии наук. 2016. Т.469, №2. С.252–255. doi: 10.7868/S0869565216200275

REFERENCES

1. Pan R., Gao J., Wang X., Bai L., Wei Q., Yi W., Xu Z., Duan J., Cheng Q., Zhang Y., Su H. Impacts of exposure to humidex on the risk of childhood asthma hospitalizations in Hefei, China: Effect modification by gender and age. *Sci. Total Environ.* 2019; 691:296–305. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.026
2. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):10131. doi: 10.1038/s41598-018-28466-y
3. Afanaseva E.Yu., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Influence of environmental humidity on clinical and functional features of the course of asthma. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):19–26 (in Russian). doi:10.36604/1998-5029-2020-76-19-26
4. Kadhim Yousif M., Al Muhyi A.A. Impact of weather conditions on childhood admission for wheezy chest and bronchial asthma. *Med. J. Islam. Repub. Iran* 2019; 33:89. doi:10.34171/mjiri.33.89
5. Moore C., Liedtke W.B. Osmomechanical-sensitive TRPV channels in mammals. In: Emir T.L.R., editor. *Neurobiology of TRP Channels*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2017:85–94. doi: 10.4324/9781315152837-5
6. Smit L. A., Kogevinas M., Antó J. M., Bouzigon E., González J. R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A. E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M. A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir. Res.* 2012; 13(1):26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26
7. Cantero-Recasens G., Gonzalez J. R., Fandos C., Duran-Tauleria E., Smit L. A., Kauffmann F., Antó J. M., Valverde M. A. Loss of function of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) genetic variant is associated with lower risk of active childhood asthma. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(36):27532–27535. doi:10.1074/jbc.C110.159491
8. Zhu G., ICGN Investigators, Gulsvik A., Bakke P., Ghatta, S., Anderson W., Lomas D. A., Silverman E. K., Pillai S. G. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(11):2053–2062. doi:10.1093/hmg/ddp111
9. Zhang L., Sun T., Liu L., Wang L. The research of the possible mechanism and the treatment for capsaicin-induced cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 49:1–9. doi:10.1016/j.pupt.2017.12.008
10. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H., Holt K., Round P., McGarvey L., Ford J., Smith J.A. XEN-D0501, a Novel Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonist, Does Not Reduce Cough in Patients with Refractory Cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(10):1255–1263. doi:10.1164/rccm.201704-0769OC
11. Lee K., Byun J., Kim B., Yeon J., Tai J., Lee S.H., Kim T.H. TRPV4-mediated epithelial junction disruption in allergic rhinitis triggered by house dust mites. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2021; 35(4):432–440. doi: 10.1177/1945892420964169
12. Наумов Д.Е., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Influence of TRPV4 gene polymorphisms on the development of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Doklady Biochemistry and Biophysics* 2016; 469(2):252–255 (in Russian). doi: 10.7868/S0869565216200275

Информация об авторах:

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

Author information:

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

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

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

Евгения Юрьевна Афанасьева, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Evgeniya Yu. Afanas'eva, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

*Поступила 27.07.2021
Принята к печати 10.08.2021*

*Received July 27, 2021
Accepted August 10, 2021*

УДК 616.248-002.193:616.2-001.19]616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-45-54

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Бронхоспастическая реакция на холодный воздух у больных бронхиальной астмой (БА), приводящая к ухудшению контроля болезни – одна из серьезных проблем северных стран мира. **Цель.** Оценить сезонную динамику реакции дыхательных путей ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}}$) на холодную бронхопровокацию у больных БА с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП). **Материалы и методы.** Из 513 больных БА, прошедших первичное бронхопровокационное тестирование, в ретроспективном анализе приняли участие 273 пациентов (140 женщин; 133 мужчины) с выявленной ХГДП. Дизайн включал объективизацию клинических данных по вопросу Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), скрининг-анкете по выявлению клинических симптомов реагирования на низкую температуру воздуха в повседневной жизни; оценку базовой функции внешнего дыхания; бронхопровокационную пробу 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). **Результаты.** На момент тестирования средний возраст больных был $34,8 \pm 0,87$ лет, ОФВ_1 $88,5 \pm 1,3\%$ долж., $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ $70,9 \pm 0,7\%$; АСТ 16 (12; 19) баллов. В среднем по группе $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}}$ составил $-19,2 \pm 0,6\%$. Частота выявления ХГДП в зимний сезон года составляла 22%, весенний – 34%, летний – 22%, осенний – 24% ($p > 0,05$). Минимальные изменения ОФВ_1 на пробу ИГХВ зарегистрированы в мае-июне (среднее значение $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}}$ $-16,2 \pm 1,3$ и $-14,5 \pm 1,6\%$, соответственно) и были достоверно меньше в сравнении с февралём ($-21,9 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$) и апрелем ($-23,0 \pm 2,36\%$, $p < 0,01$). Найдена корреляционная связь между среднемесячными значениями метеопараметров и ХГДП, а также значением АСТ в баллах и $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{XB}}$ ($r=0,16$; $p=0,018$). **Заключение.** Сезонные изменения силы действия метеорологических факторов влекут за собой изменение в реакции дыхательных путей на холодную бронхопровокацию, а также способствуют потере контроля над астмой. Максимальные значения ХГДП приходится на февраль-апрель, август, ноябрь. Полученные данные отражают наличие сложного взаимодействия физических факторов окружающей среды в индукции сезонных флюктуаций ХГДП, что требует поиска конкретных механизмов формирования измененной бронхиальной реактивности, связанных с характеристиками молекулярной рецепции низких температур и влажности в дыхательных путях человека.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодная гиперреактивность дыхательных путей, сезоны года, метеофакторы, функция внешнего дыхания, контроль над астмой.

SEASONAL DYNAMICS OF COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH ASTHMA

A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. Cold air-induced bronchoconstriction in patients with asthma, leading to a breakdown in disease control, is one of the most serious problems in the northern countries of the world. **Aim.** To assess the seasonal dynamics of the airway response ($\Delta\text{FEV}_{1\text{CA}}$) to cold bronchoprovocation in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR). **Materials and methods.** Out of 513 asthma patients who underwent primary bronchoprovocation testing, 273 patients (140 women; 133 men) with diagnosed CAHR took part in the retrospective analysis. The design included

Контактная информация

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: prih-anya@ya.ru

Correspondence should be addressed to

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: prih-anya@ya.ru

Для цитирования:

Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Сезонная динамика холодной гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С. 45–54. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-45-54

For citation:

Prikhodko A.G., Perelman J.M. Seasonal dynamics of cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):45–54 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-45-54

objectification of clinical data using the Asthma Control Test questionnaire (ACT, Quality Metric Inc., 2002), a screening questionnaire for identifying clinical symptoms of response to low ambient temperature in everyday life; assessment of the lung function; bronchoprovocation test of 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA). **Results.** At the time of testing, the average age of patients was 34.8 ± 0.87 years, FEV_1 $88.5 \pm 1.3\%$ of predicted, FEV_1/VC $70.9 \pm 0.7\%$; ACT 16 (12; 19) points. On average in the group, $\Delta\text{FEV}_{1\text{CA}}$ was $-19.2 \pm 0.6\%$. The frequency of CAHR detection in the winter was 22%, spring – 34%, summer – 22%, autumn – 24% ($p > 0.05$). The minimum changes in FEV_1 in response to IHCA were recorded in May-June (mean value $\Delta\text{FEV}_{1\text{CA}}$ -16.2 ± 1.3 and $-14.5 \pm 1.6\%$, respectively) and were significantly less in comparison with February ($-21.9 \pm 2.3\%$, $p < 0.05$) and April ($-23.0 \pm 2.36\%$, $p < 0.01$). A correlation has been found between the monthly mean values of meteorological parameters and CAHR, as well as the value of ACT in points and ΔFEV_1 ($r = 0.16$; $p = 0.018$). **Conclusion.** Seasonal changes in the strength of the action of meteorological factors produce a change in the response of the airways to cold bronchoprovocation, and contribute to the loss of asthma control. The maximum values of CAHR fall on February-April, August, November. The data obtained reflect the presence of a complex interaction of physical environmental factors in the induction of seasonal fluctuations of CAHR, which requires a search for specific mechanisms for the formation of altered airway reactivity associated with the characteristics of molecular re-ception of low temperatures and humidity in the human airways.

Key words: asthma, cold airway hyperresponsiveness, seasons, meteorological factors, lung function, asthma control.

Резко континентальный климат – одна из климатических черт Северного полушария. На территории России он захватывает области Восточной и Центральной Сибири, западную часть Дальнего Востока, к которой относится Амурская область. Этот регион получает меньше тепла, чем следовало бы по географическому положению. В северной части присутствует многолетняя и прерывистая мерзлота, в центральной – прерывистая и островная мерзлота. Причины заключаются в холодных восточных морях, забирающих летом много тепла, и во влиянии Азиатского материка с его суровыми зимами. Движение холодного и сухого воздуха с континента обуславливает в области суровую и малоснежную зиму с температурами ниже 30°C . В январе изотермы с самыми низкими показателями приходятся на горные районы. На севере области средняя январская температура может понижается до -40°C , а в межгорных впадинах до -50°C [1].

В этом регионе, как и в других, с таким же резко континентальным климатом, физические факторы окружающей среды воздействуют на человека, негативно влияя на его здоровье. Основной мишенью служат дыхательные пути, которые в первую очередь реагируют на холод, подвергаясь структурной перестройке [2]. Как показали ранее проведенные исследования, холодный воздух может вызывать нарушения двигательной активности мерцательного эпителия дыхательных путей, процессов перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран [3].

По клиническим данным, 10-50% здоровых людей испытывают различные респираторные симптомы при контакте с низкотемпературным воздухом [4–6]. Например, в широкомасштабных поперечных национальных исследованиях (FINRISK) в Финляндии с участием 17040 респондентов показано, что до 35% мужчин и 46% женщин имеют респираторные и сердечные симптомы при наступлении холодного времени года [7, 8]. Действие низкой температуры воздуха может сопровождаться чрезмерной спастической реакцией бронхов (бронхоконстрикцией), которая опреде-

ляется как холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП). Последняя проявляется возникновением при дыхании холодным воздухом разных клинических симптомов, например, одышки, удушья, затруднения дыхания, стеснения в грудной клетке, кашля и т.д. [9].

Гиперреактивность дыхательных путей – чрезвычайно распространённый патологический феномен. До 10% здоровых лиц имеет генетическую предрасположенность к развитию ХГДП. Она является обязательным признаком бронхиальной астмы (БА), а также частым спутником других заболеваний лёгких. Среди больных с хроническими заболеваниями органов дыхания частота выявления ХГДП достигает 40-75% при хроническом бронхите и ХОБЛ и до 87% при БА [5, 9–13].

Восприятие человеком холода в сочетании с измененной влажностью окружающей среды отличается многообразием и сезонной флюктуацией [14-16]. Многолетнее наблюдение за больными хроническими болезнями органов дыхания, а также анализ мировой литературы показали не только большую распространённость респираторных симптомов при воздействии холода, либо повышенной влажности воздуха, но и различия в клинических проявлениях, характере реагирования и аттенуации признака [4, 6, 9].

Цель настоящей работы заключалась в изучении сезонной динамики реакции дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию у больных БА с ХГДП.

Материалы и методы исследования

Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер. В исследовании приняли участие больные в возрасте 18-65 лет, обоих полов, с документально подтверждённым клиническим диагнозом персистирующей БА, отсутствием острых респираторных заболеваний и обострения БА в течение предшествующих 4 недель, объёмом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1) на момент тестирования более 70% должной величины, отсутствием любой фоновой патологии, которая могла повлиять на проведение

бронхопровокационной пробы. Особое внимание перед исследованием уделялось лицам с вегето-сосудистыми реакциями на саму бронхопровокацию, либо на многократное форсирование дыхания, патологией сердечно-сосудистой системы, например ИБС, у которых глубокая ингаляция холодного воздуха могла спровоцировать кратковременный приступ стенокардии, а также больным с холодовой аллергией.

Дизайн работы включал в себя объективизацию клинических данных по вопроснику Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002), анализ скрининг-анкеты по выявлению клинических симптомов реагирования на низкую температуру воздуха в повседневной жизни, оценку базовой функции внешнего дыхания, оценку параметров бронхиальной проходимости после выполнения острой бронхопровокационной пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ).

При анкетировании особое внимание уделялось ответам на вопросы по большому спектру респираторных симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей, реакции тела при прямом действии холода в зимний период года. При подозрении на холодовую аллергию проводилась холодовая экспозиционная проба (Дункан-тест в модификации В.И.Пыцкого, 1991; А.В.Караулова, 2002) путём 6-минутной аппликации кубика льда ($1,5 \times 1,5 \times 1,0$ см) на область предплечья. Проба считалась положительной, когда через 15 мин в месте контакта со льдом или вокруг появлялась волдырная сыпь, отёк кожи. Такие лица исключались из исследования.

Спирометрия выполнялась на аппаратах Flowscreen (Erich Jaeger, Германия); Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с оценкой параметров кривой поток-объем форсированного выдоха (ОФВ_{1} , СОС_{25-75}) по стандартной методике [17, 18] и дальнейшим проведением пробы с β_2 -агонистом короткого действия для выявления обратимого компонента обструкции ($\Delta\text{ОФВ}_{1\beta}$).

Инструментальное тестирование холодовой реактивности дыхательных путей проводилось путём сравнения параметров бронхиальной проходимости до и после 3-минутной изокапнической ($5\% \text{CO}_2$) гипервентиляции холодным (-20°C); воздухом (ИГХВ), на уровне 60% должной максимальной вентиляции лёгких при помощи установки для охлаждения воздуха, присоединённой к комплексной системе для кардиореспираторных исследований (Erich Jaeger, Германия). Спирометрический контроль осуществлялся перед началом провокации, на 1 и 5-й минутах восстановительного периода [9]. Критериями прекращения пробы являлось появление удушья или отчётливого затруднения дыхания, сильного приступообразного кашля, выраженной вегетативной реакции (головная боль, головокружение и т.д.), аллергическая реакция на ингаляцию холодного воздуха (быстрое покраснение

кожи лица, чувство распирания и жжение, зуд и т.д.). Проба считалась положительной, если сразу после ингаляции холодного воздуха ОФВ_{1} уменьшался более, чем на 10% от исходной величины или через 5 минут после ингаляции – более, чем на 15% . Дополнительными критериями служило уменьшение ФЖЕЛ, ПОС, МОС_{50} и МОС_{75} в соответствии с ранее разработанными количественными критериями [9].

Для того, чтобы исключить влияние циркадных ритмов, все исследования проводились в первую половину дня, в соответствии с существующими международными протоколами. В день проведения бронхопровокационной пробы в промежутке 1,5-2 часов ограничивался приём горячей пищи и напитков, запрещалась физическая нагрузка, контакт с холодом, аэрополлюгантами, проведение любых ингаляций, изменение местонахождения. Перед тестированием больных просили воздерживаться от приёма бронхолитических препаратов, комбинированных ингаляционных противовоспалительных средств (ИГКС/ДДБА), как минимум за 6-24 часов до предполагаемого тестирования [19, 20].

По окончании теста пациент оставался под наблюдением врача не менее 2-4 часов и мог покинуть лабораторию только в случае, если показатели бронхиальной проходимости улучшились спонтанно или после ингаляции бронхолитика либо ИГКС до значений $\text{ОФВ}_{1} > 90\%$ от базового, а также получения соответствующих рекомендаций в случае появления рецидива бронхоспазма в последующие 24 часа после тестирования.

Все исследования больным выполнялись в условиях лаборатории функциональной диагностики под длительным контролем медицинского персонала. Обследование проводилось на добровольной основе. На момент тестирования больной получал полную информацию о характере и цели проводимого обследования, связанном с ним риске и возможных осложнениях, полученные им сведения оформлялись в форме протокола информированного согласия.

Выполненная работа проводилась с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта) и одобрения локального Комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [21] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от

нормального, применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me[Q1; Q3]$). Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырёхпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону (r). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 513 больных, прошедших первичное бронхопровокационное тестирование в дальнейшем анализе приняли участие 273 больных БА (140 женщин; 133 мужчин, $p > 0,05$) с выявленной ХГДП по данным пробы ИГХВ. Средний возраст $34,8 \pm 0,87$ лет, рост $168,0 \pm 1,1$ см; $ОФВ_1$ $88,5 \pm 1,3\%$ долж., $ОФВ_1/ЖЕЛ$ $70,9 \pm 0,7\%$; $\Delta ОФВ_{1XB}$ $12,1$ (6,0; 24,5)%; АСТ 16 (12; 19) баллов. По результатам анкетного опроса самым специфичным клиническим признаком для большинства больных яв-

лялось удушье и/или затруднение дыхания при вдыхании холодного воздуха (70%), испытываемое в повседневной жизни. Поскольку первичное обследование проводилось в разные сезоны года, некоторым пациентам было трудно вспомнить, при каких значениях температуры начинали проявляться первые симптомы в повседневной жизни при контакте с окружающим холодом, каковы условия их появления, акцентировалось внимание только на тяжёлых клинических проявлениях, например удушье, дыхательном дискомфорте, появлении дистанционных хрипов.

После пробы ИГХВ наблюдалось значимое падение $ОФВ_1$, с разбросом значений у 58% больных от -15,0 до -63,0% (рис. 1). В среднем по группе $\Delta ОФВ_{1XB}$ составило $-19,2 \pm 0,6\%$, $\Delta МОС_{50XB}$ $-29,4 \pm 1,1\%$, $\Delta МОС_{75XB}$ $-25,1 \pm 1,5\%$, $\Delta СОС_{25-75XB}$ $-29,2 \pm 1,1\%$. Следует подчеркнуть, что по завершению тестирования ингаляция аэрозоля β_2 -агониста короткого действия не у всех больных купировала явления бронхоспазма, около 5% пациентов не реагировали на введение короткодействующего бронхолитика, у 3% больных клинические симптомы продолжали нарастать с дальнейшим падением показателей бронхиальной проходимости, что требовало дополнительного введения кортикостероидных препаратов.

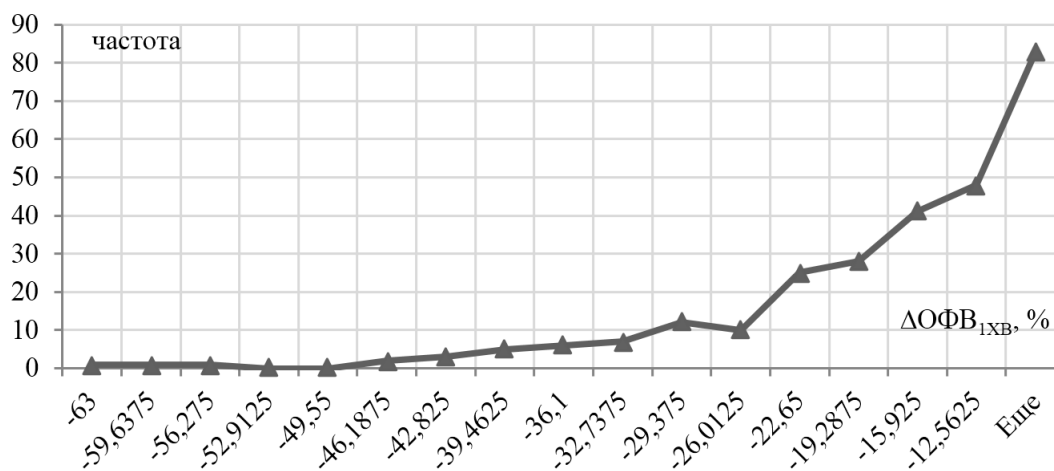


Рис. 1. Частота встречаемости (в абсолютных числах) значений $\Delta ОФВ_{1XB}$ (%) в ответ на пробу ИГХВ.

Мы распределили больных по времени года, когда проводилось тестирование и сопоставили с выраженностью полученной реакции дыхательных путей на бронхопровокационный стимул (рис. 2). Оказалось, что обращаемость за медицинской помощью не зависела от сезона года и составляла в зимний период 22%, весной – 34%, летом – 22%, осенью – 24%. При оценке динамики бронхоконстрикторной реакции в ответ на ИГХВ статистически значимые различия $\Delta ОФВ_{1XB}$ были обнаружены в мае ($-16,2 \pm 1,3\%$) и июне ($-14,5 \pm 1,6\%$), когда данная реакция была достоверно менее выраженной в сравнении с февралём ($-21,9 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$) и апрелем ($-23,0 \pm 2,36\%$, $p < 0,01$). Более наглядно это видно при сравнении размаха

между минимальными и максимальными значениями бронхоспастической реакции на холодую бронхопровокацию (рис. 2).

Отчётливое сезонное усиление реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ происходило в ноябре, феврале и апреле (рис. 2), очевидно связанное с закономерными стабильными изменениями физических факторов окружающей среды в околгодичном цикле. Нами была сопоставлена и проанализирована зависимость годового хода температуры, влажности атмосферного воздуха и реактивности дыхательных путей на пробу ИГХВ (рис. 3). Реактивность бронхов снижалась, когда среднемесячные температуры окружающего воздуха достигали $+14 - +21^\circ\text{C}$, относитель-

ной влажности 57-70% и находились в зоне комфорта для больных. Увеличение влажности и температуры

способствовало усилению реакции на холодный воздух.

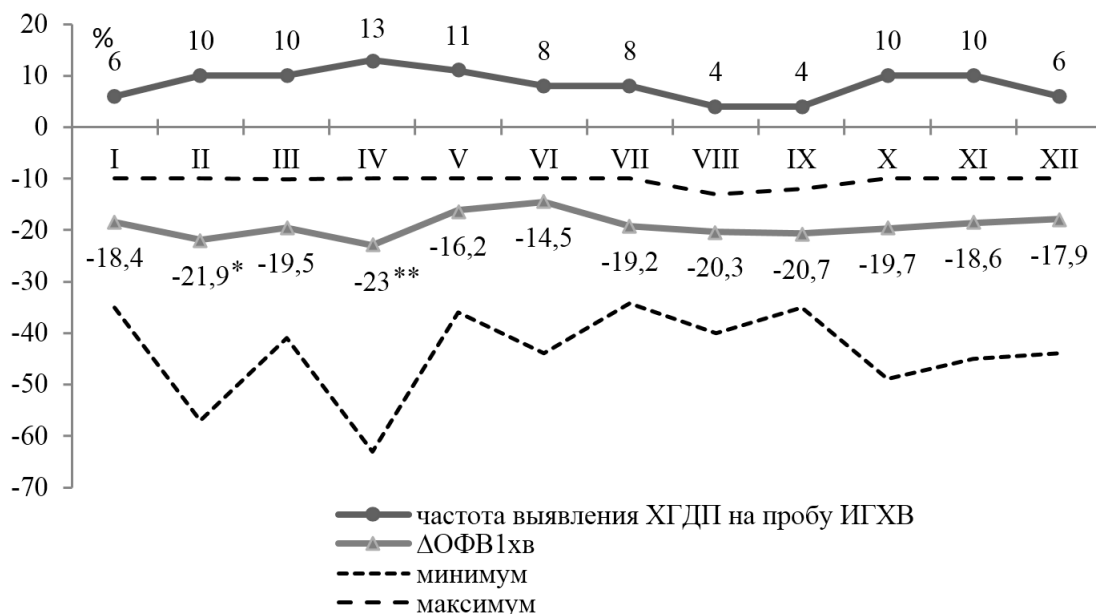


Рис. 2. Зависимость между ХГДП ($\Delta\text{ОФВ}_{1XB}$, %) и частотой её выявления (в % от числа больных в группе) на пробу ИГХВ в течение года.

Август в Амурской области характеризуется преобладанием душно-влажной погоды, сочетанием ещё достаточно высокой температуры (более 20°C) и максимальной влажности атмосферного воздуха (80%). Подобное сочетание приводит к напряжению гомеостатических механизмов с изменением функциональных характеристик рецепторного аппарата и последующим увеличением ответной реакции дыхательных путей на различные неспецифические раздражители. Адаптационные возможности организма в конце лета и начале осени находятся на низком уровне, что усиливает у больных чувствительность к метеорологическим воздействиям [14, 15]. Самые низкие значения контроля астмы по вопроснику АСТ у обследованных больных были получены именно в июле-августе (рис. 4), а затем приходились на ноябрь, когда температура окружающего воздуха принимала устойчивые отрицательные значения, и февраль. При этом практически во все сезоны года у большей части больных (77%) зарегистрирован низкий контроль над астмой, который составлял менее 19 баллов АСТ. В общей группе больных была найдена тесная корреляционная связь между значениями АСТ и $\Delta\text{ОФВ}_{1XB}$, которая показала, что реактивность увеличивается у лиц с плохим контролем заболевания ($r=0,16$; $p=0,018$).

Ранее нами показано, что ответ гладкой мускулатуры дыхательных путей на ингаляцию ацетилхолина хлорида у больных хроническим бронхитом в годичной динамике имеет бифазный характер, соответствующий динамике среднемесячных значений относительной влажности и скорости движения воздуха [15]. Наиболее чёткие сезонные сдвиги реактивности дыхательных путей найдены при изучении

величины бронхиального сопротивления (ΔRo). Первый пик значений ΔRo зарегистрирован в августе-сентябре, второй – в декабре и феврале [15]. В настоящем исследовании один пик ХГДП отмечен также в августе, второй пик, связанный с изменением величины $\Delta\text{ОФВ}_{1XB}$, был несколько смещён по времени и приходился на февраль-апрель.

В поиске взаимосвязей между метеофакторами и реактивностью дыхательных путей на холодный воздух, мы обратили внимание на исследования T.Najju et al. [6], в которых была предпринята попытка ранжировать пороговые значения отрицательных температур воздуха. Они показали, что у здоровых респондентов респираторные симптомы начинали выявляться только при определённых температурах атмосферного воздуха. Так, продукция слизи из дыхательных путей обычно появлялась при температуре -7°C, при -18°C или ниже появлялись кашель, хрипы и одышка [6]. Кроме того, на восприятие и субъективную оценку человеком холода накладывается потенциальное влияние скорости и направления ветра, относительной влажности окружающего воздуха. Так, при температуре воздуха -5°C и скорости ветра 5 м/с у тепло одетого человека происходит охлаждение кожи лица до 10°C [22]. Охлаждение лица окружающим воздухом в промежутке температур от -5 до -20°C в сочетании с ветром вызывает немедленное снижение ОФВ_1 на 3-10% как у здоровых людей, так и у больных астмой и ХОБЛ [11, 15, 22-24]. Это наглядно видно при сопоставлении полученных нами данных реактивности дыхательных путей со среднемесячными изменениями скорости ветра и его направления (рис. 5). Преобладающими направлениями ветра с января по апрель включительно

являются северное и северо-западное. Скорее всего, эти два фактора и приводили к усилению реакции дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию с февраля по апрель. Похожую картину между усреднённой скоростью ветра и реактивностью дыхательных путей на ИГХВ мы наблюдали с августа по ноябрь, но

в августе очень важным метеопараметром выступала высокая влажность атмосферного воздуха, способная провоцировать усиление реакции на холодный воздух. Найдена обратная корреляционная зависимость между среднемесячными значениями влажности (ϕ) и скорости ветра (V) ($r=-0,78$; $p<0,01$) (табл.).

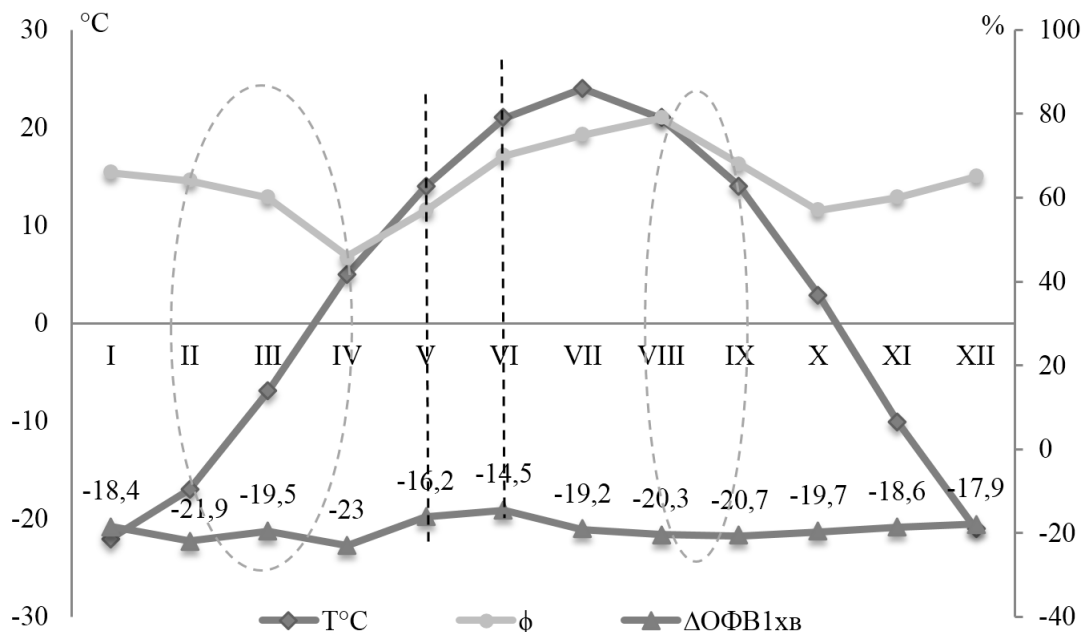


Рис. 3. Зависимость ХГДП ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$, %) от среднемесячных изменений температуры и влажности воздуха. Годовой ход температуры ($T^{\circ}\text{C}$) и относительной влажности атмосферного воздуха (ϕ , %) в Амурской области.

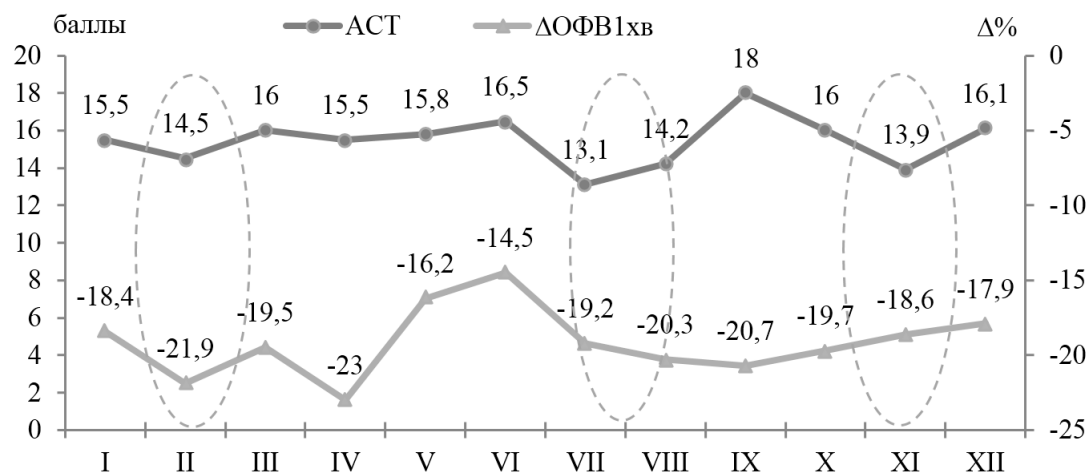


Рис. 4. Зависимость между ХГДП ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$, %) и АСТ (баллы).

Таким образом, вышеописанные погодные явления оказывают непосредственное действие на степень выраженности бронхиальной реакции при пробе ИГХВ. Однако следует отметить, что низкая температура, высокая влажность окружающего воздуха, особенно одновременное сочетание этих факторов, могут воздействовать косвенным путём, поскольку они служат ещё и триггерами распространения респираторных инфекций [6]. Как известно, на зимние месяцы года приходится пик заболеваемости насморком, фарингитом, ларингитом, бронхитом, пневмониями [23, 25]. Показана тесная связь между воздействием низких

температур и ростом числа заболевших респираторными вирусными инфекциями [26]. Вирусная инфекция верхних дыхательных путей снижает мукоцилиарный клиренс в полости носа, способствуя инфицированию бронхов, вторичному бактериальному обсеменению, пролонгируя воспаление и формируя высокую чувствительность бронхов к внешним триггерам [6, 25]. Существуют данные, что вирусная инфекция не только способна изменять реактивность, но и увеличивать силу бронхоспастической реакции, особенно у больных с хроническими болезнями органов дыхания [27].

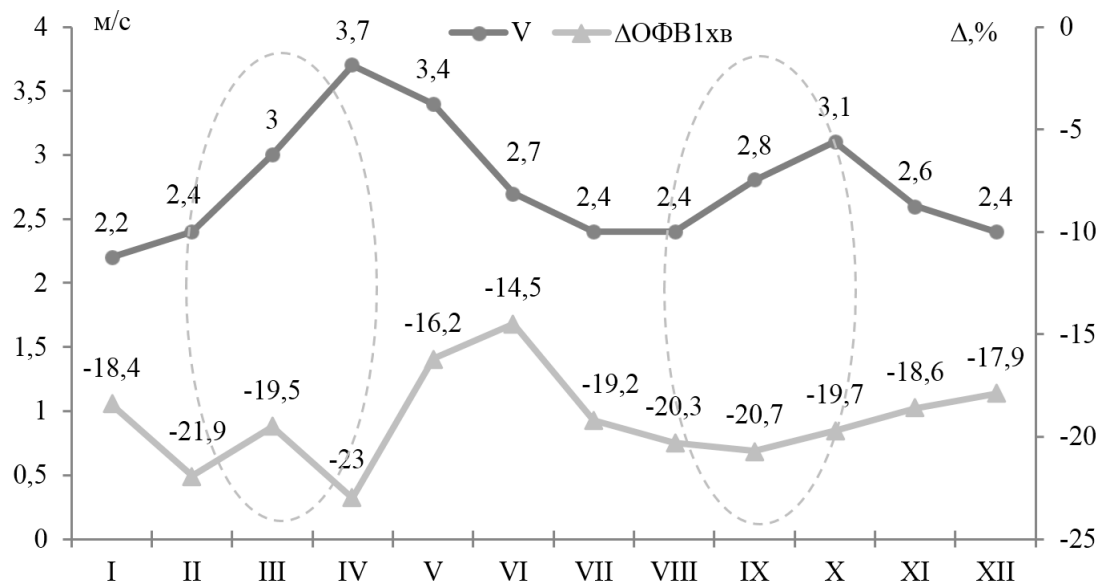


Рис. 5. Зависимость реактивности дыхательных путей от среднемесячных изменений скорости ветра (V).

Корреляционные взаимосвязи между среднемесячными значениями метеопараметров и ХГДП

Таблица

Параметр	ΔОФВ _{1хв} , %	V, м/с	Т°С
V, м/с	-0,159910634		
Т°С	0,166093341	0,274780313	
φ, %	0,236528242	-0,780013818	0,318936639

Конкретные механизмы сезонных флюктуаций чувствительности дыхательных путей к воздействию холода требуют дальнейшего изучения, в частности, в области исследования коэкспрессии мембранных белков семейства TRP. Как было показано, меластатиновые (TRPM8) и ваниллоидные (TRPV1, TRPV2, TRPV4) катионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом являются ключевыми посредниками в трансдукции низкотемпературного и осмолярных стимулов в дыхательных путях [28, 29]. Взаимовлияние сигнальных каскадов, возникающих при их стимуляции под действием атмосферных триггеров, может определять интенсивность бронхоконстрикторной реакции в контрастные сезоны года [30].

Заключение

Сезонные изменения силы действия метеорологических факторов влекут за собой изменение в реакции дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию, а также способствуют потере контроля над БА. Макси-

мальные значения ХГДП приходятся на февраль-апрель, август, ноябрь. Полученные данные отражают наличие сложного взаимодействия физических факторов окружающей среды в индукции сезонных флюктуаций ХГДП, что требует поиска конкретных механизмов формирования измененной бронхиальной реактивности, связанных с характеристиками молекулярной рецепции низких температур и влажности в дыхательных путях человека.

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. География Амурской области / под ред. Н.Г.Павлюк. Изд. 2-е, испр. и доп. Благовещенск: Зея, 2005. 288 с.
2. Миррахимов М.М., Колосов В.П., Сооронбаев Т.М., Перельман Ю.М. Респираторная система в экстремальных природных условиях. Бишкек: Турар, 2011. 140 с.
3. Bougault V., Turmel J., St-Laurent J., Bertrand M., Boulet L.P. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes // Eur. Respir. J. 2009. Vol.33, №4. P.740–746. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117708>
4. Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Респираторный теплообмен и холодовая реактивность дыхательных путей

у здоровых людей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1999. Вып.5. С.11–18.

5. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure // *Br. J. Sports Med.* 2012. Vol.46, №6. P.397–401. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090822>

6. Harju T., Mäkinen T., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Hassi J. Cold-related respiratory symptoms in the general population // *Clin. Respir. J.* 2010. Vol.4, №3. P.176–185. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00172.x>

7. Ikäheimo T.M., Jokelainen J., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Laukkanen J., Jaakkola J.J.K. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality // *Environ. Res.* 2020. Vol.191. Article number: 110108. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110108>

8. Näyhä S., Hassi J., Jousilahti P., Laatikainen T., Ikäheimo T.M. Cold-related symptoms among the healthy and sick of the general population: National FINRISK Study data, 2002 // *Public Health.* 2011. Vol.125, №6. P.380–388. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.02.014>

9. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

10. Kim Y.H., Jang T.Y. Usefulness of the subjective cold hyperresponsiveness scale as evaluated by cold dry air provocation // *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2012. Vol.26, №1. P.45–48. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3694>

11. Koskela H.O., Koskela A.K., Tukiainen H.O. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms // *Chest.* 1996. Vol.110, №3. P.632–636. <https://doi.org/10.1378/chest.110.3.632>. PMID: 8797403

12. Koskela H.O. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management // *Int. J. Circumpolar Health.* 2007. Vol.66, №2. P.91–100. <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.18237>

13. Millqvist E., Bengtsson U., Bake B. Occurrence of breathing problems induced by cold climate in asthmatics – a questionnaire survey // *Eur. J. Respir. Dis.* 1987. Vol.71, №5. P.444–449.

14. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Влияние влажности окружающей среды на клинико-функциональные особенности течения заболевания у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.19–26. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-19-26>

15. Перельман Ю.М., Прилипко Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1998. Вып.1. С.28–34.

16. Хижняк Ю.Ю., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. №1. С.82–84.

17. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №5. P.948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>

18. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol.200, №8. P.e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

19. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J-L. Airway responsiveness // *Eur. Respir. J.* 1993. Vol.6, №16. P.53–83. <https://doi.org/10.1183/09041950.053s1693>

20. Borak J., Lefkowitz R.Y. Bronchial hyperresponsiveness // *Occup. Med. (Lond).* 2016. Vol.66, №2. P.95–105. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv158>

21. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

22. Gavhed D., Mäkinen T., Holmér I., Rintamäki H. Face temperature and cardiorespiratory responses to wind in thermoneutral and cool subjects exposed to -10 degrees C // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000. Vol.83, №4-5. P.449–456. <https://doi.org/10.1007/s004210000262>

23. Kotaniemi J.T., Latvala J., Lundbäck B., Sovijärvi A., Hassi J., Larsson K. Does living in a cold climate or recreational skiing increase the risk for obstructive respiratory diseases or symptoms? // *Int. J. Circumpolar Health.* 2003. Vol.62, №2. P.142–157. <https://doi.org/10.3402/ijch.v62i2.17548>

24. Koskela H., Tukiainen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol.8, №12. P.2088–2093. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08122088>

25. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Кичу П.Ф., Полянская Е.В. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с.

26. Mourtzoukou E.G., Falagas M.E. Exposure to cold and respiratory tract infections // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007.

Vol.11, №9. P.938–943.

27. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Johnston S.L., Openshaw P.J., Wedzicha J.A. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol.173, №8. P.871–876. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1489OC>

28. 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. <https://doi.org/10.1111/resp.12605>

29. Naumov D., Perelman J., Prikhodko A., Kolosov V., Sheludko E. Role of TRPV1 and TRPV2 gene polymorphisms in the development of airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli in patients with asthma // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol.48, Suppl.60. PA1197

30. Afanaseva E.Y., Prikhodko A.G., Kotova O.O., Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M. Interrelationships between ambient air humidity, asthma control, airway responsiveness to hypoosmolar stimulus in patients with different genotypes of rs6606743 single nucleotide polymorphism of TRPV4 gene // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. Vol.203. A3120. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3120

REFERENCES

1. Pavlyuk N.G., editor. Geography of the Amur region. Blagoveshchensk: Zeya; 2005 (in Russian).
2. Mirrakhimov M.M., Kolosov V.P., Sooronbaev T.M., Perelman J.M. Respiratory system in extreme environmental conditions. Bishkek: Turar; 2011 (in Russian).
3. Bougault V., Turmel J., St-Laurent J., Bertrand M., Boulet L.P. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(4):740–746. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117708>
4. Prikhodko A.G., Perelman J.M. Respiratory heat exchange and cold airway reactivity in healthy subjects. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 1999; (5):11–18 (in Russian).
5. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46(6):397–401. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090822>
6. Harju T., Mäkinen T., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Hassi J. Cold-related respiratory symptoms in the general population. *Clin. Respir. J.* 2010; 4(3):176–185. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00172.x>
7. Ikäheimo T.M., Jokelainen J., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Laukkanen J., Jaakkola J.J.K. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality. *Environ. Res.* 2020; 191:110108. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110108>
8. Näyhä S., Hassi J., Jousilahti P., Laatikainen T., Ikäheimo T.M. Cold-related symptoms among the healthy and sick of the general population: National FINRISK Study data, 2002. *Public Health* 2011; 125(6):380–388. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.02.014>
9. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
10. Kim Y.H., Jang T.Y. Usefulness of the subjective cold hyperresponsiveness scale as evaluated by cold dry air provocation. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2012; 26(1):45–48. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3694>
11. Koskela H.O., Koskela A.K., Tukiainen H.O. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest* 1996; 110(3):632–636. <https://doi.org/10.1378/chest.110.3.632>
12. Koskela H.O. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. *Int. J. Circumpolar Health* 2007; 66(2):91–100. <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.18237>
13. Millqvist E., Bengtsson U., Bake B. Occurrence of breathing problems induced by cold climate in asthmatics – a questionnaire survey. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71(5):444–449.
14. Afanaseva E.Yu., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Influence of environmental humidity on clinical and functional features of the course of asthma. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):19–26 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-19-26>
15. Perelman J.M., Prilipko N.S. Airway hyperactivity in patients with chronic bronchitis. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 1998; (1):28–34 (in Russian).
16. Khizhniak J.J., Perelman J.M., Kolosov V.P. Seasonal dynamics of airway patency and reactivity in patients with bronchial asthma in a monsoon climate. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2009; (1):82–84 (in Russian).
17. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(5):948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
18. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Stan-

- standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
19. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J-L. Airway responsiveness. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(16):53–83. <https://doi.org/10.1183/09041950.053s1693>.
20. Borak J., Lefkowitz R.Y. Bronchial hyperresponsiveness. *Occup. Med. (Lond)* 2016; 66(2):95–105. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv158>
21. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian).
22. Gavhed D., Mäkinen T., Holmér I., Rintamäki H. Face temperature and cardiorespiratory responses to wind in thermoneutral and cool subjects exposed to -10 degrees C. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000; 83(4-5):449–456. <https://doi.org/10.1007/s004210000262>
23. Kotaniemi J.T., Latvala J., Lundbäck B., Sovijärvi A., Hassi J., Larsson K. Does living in a cold climate or recreational skiing increase the risk for obstructive respiratory diseases or symptoms? *Int. J. Circumpolar Health* 2003; 62(2):142–157. <https://doi.org/10.3402/ijch.v62i2.17548>
24. Koskela H., Tukiainen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 1995; 8(12):2088–2093. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08122088>
25. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. Respiratory diseases in the Russian Far East: epidemiological and socio-hygienic aspects. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in Russian).
26. Mourzoukou E.G., Falagas M.E. Exposure to cold and respiratory tract infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11(9):938–43.
27. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Johnston S.L., Openshaw P.J., Wedzicha J.A. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(8):871–876. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1489OC>
28. 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; 20(8):1192–1197. <https://doi.org/10.1111/resp.12605>
29. Naumov D., Perelman J., Prikhodko A., Kolosov V., Sheludko E. Role of TRPV1 and TRPV2 gene polymorphisms in the development of airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(Suppl.60):PA1197.
30. Afanaseva E.Y., Prikhodko A.G., Kotova O.O., Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M. Interrelationships between ambient air humidity, asthma control, airway responsiveness to hypoosmolar stimulus in patients with different genotypes of rs6606743 single nucleotide polymorphism of TRPV4 gene. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203:A3120. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3120

Информация об авторах:

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

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

Author information:

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

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

Поступила 19.07.2021
Принята к печати 30.07.2021

Received July 19, 2021
Accepted July 30, 2021

УДК 616.248-08-07:612.223.3/.225

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-55-61

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ФИЗИЧЕСКИЕ СТИМУЛЫ

Н.Л.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Сравнить характер и степень влияния различных типов гиперреактивности дыхательных путей (ГДП) на общее и специфическое качество жизни (КЖ) больных бронхиальной астмой (БА) и контроль над заболеванием. **Материалы и методы.** Опрошены и обследованы 234 больных БА лёгкой и средней степени тяжести, в возрасте от 18 до 60 лет. В зависимости от наличия того или иного типа ГДП были сформированы 4 группы: в 1 группу включены 60 больных с холодовой ГДП, во 2 группу – 75 больных с гипоосмотической ГДП, в 3 группу – 35 больных с гиперосмотической ГДП, в 4 группу – 64 больных с постнагрузочной ГДП (бронхоконстрикторной реакцией на дозированную физическую нагрузку). КЖ и состояние эмоциональной сферы оценивали с помощью вопросников SF-36, AQLQ, HADS. Функцию внешнего дыхания оценивали посредством спирометрии. **Результаты.** При сравнении КЖ между группами статистические отличия получены по большинству шкал SF-36, за исключением доменов «Роль физической активности» (РФ) и «Боль» (Б), и их наличие и значимость варьировали в зависимости от сопоставляемых видов ГДП. Самые низкие показатели КЖ выявлены в 1 группе больных с холодовой ГДП по доменам «Физическая активность» (ФА), РФ, Б и «Роль эмоциональных проблем» (РЭ). Наименьшие показатели по доменам «Общее здоровье» (ОЗ), «Жизнеспособность» (ЖС) и «Психическое здоровье» (ПЗ) обнаружены у респондентов 2 группы. Большинство самых высоких показателей КЖ в сравниваемых группах установлено у больных 4 группы с постнагрузочной ГДП по доменам ФА, РФ, ЖС, РЭ и ПЗ. При проведении сравнительного анализа максимальное количество достоверных различий констатировано между группами с холодовой и постнагрузочной ГДП. Сравнительное исследование КЖ по специальному вопросу AQLQ продемонстрировало наименьшие показатели по доменам «Активность» и «Симптомы» в 1 и 2 группах больных БА. Кроме того, в 1 группе были зарегистрированы минимальные значения КЖ по домену «Общее КЖ» ($3,6 \pm 0,2$ баллов), а во 2 группе – по домену «Окружающая среда» ($2,9 \pm 0,3$ по сравнению с $3,9 \pm 0,2$ баллов в 3 группе, $p < 0,01$). **Заключение.** Данное исследование продемонстрировало многогранное влияние ГДП на связанное со здоровьем КЖ, зависимое от чувствительности к тому или иному физическому стимулу и сезона максимального действия триггера. Субъективная оценка психосоциального функционирования наиболее дифференцирована по домену ОЗ вопросника SF-36. Наибольшее негативное воздействие на показатели КЖ оказывают холодовая и гипоосмотическая ГДП, наименьшее – постнагрузочная ГДП. Оценка КЖ позволяет получить полноценное представление о восприятии уровня здоровья пациента в данный момент и в данных условиях.

Ключевые слова: бронхиальная астма, качество жизни, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, постнагрузочная гиперреактивность дыхательных путей, гипоосмотическая гиперреактивность дыхательных путей, гиперосмотическая гиперреактивность дыхательных путей, контроль над бронхиальной астмой.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE QUALITY OF LIFE OF ASTHMA PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS TO PHYSICAL STIMULES

Контактная информация

Наталья Львовна Перельман, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: lvovna63@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia L. Perelman, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lvovna63@bk.ru

Для цитирования:

Перельман Н.Л. Сравнительная характеристика качества жизни больных бронхиальной астмой с различными типами гиперреактивности дыхательных путей на физические стимулы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.55–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-55-61

For citation:

Perelman N.L. Comparative characteristics of the quality of life of asthma patients with different types of airway hyperresponsiveness to physical stimuli. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):55–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-55-61

N.L.Perelman

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

SUMMARY. Aim. To compare the nature and degree of influence of different types of airway hyperresponsiveness (AHR) on the general and specific quality of life (QoL) of patients with asthma and control over the disease. **Materials and methods.** 234 patients with mild-to-moderate asthma, aged from 18 to 60 years old, were interviewed and examined. Depending on the presence of one or another type of AHR, 4 groups were formed: group 1 included 60 patients with cold AHR, group 2 – 75 patients with hypoosmotic AHR, group 3 – 35 patients with hyperosmotic AHR, group 4 – 64 patients with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). QoL and the state of the emotional sphere were assessed using the SF-36, AQLQ, HADS questionnaires. The level of asthma control was determined using the ACT questionnaire. Lung function was assessed by spirometry. **Results.** When comparing QoL between groups, statistical differences were obtained for most of the SF-36 scales, with the exception of the domains “Role Physical” (RP) and “Bodily Pain” (BP), and their presence and significance varied depending on the types of AHR being compared. The lowest QoL indices were found in group 1 of patients with cold AHR according to the domains “Physical Activity” (PA), RP, BP, and “Role Emotional” (RE). The lowest indices for the domains “General Health” (GH), “Vitality” (V) and “Mental health” (MH) were found in the respondents of the 2nd group. Most of the highest QoL indicators in the compared groups were found in patients of group 4 with EIB in the domains PA, RP, V, RE, and MH. When carrying out a comparative analysis, the maximum number of significant differences was found between the groups with cold AHR and EIB. A comparative study of QoL using a special AQLQ questionnaire showed the lowest indices for the “Activity” and “Symptoms” domains in groups 1 and 2 of asthma patients. In addition, in group 1, the minimum QoL values were recorded for the “General QoL” domain (3.6 ± 0.2 points), and in group 2, for the “Environment” domain (2.9 ± 0.3 compared with 3.9 ± 0.2 points in group 3, $p < 0.01$). **Conclusion.** This study has demonstrated the multifaceted effect of AHR on health-related QoL, dependent on sensitivity to a particular physical stimulus and the season of maximum trigger action. The subjective assessment of psychosocial functioning is most differentiated according to the GH domain of the SF-36 questionnaire. The greatest negative impact on the QoL indices is exerted by the cold and hypoosmotic AHR, the least – by the EIB. The assessment of QoL allows to get a full picture of the perception of the patient's health level at the moment and in the given conditions.

Key words: asthma, quality of life, cold airway hyperresponsiveness, exercise-induced bronchoconstriction, hypoosmotic airway hyperresponsiveness, hyperosmotic airway hyperresponsiveness, asthma control.

Дыхательная система в значительной степени обеспечивает успешную адаптацию человека к условиям окружающей среды, и поэтому ее функциональное состояние может существенно изменяться в зависимости от сезонов года. Показано, что подобного рода изменения оказывают влияние на течение бронхиальной астмы (БА) [1]. В свою очередь, изменение функционального состояния дыхательной системы напрямую связано с изменением качества жизни (КЖ), что подтверждается многочисленными исследованиями у больных, страдающих БА [2].

Определяющим свойством БА является гиперреактивность дыхательных путей (ГДП), лежащая в основе формирования бронхоспазма в ответ на широкий спектр экзогенных и эндогенных стимулов, среди которых важное место занимают природно-климатические факторы в виде физических характеристик воздуха – температуры и влажности [3, 4]. При этом присутствие феномена ГДП в популяции в 2-3 раза выше, чем распространённость БА [5].

Среди физических факторов среды, выполняющих функцию экзогенного триггера бронхоконстрикции, наиболее распространены термический и осмотический стимулы. По имеющимся наблюдениям, характер течения БА и уровень КЖ пациентов зависят от чередования холодных, влажных и сухих сезонов года [1, 6, 7]. Особенно проблемными являются регионы северного полушария с резко континентальным и муссон-

ным климатом в связи с тем, что высокая либо низкая относительная и абсолютная влажность атмосферного воздуха, особенно в сочетании с низкими температурами, существенно снижают КЖ больных БА и затрудняют достижение контроля над заболеванием [8, 9].

Ранее нами показано негативное влияние холодной, гиперосмотической и гипоосмотической ГДП и физической нагрузки на различные стороны связанного со здоровьем КЖ у больных БА, включая достижение контроля над заболеванием [10]. При этом первые три типа ГДП характеризуются выраженной сезонностью, для которой свойственно усиление влияния на КЖ в сезон максимальной интенсивности воздействия соответствующего триггера (низкой температуры, пониженной или повышенной влажности). Физическая нагрузка выпадает из линейки экологических стимулов, так как не имеет сезонности, и её роль как триггера бронхоконстрикции в большей степени регулируема. Вместе с тем, среди патофизиологических механизмов постнагрузочной ГДП также присутствуют охлаждение и высушивание слизистой оболочки дыхательных путей во время гипервентиляции, вызванной физическим усилием [4], а, следовательно, высока вероятность бронхоконстрикторной реакции при действии низкой температуры и пониженной влажности воздуха, которая может отразиться на связанном со здоровьем КЖ.

Цель настоящего исследования – сравнить характер

и степень влияния различных типов ГДП на общее и специфическое КЖ больных БА.

Материалы и методы исследования

Опрошены и обследованы 234 больных БА лёгкой и средней степени тяжести, в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил $39,4 \pm 1,3$ лет), из них женщин 156, мужчин 81, постоянно проживающих на территории Амурской области. Длительность заболевания на момент обследования составляла от 1,7 до 24 лет. В зависимости от наличия того или иного типа ГДП были сформированы 4 группы: в 1 группу включены 60 больных с холодовой, во 2 группу – 75 больных с гипоосмотической, в 3 группу – 35 больных с гиперосмотической, в 4 группу – 64 больных с постнагрузочной ГДП (бронхоконстрикторной реакцией на дозированную физическую нагрузку). Сравнимые группы достоверно не различались между собой по среднему возрасту пациентов, количеству женщин и мужчин.

Диагностику астмы, выделение её стадий и степеней тяжести проводили в соответствии с рекомендациями GINA [11]. Отбор больных, получавших стандартную базисную терапию, осуществлялся с учётом клинических данных и результатов предварительных исследований функции внешнего дыхания. Критерии включения: легкая и среднетяжелая БА, возраст 18-60 лет. Критерии исключения: тяжелая степень БА, наличие обострения астмы, больные с органическими психическими расстройствами и находившиеся на лечении у психолога или психотерапевта. Все больные после предварительного ознакомления подписывали протокол информированного согласия. Исследование проводилось в соответствии с принципами «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Протокол исследования получил одобрение Комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Вентиляционную функцию легких оценивали методом спирометрии форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария). Дозированная физическая нагрузка выполнялась на беговой дорожке LE 200С, включенной в исследовательский комплекс для эргоспирометрических исследований OхусonPro (VYASYS Healthcare, Германия). Сатурацию кислорода и частоту сердечных сокращений отслеживали в непрерывном режиме при помощи пульсоксиметра Nonin 9847 (США). Диагноз постнагрузочной ГДП устанавливали в случае падения ОФВ₁ после физической нагрузки более чем на 15% от исходного. С целью определения реакции дыхательных путей к гипоосмолярному стимулу пациенты выполняли пробу с ингаляцией аэрозоля

дистиллированной воды (ИДВ). С целью определения реакции дыхательных путей к гиперосмолярному стимулу пациенты выполняли пробу с ингаляцией гипертонического раствора (ИГР) хлорида натрия. Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор Thomex L-2 (Польша). ГДП на гипоосмолярный и гиперосмолярный стимулы диагностировали при падении ОФВ₁ после ИДВ и ИГР, соответственно, более чем на 10% от исходного значения. Наличие холодовой ГДП подтверждалось по данным бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Пробу проводили путем 3-минутной гипервентиляции охлажденным до -20°C воздухом, обогащенным 5% CO_2 . Диагноз холодовой ГДП устанавливали в случае падения ОФВ₁ более чем на 10% от исходного.

Общее КЖ изучали с использованием русскоязычного аналога МОС SF-36 – «Краткого вопросника оценки статуса здоровья» [12] по следующим доменам: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ). Специфическое КЖ оценивали при помощи «Вопросника качества жизни больных бронхиальной астмой» – авторизованной русскоязычной версии вопросника Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) [13] – по доменам: ограничение активности, симптоматика, эмоциональная сфера, окружающая среда, общее КЖ. Наличие и степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств оценивали при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [14]. Анкетирование проводилось после лабораторной верификации вида гиперреактивности в соответствующий максимальному воздействию стимула период календарного года.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью экспертной системы «Автоматизированная пульмонологическая клиника» [15] с использованием стандартных методов вариационной статистики: вариационного и корреляционного анализа. С учетом результатов проверки на нормальность распределения описательная статистика представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$). Сравнение средних величин проводили с использованием критерия *t* (Стьюдента). Для всех величин принимали уровень значимости (*p*) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении КЖ между группами статистические отличия получены по большинству шкал SF-36 (за исключением доменов РФ и Б), и их наличие и значимость варьировали в зависимости от сопоставляемых видов ГДП (табл. 1). Самые низкие показатели КЖ выявлены в 1 группе больных с холодовой ГДП по доме-

нам ФА, РФ, Б и РЭ. Наименьшие показатели по доменам ОЗ, ЖС и ПЗ обнаружены у респондентов 2 группы. Большинство самых высоких показателей КЖ в сравниваемых группах установлено у больных 4 группы с постнагрузочной ГДП по доменам ФА, РФ,

ЖС, РЭ и ПЗ. При проведении сравнительного анализа максимальное количество достоверных различий констатировано между данными группами с холодовой и постнагрузочной ГДП.

Таблица 1

Показатели КЖ по вопросу SF-36

Показатели, баллы	1 группа (n=60)	2 группа (n=75)	3 группа (n=35)	4 группа (n=64)
ФА	56,5±5,1	58,8±2,4 p>0,05	67,8±3,8 p>0,05; p ₁ >0,05	69,2±3,4 p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05
РФ	35,8±6,8	50,7±4,4 p>0,05	50,0±6,1 p>0,05; p ₁ >0,05	50,8±6,2 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
Б	56,3±4,9	60,1±3,6 p>0,05	67,9±4,8 p>0,05; p ₁ >0,05	65,8±4,8 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
ОЗ	40,9±2,2	40,2±2,8 p>0,05	53,2±3,4 p<0,01; p ₁ <0,01	51,5±3,2 p<0,01; p ₁ <0,01; p ₂ >0,05
ЖС	52,1±3,6	49,1±2,7 p>0,05	56,9±3,7 p>0,05; p ₁ >0,05	60,8±3,5 p<0,001; p ₁ <0,01; p ₂ >0,05
СА	55,4±4,4	64,0±2,6 p>0,05	52,4±2,6 p>0,05; p ₁ <0,01	53,5±3,8 p>0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05
РЭ	41,7±6,8	54,9±4,8 p>0,05	63,2±5,7 p<0,05; p ₁ >0,05	64,4±6,5 p<0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
ПЗ	61,3±3,1	59,6±2,9 p>0,05	68,8±3,2 p>0,05; p ₁ <0,05	69,3±4,0 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05

Примечание. Здесь и далее: p – достоверность различий с показателями 1 группы, p₁ – с показателями 2 группы, p₂ – с показателями 3 группы.

Таблица 2

Показатели КЖ по вопросу AQLQ

Показатели, баллы	1 группа (n=60)	2 группа (n=75)	3 группа (n=35)	4 группа (n=64)
Активность	3,4±0,2	3,6±0,2 p>0,05	4,1±0,2 p<0,05; p ₁ >0,05	3,8±0,2 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
Симптомы	3,6±0,2	3,6±0,2 p>0,05	4,4±0,2 p<0,05; p ₁ <0,05	3,8±0,2 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ <0,05
Эмоции	3,9±0,2	4,0±0,2 p>0,05	4,2±0,3 p>0,05; p ₁ >0,05	3,9±0,3 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
Окружающая среда	3,7±0,3	2,9±0,3 p>0,05	3,9±0,2 p>0,05; p ₁ <0,01	3,7±0,3 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05
Общее КЖ	3,6±0,2	4,1±0,1 p<0,01	4,1±0,2 p>0,05; p ₁ >0,05	4,0±0,3 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05

Линейка статистически значимых различий между группами больных БА с постнагрузочной и гипоосмотической ГДП выглядела менее существенной: ФА, ОЗ, ЖС и СА. Достоверных различий в показателях КЖ между 1 и 2 группами не было выявлено ни в одном из доменов, несмотря на сильную тенденцию к более низ-

ким показателям по шкалам РФ и РЭ в 1 группе. Также не различались между собой по КЖ группы больных с гиперосмотической и постнагрузочной ГДП. Минимальное количество различий отмечено между группами больных с холодовой и гиперосмотической ГДП. Показатели КЖ были достоверно хуже в 1 группе по

доменам ОЗ и РЭ.

Патофизиологический феномен бронхоконстрикции при интенсивных физических нагрузках спровоцирован гипервентиляцией, приводящей к чрезмерному высушиванию дыхательных путей, и, как следствие, гиперосмолярности, то же самое происходит с бронхами в сухой сезон года. Но существует принципиальное различие в особенностях действия триггерного фактора: при наличии постнагрузочной ГДП пациент может самостоятельно исключить или ограничить влияние физической нагрузки, в то время как практически невозможно исключить влияние климатических факторов на дыхательную систему в сезоны года с максимальным действием таких физических факторов как низкая температура и повышенная влажность. Этим объясняется более низкий уровень КЖ у больных 1 и 2 групп по сравнению с 4 группой.

В данном исследовании, в самооценке общего КЖ наиболее чувствительным оказался критерий «Общее здоровье». Этот домен КЖ в значительной степени интегрирует как физическую, так и психосоциальную стороны самооценки здоровья. Его уровень продемонстрировал наибольшую зависимость от типа ГДП. Достоверные различия обнаружены в четырех из шести возможных вариантов сравнения между группами. Компоненты, характеризующие общее здоровье, не отличались значимо у респондентов с гипоосмотической и холодовой ГДП, но в обеих группах они были сопоставимо низкими (табл. 1). При этом не было обнаружено корреляционных связей домена ОЗ с показателями функции внешнего дыхания, что является свидетельством доминирующего влияния ГДП на низкую оценку здоровья. Субъективное восприятие человеком общего состояния здоровья чувствительно ко многим факторам, не всегда связанным с реальными проблемами со здоровьем [16].

По данным корреляционного анализа при холодовой ГДП жизнеспособность (домен ЖС) зависела от уровня бронхиальной проходимости, тестируемой по величине ОФВ₁ ($r=0,40$; $p<0,05$), а уровень психического здоровья (домен ПЗ) определяла степень холодовой реактивности мелких дыхательных путей: $\Delta\text{МОС}_{50}$ ($r=0,83$; $p<0,05$) и $\Delta\text{МОС}_{75}$ ($r=0,80$; $p<0,05$). При гиперосмотической ГДП на оценку общего здоровья (домен ОЗ) влиял физический статус пациентов, оцениваемый по доменам ФА ($r=0,40$; $p<0,01$) и РФ ($r=0,40$; $p<0,05$), а жизнеспособность (домен ЖС) подавлялась присутствием тревоги ($r=-0,46$; $p<0,01$). В группе больных с гиперосмотической ГДП отчетливое негативное влияние на оценку субъективных болевых ощущений оказывало наличие тревоги ($r=-0,36$; $p<0,05$) и депрессии ($r=0,43$; $p<0,05$), на восприятие общего здоровья влиял физический статус (домен ФА: $r=0,40$; $p<0,05$). Отрицательное влияние эмоциональной экспрессии на субъективную оценку жизненного тонуса определялось наличием достоверной корреляции между шкалой «Де-

прессия» по HADS и доменом ЖС по SF-36 ($r=-0,46$, $p<0,05$).

Несмотря на отсутствие в группах клинически значимых различий по психосоциальному блоку вопросов, корреляционный анализ продемонстрировал прямое влияние эмоциональных проблем (РЭ) на физическую сторону КЖ у больных с гиперосмотической ГДП ($r=0,40$; $p<0,05$). Показано, что ГДП негативно отражается на особенностях психоэмоциональной сферы пациентов [17], а высокий уровень эмоционально-депрессивных расстройств может сказываться на адекватной оценке больными астмой симптомов заболевания [18].

В группе больных с постнагрузочной ГДП уровень КЖ по домену боли коррелировал с изменением ОФВ₁ на 10-й минуте восстановительного периода ($r=0,43$; $p<0,01$). На вопрос о физической боли «слабое» или «очень слабое» её присутствие отметили 86% опрошенных лиц.

Сравнительное исследование КЖ по специальному вопроснику AQLQ продемонстрировало наименьшие показатели по доменам «Активность» и «Симптомы» в 1 и 2 группах больных БА (табл. 2). Кроме того, в 1 группе были зарегистрированы минимальные значения КЖ по домену «Общее КЖ» ($3,6\pm 0,2$ баллов), а во 2 группе – по домену «Окружающая среда» ($2,9\pm 0,3$ по сравнению с $3,9\pm 0,2$ баллов в 3 группе, $p<0,01$). По данным вопросника, душная погода и влажный воздух были двумя наиболее значимыми причинами постоянного пребывания в помещении и плохого самочувствия у пациентов с гипоосмотической ГДП.

Согласно исследованиям М.А. Puhan et al. [16], в вопросниках AQLQ и SF-36 прослеживается довольно хорошая внутренняя согласованность компонентов. Между всеми доменами существуют средние и сильные корреляционные связи, несмотря на то, что они оценивают различные аспекты здоровья. Мы обнаружили исчезновение большинства взаимозависимостей показателей КЖ в группах респондентов с холодовой и осмотической ГДП, которые декларировали, соответственно, низкую температуру воздуха и душно-влажный метеофакторы как одни из основных, негативно влияющих на ухудшение их самочувствия. Так, в группе респондентов с гипоосмотической ГДП в душно-влажный сезон года осталось только 7 из 33 (21%) обнаруженных в сухой сезон года коррелятивных зависимостей между различными доменами вопросников. Очевидно, причина заключается в подавляющей роли влияния холода и повышенной влажности воздуха как ключевых триггеров в соответствующие сезоны года на общее и специфическое КЖ пациентов, доминирующих над другими факторами, способными определять уровень КЖ. В то же время, стабильная независимая от сезона года взаимосвязь различных доменов КЖ у больных с гиперосмотической и постнагрузочной ГДП отражает меньшую зависимость данных типов ГДП от климато-погодных

факторов.

Следует полагать, что полученная информация по сравнительной характеристике КЖ больных БА с различными типами ГДП может быть интегрирована в клиническую практику для дифференцированного подхода к формированию терапевтических стратегий ведения больных БА в зависимости от характера бронхоконстрикторной реакции на физические факторы окружающей среды.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало многогранное влияние ГДП на связанное со здоровьем КЖ, зависимое от чувствительности к тому или иному физическому стимулу и сезона максимального действия триггера. Субъективная оценка психосоциального функционирования наиболее дифференцирована по домену «Общее здоровье» вопроса SF-36. Наиболь-

шее негативное воздействие на показатели КЖ оказывают холодная и гипоосмотическая ГДП, наименьшее – постнагрузочная ГДП. Оценка КЖ позволяет получить полноценное представление о восприятии уровня здоровья пациента в данный момент и в данных условиях.

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. Хижняк Ю.Ю., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. №1. С 82–84.
2. Суховская О.А., Илькович М.М., Игнатъев В.А. Исследование качества жизни при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. 2003. №1. С.96–100.
3. Перельман Ю.М. Актуальные аспекты экологической физиологии дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2001. Вып.8. С.20–26.
4. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г. Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
5. Boulet L.-P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol.167, №3. P.371–378. <https://doi.org/10.1164/rccm.200111-084PP>
6. Perelman J.M., Perelman N.L. Seasonal dynamics of the quality of life of asthmatics with osmotic airway hyperresponsiveness // Eur. Respir. J. 2017. Vol.50, Suppl.61. Article number: PA4771. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA4771>
7. Kadhim Yousif M., Al Muhyi A.A. Impact of weather conditions on childhood admission for wheezy chest and bronchial asthma // Med. J. Islam. Repub. Iran. 2019. Vol.33. Article number: 89. doi:10.34171/mjiri.33.89
8. Perelman N.L. Seasonal differences of quality of life in asthmatics with cold airway hyperresponsiveness // Eur. Respir. J. 2009. Vol.34, Suppl.53. P.551s-552s (E3182).
9. Bodaghkhani E., Mahdavian M., MacLellan C., Farrell A., Asghari S. Effects of Meteorological Factors on Hospitalizations in Adult Patients with Asthma: A Systematic Review // Can. Respir. J. 2019. Vol.2019. Article number: 3435103. <https://doi.org/10.1155/2019/3435103>
10. Перельман Н.Л. Качество жизни и прогнозирование контроля течения бронхиальной астмы // Информатика и системы управления. 2010. №2(24). С.157–159.
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2021 Update). URL: www.ginasthma.com
12. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. 2nd ed. Boston: Health Institute, New England Medical Center, 1997.
13. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire // Chest. 1999. Vol.115, №5. P.1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>
14. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatr. Scand. 1983. Vol.67, №6. P.361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
15. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: Наука, 1993. 246 с.
16. Puhan M.A., Frey M., Büchi S., Schünemann H.J. The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Health Qual. Life Outcomes. 2008. Vol.6. Article number: 46. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-46>
17. Боговин Л.В., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Психологические особенности больных бронхиальной аст-

мой. Владивосток: Дальнаука, 2013. 248 с. ISBN 978-5-8044-1405-5

18. Perelman J.M., Perelman N.L. Influence of depression and cold airway hyperresponsiveness on quality of life in patients with bronchial asthma during winter // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol.36, Suppl.54. Article number: 675.

REFERENCES

1. Khizhniak J.J., Perelman J.M., Kolosov V.P. Seasonal dynamics of airway patency and reactivity in patients with bronchial asthma in a monsoon climate. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2009; (1):82–84 (in Russian).

2. Sukhovskaya O.A., Ilkovich M.M., Ignatiev V.A. Study of the quality of life in patients with respiratory diseases. *Pulmonologiya* 2003; (1):96–100 (in Russian).

3. Perelman J.M. Immediate questions of ecological physiology of respiration. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2001; (8):20–26 (in Russian).

4. Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian).

5. Boulet L.-P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(3):371–378. <https://doi.org/10.1164/rccm.200111-084PP>

6. Perelman J.M., Perelman N.L. Seasonal dynamics of the quality of life of asthmatics with osmotic airway hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(Suppl.61):PA4771. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA4771>

7. Kadhim Yousif M., Al Muhyi A.A. Impact of weather conditions on childhood admission for wheezy chest and bronchial asthma. *Med. J. Islam. Repub. Iran* 2019; 33:89. doi:10.34171/mjiri.33.89

8. Perelman N.L. Seasonal differences of quality of life in asthmatics with cold airway hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (Suppl.53):E3182.

9. Bodaghkhani E., Mahdavian M., MacLellan C., Farrell A., Asghari S. Effects of meteorological factors on hospitalizations in adult patients with asthma: A systematic review. *Can. Respir. J.* 2019; 2019:3435103. <https://doi.org/10.1155/2019/3435103>

10. Perelman N.L. Quality of life and forecasting the control of the course of bronchial asthma. *Informatika i sistemy upravleniya = Informatics and Control Systems* 2010; (2):157–159 (in Russian).

11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2021 Update). Available at: www.ginasthma.com

12. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. 2nd ed. Boston: Health Institute, New England Medical Center; 1997.

13. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115(5):1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>

14. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

15. Ulyanychev N.V. Automated system for scientific research in the field of physiology and pathology of human respiration. Novosibirsk: Nauka; 1993 (in Russian).

16. Puhan M.A., Frey M., Büchi S., Schünemann H.J. The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual. Life Outcomes* 2008; 6:46. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-46>

17. Bogovin L.V., Perelman J.M., Kolosov V.P. Psychological features of patients with bronchial asthma. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1405-5

18. Perelman J.M., Perelman N.L. Influence of depression and cold airway hyperresponsiveness on quality of life in patients with bronchial asthma during winter. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (Suppl.54):675.

Информация об авторах:

Наталья Львовна Перельман, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-9758>; e-mail: lvovna63@bk.ru

Author information:

Natalia L. Perelman, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-9758>; e-mail: lvovna63@bk.ru

Поступила 26.07.2021
Принята к печати 12.08.2021

Received July 26, 2021
Accepted August 12, 2021

УДК 612.443.451(616.248+616.441-008.64):616.2-001.19

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-62-69

ТИРЕОИДНАЯ И ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЭНДЕМИЧЕСКИМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ ПРИ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ХОЛОДОВОЙ СТИМУЛ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Т.А.Мальцева, В.П.Колосов

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

РЕЗЮМЕ. Введение. У больных неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) увеличена стресс-индуцированная продукция глюкокортикостероидов в ответ на холодовую бронхопровокационную пробу, что сопряжено с повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), характерным для синдрома субклинического гипотиреоза (СГ). Особенности метаболизма тиреоидных гормонов и изменения гипофизарно-надпочечникового гомеостаза, развивающиеся при БА на эндемичной по зубу территории под воздействием на дыхательную систему факторов холодового стресса, мало изучены. **Цель.** Оценить активность гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем в ответ на бронхопровокацию холодным воздухом у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) и СГ, проживающих в условиях зубной эндемии на территории Амурской области. **Материалы и методы.** У 34 больных БА с ХГДП, без симптомов заболеваний щитовидной железы, проводилась оценка уровня контроля болезни по вопроснику Asthma Control Test (АСТ), функции внешнего дыхания; реакции дыхательных путей ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$) на холодовой стимул при 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). Методами иммунологической диагностики в крови больных до и после пробы ИГХВ измерялись концентрации тиреотропного (ТТГ) и адренокортикотропного (АКТГ) гормонов, общих и активных форм тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), тиреоглобулина (ТГ), аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), кортизола. В лейкоцитах определяли содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). **Результаты.** Больные были распределены в две группы: в 1 группу включены 25 пациентов с исходно низким ($<4,0$) уровнем ТТГ ($2,39\pm 0,18$ мЕд/л), во 2 группу – 9 больных с исходно высоким ($>4,0$) уровнем ТТГ ($4,80\pm 0,46$ мЕд/л, $p<0,0001$). Уровень контроля по АСТ в 1 и 2 группах составил $16,6\pm 1,0$ и $15,3\pm 1,5$ баллов ($p>0,05$), базовый ОФВ_1 $95,8\pm 3,3$ и $81,0\pm 5,4\%$ ($p=0,026$), $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$ $-11,9\pm 0,96$ и $-13,5\pm 2,7$ ($p>0,05$), соответственно. В 1 группе в ответ на ИГХВ уровень свободного Т4 возрастал с $14,2\pm 0,70$ до $15,2\pm 0,71$ пмоль/л ($p<0,05$), свободного Т3 с $3,73\pm 0,24$ до $4,15\pm 0,21$ нмоль/л ($p<0,05$). Во 2 группе регистрировался более низкий уровень свободного Т4, как до ($12,2\pm 1,52$ пмоль/л), так и после ИГХВ ($11,6\pm 1,60$ пмоль/л, $p=0,041$). Кроме того у больных 2 группы содержание кортизола исходно и после ИГХВ ($516,6\pm 31,6$ и $397,4\pm 40,4$ нмоль/л, $p<0,05$) было значимо ниже, чем в 1 группе ($628,3\pm 27,5$ и $608,3\pm 34,1$ нмоль/л, $p=0,042$; $p=0,002$, соответственно). Найдена тесная корреляция $\Delta\text{ОФВ}_1$ с уровнем Т4 до ($r=0,54$; $p<0,01$) и после пробы ($r=0,41$; $p<0,05$), с количеством цАМФ до ($r=0,58$; $p=0,008$) и после пробы ($r=0,47$; $p=0,009$), в также корреляция между $\Delta\text{МОС}_{50}$ и исходным уровнем кортизола в сыворотке крови ($r=0,50$; $p=0,002$). **Заключение.** У больных БА с ХГДП, проживающих в регионе холодного климата и зубной эндемии, наличие СГ может рассматриваться в качестве прогностического признака развития дизадаптации дыхательной системы к холодовому воздействию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, субклинический гипотиреоз, адаптивная тиреоидная и адренокортикальная активность.

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Мальцева Т.А., Колосов В.П. Тиреоидная и гипофизарно-надпочечниковая активность у больных бронхиальной астмой и эндемическим субклиническим гипотиреозом при реакции дыхательных путей на холодовой стимул // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.62–69. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-62-69

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Mal'tseva T.A., Kolosov V.P. Thyroid and pituitary-adrenal activity in patients with asthma and endemic subclinical hypothyroidism in response of respiratory tract to a cold stimulus. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2021; (81):62–69 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-62-69

THYROID AND PITUITARY-ADRENAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH ASTHMA AND ENDEMIC SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN RESPONSE OF RESPIRATORY TRACT TO A COLD STIMULUS

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, T.A.Mal'tseva, V.P.Kolosov

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

SUMMARY. Introduction. In patients with uncontrolled asthma, the stress-induced production of glucocorticosteroids in response to a cold bronchoprovocation test is increased, which is associated with an increase in the level of thyroid-stimulating hormone (TSH), characteristic of the syndrome of subclinical hypothyroidism (SH). The peculiarities of thyroid hormone metabolism and changes in pituitary-adrenal homeostasis that develop in asthma in a goiter-endemic region under the influence of cold stress factors on the respiratory system are poorly studied. **Aim.** To assess the activity of the pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems in response to bronchoprovocation with cold air in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR) and SH living in conditions of goiter endemic in the Amur Region. **Materials and methods.** In 34 asthma patients with CAHR, without symptoms of thyroid diseases, the level of disease control was assessed using the Asthma Control Test (ACT) questionnaire. Lung function and airway reaction to a cold stimulus (ΔFEV_{1IHC}) during 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA) were measured. Methods of immunological diagnostics in the blood of patients before and after the IHCA test were used to measure the concentrations of thyroid-stimulating (TSH) and adrenocorticotrophic (ACTH) hormones, common and active forms of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), thyroglobulin (TG), autoantibodies to thyroperoxidase (AB-TPO), cortisol. The content of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) was determined in leukocytes. **Results.** The patients were divided into two groups: group 1 included 25 patients with an initially low (<4.0) TSH level (2.39 ± 0.18 mU/L), group 2 included 9 patients with an initially high ($>4, 0$) TSH level (4.80 ± 0.46 mU/L, $p < 0.0001$). The ACT control level in groups 1 and 2 was 16.6 ± 1.0 and 15.3 ± 1.5 points ($p > 0.05$), base FEV_1 was 95.8 ± 3.3 and $81.0 \pm 5.4\%$ ($p = 0.026$), ΔFEV_{1IHC} -11.9 ± 0.96 and -13.5 ± 2.7 ($p > 0.05$), respectively. In group 1, in response to IHCA, the level of free T4 increased from 14.2 ± 0.70 to 15.2 ± 0.71 pmol/L ($p < 0.05$), free T3 from 3.73 ± 0.24 to 4.15 ± 0.21 nmol/L ($p < 0.05$). In group 2, a lower level of free T4 was recorded, both before (12.2 ± 1.52 pmol/L) and after IHCA (11.6 ± 1.60 pmol/L, $p = 0.041$). In addition, in group 2 patients, the cortisol concentration at baseline and after IHCA (516.6 ± 31.6 and 397.4 ± 40.4 nmol/L, $p < 0.05$) was significantly lower than in group 1 (628.3 ± 27.5 and 608.3 ± 34.1 nmol/L, $p = 0.042$; $p = 0.002$, respectively). A close correlation was found between ΔFEV_1 and the T4 level before ($r = 0.54$; $p < 0.01$) and after the test ($r = 0.41$; $p < 0.05$), with the amount of cAMP up to ($r = 0.58$; $p = 0.008$) and after the test ($r = 0.47$; $p = 0.009$), as well as the correlation between ΔMEF_{50} and the initial level of cortisol in the blood serum ($r = 0.50$; $p = 0.002$). **Conclusion.** In asthma patients with CAHR living in the region of cold climate and goiter endemic, the presence of SH can be considered as a prognostic sign of the development of dysadaptation of the respiratory system to cold exposure.

Key words: asthma, cold airway hyperresponsiveness, subclinical hypothyroidism, adaptive thyroid and adrenocortical activity.

К территориям с длительной историей зобной эндемии относится дальневосточный регион России [1], в котором природный дефицит йода, стимулирующий развитие компенсаторной гиперплазии тиреоидных фолликулов, эутиреоидного и гипотиреоидного зоба [2], сочетается с неблагоприятным воздействием на организм низких температур атмосферного воздуха. Регион характеризуется значительным уровнем распространенности среди населения заболеваний органов дыхания и высокой частотой встречаемости у больных бронхиальной астмой (БА) холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) [3]. В условиях холодного климата и зобной эндемии традиционной для астматиков проблема адаптационного взаимодействия гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем [4], без сомнения, актуализируется. Это подтверждается данными об увеличении у больных неконтролируемой БА стресс-индуцированной продукции глюкокортикостероидов в ответ на холодную бронхопровокационную

пробу, что у 72% пациентов сопряжено с повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), характерным для синдрома субклинического гипотиреоза (СГ) [5].

Проблема СГ как предмета научных дискуссий неразрывно связана с предложениями о сужении референсного интервала для уровня ТТГ, выдвинутыми рядом авторов на основании исключения из референтной популяции, тестируемой на определение показателей тиреотропина, лиц с лёгкими, своевременно не выявленными формами заболевания щитовидной железы [6]. Действительно, при исключении из референтной выборки лиц, являющихся носителями антител к щитовидной железе или имеющих ближайших родственников с тиреоидной патологией, оказывается, что у 95% пациентов полученной выборки уровень ТТГ не превышает 2,5-3,0 мЕд/л [7, 8]. Тем не менее, в общей популяции распространённость различных концентраций ТТГ в крови характеризуется логнормальным распределением: у 70-80% людей уровень тиротропина находится в диапазоне 0,3 и 2 мЕд/л, при этом у 97%

тестируемых лиц верхний предел уровня гормона ограничивается 5,0 мЕд/л [8].

В настоящее время тиреоидную дисфункцию, протекающую в виде синдрома СГ, ассоциируют с лабораторным феноменом «высоконормального» уровня ТТГ, при котором нормальному уровню тироксина и трийодтиронина соответствует достаточно умеренное (до 4,5-10 мЕд/л) повышение уровня ТТГ [8–10]. При этом в аспекте роли СГ как предиктора манифестного гипотиреоза, а также в свете риска развития при СГ дислипотеинемии, гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистой патологии [8, 11] рассматривается необходимость контролируемых клинических исследований пациентов (в идеале носителей антител к щитовидной железе) с показателями ТТГ периферической крови от 3,0 до 5,0 мЕд/л [8].

В данной связи представляет интерес изучение влияния СГ как йоддефицитной тиреоидной патологии, обуславливающей особенности метаболизма тиреоидных гормонов, на изменения гипотазарно-надпочечникового гомеостаза, развивающиеся у больных БА на эндемичной по зобу территории под воздействием на дыхательную систему факторов холодного стресса.

Цель работы – оценить активность гипотазарно-тиреоидной и гипотазарно-надпочечниковой систем в ответ на бронхопровокацию холодным воздухом у больных БА с ХГДП и синдромом СГ, проживающих в условиях зобной эндемии региона Дальнего Востока.

Материалы и методы исследования

Проведено наблюдательное исследование с участием 34 пациентов, постоянно проживающих на территории Амурской области и наблюдающихся в клинике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД) не менее одного года, с диагнозом персистирующей БА неаллергического фенотипа (GINA, 2018) [12], с ранее установленной ХГДП, без клинических симптомов заболеваний щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования средний объем щитовидной железы больных составлял $14,3 \pm 5,39$ см³, наличие гиперплазированных фолликулов оценивалось в $1,44 \pm 0,25$ балла. Показатель аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) соответствовал референсным значениям ($<5,6$) $1,7 \pm 0,39$ Ед/мл.

В течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, больные получали базовую стандартную противовоспалительную терапию беклометазона дипропионатом (640 мг/сутки), для купирования бронхоспазма применялся короткодействующий селективный β_2 -агонист сальбутамол (100 мкг до 5-6 раз в сутки).

В соответствии с протоколом исследования пациентам проводили:

- мониторинг клинических симптомов астмы с оценкой уровня контроля заболевания при помощи

вопросника Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002);

- базовое исследование функции внешнего дыхания методом спирографии на аппарате Easy on PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария) с анализом кривой поток-объем форсированного выдоха (ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₅₀) с последующей оценкой проходимости бронхов (Δ ОФВ_{1Б}) после ингаляции β_2 -агониста короткого действия.

- выявление реакции дыхательных путей на холодный стимул (Δ ОФВ_{1ИГХВ}, Δ ФЖЕЛ_{ИГХВ}, Δ МОС_{50ИГХВ}) путём проведения стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) с определением сатурации кислородом (SaO₂) периферической крови при пульсоксиметрии и температуры кожного покрова среднего пальца левой руки при термометрии ($^\circ\text{C}$) во время и после проведения пробы [3];

- исследование показателей активности гипотазарно-тиреоидной и гипотазарно-надпочечниковой систем в периферической венозной крови методами иммунологической диагностики. Для этой цели в утренние часы натощак за день до проведения пробы ИГХВ и через 60 минут после проведения пробы у пациентов производился забор крови из локтевой вены.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, «сэндвич»-метод) с использованием наборов специфических реагентов фирмы ЗАО «Алкор Био» в сыворотке крови выявляли концентрацию ТТГ (мЕд/л), общего тироксина (Т4, нмоль/л), свободного тироксина (свТ4, пмоль/л), общего трийодтиронина (Т3, нмоль/л), свободного трийодтиронина (свТ3, пмоль/л), тиреоглобулина (ТГ, нг/мл), адренокортикотропного гормона (АКТГ, пг/мл) и кортизола (нмоль/л).

Радиоиммунологическим методом с использованием наборов специфических реагентов фирмы «Amersham» (Великобритания) в лейкоцитах крови определяли концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, в пикомолях), расчет содержания нуклеотида производили на 10⁶ клеток (пмоль/10⁶ лейкоцитов).

Условия проведения функциональных исследований соблюдались в соответствии с международными стандартами проведения спирометрического исследования (АТС/ЕРС, 2005) [13].

Работа выполнена с соблюдением норм и требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта) и одобрения локального Комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего ариф-

метического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводился по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырёхпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовался классический корреляционный анализ по Пирсону (r) и непараметрический по Спирмену (R). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с уровнем базовой концентрации гормонов обследованные больные были распределены в две группы: в 1 группу вошли лица ($n=25$) с исходно низким (менее 4,0) уровнем ТТГ, во 2 группу ($n=9$) – с исходно высоким (более 4,0) уровнем ТТГ ($2,39 \pm 0,18$ и $4,80 \pm 0,46$ мЕд/л, соответственно, $p < 0,001$). Показатели базового содержания тиреоидных гормонов в группах не выходили за пределы референсного интервала, составляя 2,95 (2,09; 4,01), среднее значение по общей группе $3,03 \pm 0,25$ мЕд/л. Отсюда исходно высокий уровень ТТГ во 2 группе расценивался как облигатный признак синдрома СГ. Больные не отличались по основным антропометрическим параметрам (табл. 1).

Согласно результатам мониторинга симптомов

БА, больные обеих групп характеризовались плохо контролируемым течением болезни (менее 20 баллов по вопроснику АСТ), обусловленным, по-видимому, неполным корригирующим воздействием монотерапии беклометазоном, эффективность которой, как доказано многочисленными клиническими исследованиями, уступает в достижении хорошего контроля над астмой комбинированной терапии с применением фиксированных комплексов ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов в стабильной дозе. Базовые значения $ОФВ_1$ во 2 группе были достоверно ниже, чем в 1 группе (табл. 1), свидетельствуя о более выраженном нарушении функции внешнего дыхания у пациентов с «высоконормальным» уровнем ТТГ. Выявлена тесная связь между базовым содержанием ТТГ в крови и исходной величиной $ОФВ_1$ ($r = -0,66$; $p < 0,0001$). У больных 2 группы по сравнению с 1 группой регистрировалась более выраженная реакция бронхов на пробу ИГХВ, а также более значимый прирост $ОФВ_1$ на ингаляцию короткодействующего бронхолитика после купирования холодового бронхоспазма $\Delta ОФВ_1$ – 27,5 (13,3; 33,3) и 18,95 (11,1; 22,8)%, соответственно (табл. 1). Обращает на себя внимание, что больные 2 группы имели менее значимое снижение периферических SaO_2 и температуры кожного покрова после проведения пробы по сравнению с больными 1 группы.

Таблица 1

Основные клинико-функциональные параметры больных БА с ХГДП ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	p
Пол (ж/м)	12/13	5/4	>0,05
Возраст, лет	35,3±2,3	41,3±4,1	0,20
Вес, кг	76,4±4,0	74,2±4,1	0,75
$ОФВ_1$, % долж.	95,8±3,3	81,0±5,4	0,026
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	73,2±16	70,2±3,2	0,41
$МОС_{50}$, % долж.	67,7±5,2	52,5±7,5	0,13
$\Delta ОФВ_{1Б}$, %	8,3±2,32	15,7±3,3	0,15
$\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$, %	-11,9±0,96	-13,5±2,7	0,47
$\Delta ФЖЕЛ_{1ИГХВ}$, %	-7,2±0,8	-12,4±1,9	0,006
$\Delta МОС_{50ИГХВ}$, %	-19,8±2,5	-26,1±2,8	0,18
АСТ, баллы	16,6±1,0	15,3±1,5	0,76
T, °C	29,6±0,99	30,5±0,85	0,64
ΔT , °C	-1,54±0,39**	-1,16±0,61	>0,05
$SaO_{2, ИСХ}$, %	94,6±0,54	96,3±0,71	0,088
ΔSaO_2	2,0±0,7*	1,8±0,49*	>0,05

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий показателя между больными 1 и 2 групп; * – достоверность различий показателя до и после пробы ИГХВ (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); T – температура исходная и после пробы ИГХВ (Δ); $SaO_{2, ИСХ}$ – уровень насыщения крови кислородом; ΔSaO_2 – разность значений показателя между исходными данными и в конце пробы ИГХВ (3 мин).

Как показал анализ изменений гипофизарно-тиреоидного профиля исследуемых больных в ответ на пробу ИГХВ, холодовой стимул не оказывал влияния на уровень ТТГ: в 1 группе концентрация тиротропина оставалась на низком, во 2 группе – на «высоконормальном» уровне (табл. 2). Показатели базового содержания Т4 в сыворотке крови, а также после пробы ИГХВ в 1 и 2 группах были сопоставимы и не имели значимых различий (табл. 2). В то же время, под воздействием холодового стимула во 2 группе отмечалось увеличение концентрации Т4 в сыворотке крови, тогда как в 1 группе динамика отсутствовала. Нами не найдено межгрупповых различий в базовом содержании Т3, его концентрация после пробы оставалась в обеих группах на прежнем уровне (табл. 2). Оценивая исходные показатели свТ4 и свТ3 в обеих группах, мы не нашли значимых межгрупповых различий. В ответ на пробу ИГХВ наблюдалось разнонаправленное поведение гормонов в группах с исходно низким и исходно высоким уровнем ТТГ. Если в 1 группе уровень свободных фракций Т4 и Т3 возрастал, то во 2 группе имела небольшая тенденция к снижению свТ4 и уменьшению свТ3 (табл. 2). Обращает на себя внимание, что после пробы ИГХВ содержание свТ4 у больных 2 группы было на 25,3% ниже, чем у больных 1 группы. Концентрация прогормона ТГ в ответ на холодовой стимул в 1 группе значимо снижалась, во 2

группе не изменялась (табл. 2). Найдена тесная корреляция $\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}}$ с уровнем Т4 до ($r=0,54$; $p<0,01$) и после пробы ($r=0,41$; $p<0,05$), а также с исходным содержанием Т3 ($r=0,42$; $p<0,05$).

Динамика гипофизарно-надпочечникового статуса пациентов после холодового бронхоспазма выражалась изменениями уровня кортизола и прослеживалась только у больных 2 группы. Холод-индуцированной активации кортикотропной оси у больных обеих групп не отмечалось. Показатели уровня АКТГ, сопоставимые в 1 и 2 группах как исходно, так и после пробы ИГХВ, в ответ на пробу не изменялись (табл. 3).

Базовые значения концентрации кортизола в обеих группах, а также значения уровня гормона после пробы ИГХВ в 1 группе были выше верхнего предела референсного интервала (166-507 нмоль/л). Концентрация кортизола исходно и в ответ на пробу во 2 группе была значимо ниже, чем в 1 группе (табл. 3). Вместе с тем исходные показатели содержания внутриклеточного цАМФ в 1 и 2 группах не различались (табл. 3). После проведения пробы во 2 группе уровень кортизола падал еще больше, снижаясь по сравнению с исходным, в 1 группе уровень гормона достоверно не изменялся. Одновременно в лейкоцитах пациентов обеих групп регистрировалось уменьшение концентрации цАМФ (табл. 3).

Таблица 2

Динамика показателей уровней ТТГ, Т4, Т3, свободного Т4, свободного Т3, ТГ, АТ-ГПО у больных БА с ХГДП при ответной реакции дыхательных путей на холодовой стимул ($M \pm m$)

Показатель	1 группа		2 группа		p	
	базовый	после ИГХВ	базовый	после ИГХВ	базовый	после ИГХВ
ТТГ	2,39±0,18	2,62±0,21	4,80±0,46	4,80±0,47	<0,00001	0,0003
Т4	111,0±5,98	112,3±5,42	113,1±5,2	123,0±6,0*	0,78	0,47
Т3	1,54±0,07	1,63±0,09	1,36±0,08	1,39±0,07	0,12	0,097
свТ4	14,2±0,70	15,2±0,71*	12,2±1,52	11,6±1,60	0,17	0,041
свТ3	3,73±0,24	4,15±0,21*	3,78±0,15	3,51±0,49	0,92	0,32
ТГ	28,1±1,90	23,5±1,89**	24,6±2,67	24,3±2,75	0,31	0,90

Таблица 3

Динамика показателей уровней АКТГ, кортизола, цАМФ у больных БА с ХГДП при ответной реакции дыхательных путей на холодовой стимул ($M \pm m$)

Показатель	1 группа		2 группа		p	
	базовый	после ИГХВ	базовый	после ИГХВ	базовый	после ИГХВ
АКТГ	17,1±1,13	17,0±1,31	16,3±1,99	15,9±3,88	0,72	0,97
Кортизол	628,3±27,5	608,3±34,1	516,6±31,6	397,4±40,4*	0,042	0,002
цАМФ	66,7±3,25	58,8±4,4**	55,8±3,99	51,8±8,48	0,047	0,42

Следовательно, у пациентов 2 группы реакция дыхательных путей на холодовой стимул сопровождалась снижением концентрации кортизола в периферической крови и достоверно более низким, чем у пациентов 1 группы, содержанием внутриклеточного цАМФ. Нами найдена тесная связь между реакцией бронхов (ОФВ_{1ИГХВ}) на пробу ИГХВ и количеством цАМФ до ($r=0,58$; $p=0,008$) и после пробы ($r=0,47$; $p=0,009$), а также между $\Delta\text{МОС}_{50\text{ИГХВ}}$ и исходным уровнем кортизола в сыворотке крови ($r=0,50$; $p=0,002$).

Поскольку базовая концентрация кортизола во 2 группе была меньше, чем в 1 группе, но при этом ни до, ни после пробы ИГХВ уровень АКТГ, в соответ-

ствии с принципом отрицательной обратной связи, не увеличивался, то механизм ещё большего снижения уровня кортизола после пробы, скорее всего, заключался в усиленной утилизации гормона в клетках-мишенях бронхов. Интенсификация потребления кортизола была связана с восполнением пластического и энергетического клеточного баланса дыхательных путей, нарушенного в результате холодового бронхоспазма. Индуктором такого процесса могла стать дисфункция щитовидной железы в виде синдрома СГ, проявляющаяся минимальной тиреоидной недостаточностью при реализации ХГДП, о чем свидетельствуют данные, приведенные в таблице 4.

Таблица 4

Корреляционные взаимоотношения между уровнем ТТГ, кортизолом и цАМФ у больных БА с ХГДП

Параметры	Кортизол базовый	Кортизол после ИГХВ	цАМФ базовый
ТТГ базовый	$r=-0,41$; $p=0,015$	$r=-0,42$; $p=0,0146$	$R_s=-0,43$; $p=0,018$
ТТГ после ИГХВ	$r=-0,44$; $p=0,009$	$r=-0,42$; $p=0,016$	$r=-0,37$; $p=0,044$

Как можно предположить, у больных 2 группы, как и у больных 1 группы, в ответ на пробу ИГХВ происходила изначальная активация секреторной функции коры надпочечников с целью адаптивного протеиносинтеза и потенцирования глюкокортикоидами катехоламиновой мобилизации углеводных и жировых ресурсов, обеспечивающей регуляцию энергетического метаболизма при стрессе [14]. Однако активация функции коры надпочечников у больных 2 группы не поддерживалась активацией функции щитовидной железы в той должной мере, при которой тиреоидный гомеостаз удовлетворял бы потребностям срочной адаптации организма к холодовому стрессу. Доказательством такого утверждения служит отсутствие у больных 2 группы адаптационного увеличения продукции свободных форм Т3 и Т4, в отличие от больных 1 группы, у которых в ответ на пробу ИГХВ их уровни возрастали без уменьшения уровня кортизола в крови.

Таким образом, наличие синдрома СГ у больных БА с ХГДП можно трактовать как фактор, оказывающий негативное влияние на синхронизацию тиреоидной и адренкортикальной активности, направленной на переход клеточных энергопродуцирующих систем на новый уровень функционирования при холодовом стрессе. Так как пациенты с СГ при реакции дыхательных путей на холодовой стимул не показали способности к эскалации синтеза и секреции активных форм тиреоидных гормонов, наиболее вероятно, что вызванная стрессом потребность в увеличении энергетического резерва дыхательной системы компенсировалась за счет перенапряжения функции коры надпочечников, усиленного расходования кортизола и его внутриклеточного посредника – цАМФ.

Выводы

1. У больных БА с ХГДП с «высоконормальным» уровнем ТТГ реакция дыхательных путей на холодовой стимул сопровождалась значимым снижением концентрации кортизола и внутриклеточного содержания цАМФ при отсутствии динамики со стороны активных фракций тироксина и трийодтиронина.

2. Снижение уровня кортизола крови под влиянием холодового стимула связано с напряжением функции коры надпочечников и усиленной утилизацией гормона в клетках-мишенях, компенсирующими дефицит холод-индуцированной активности щитовидной железы, недостаточной для удовлетворения потребностей срочной адаптации организма к холодовому стрессу.

3. Наличие синдрома СГ как йоддефицитной патологии у больных БА, проживающих в регионе холодного климата и зубной эндемии, может рассматриваться в качестве прогностического признака развития дизадаптации дыхательной системы к холодным воздействиям, стимулированной минимальной тиреоидной недостаточностью.

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. Захаренко Р.В., Сиротин Б.З. К истории изучения зубной болезни на Дальнем Востоке // Проблемы эндокринологии. 2004. Т.50, №2. С.54–55. <https://doi.org/10.14341/probl11396>

2. Балаболкин М.И. Решённые и нерешённые вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний (лекция) // Проблемы эндокринологии. 2005. Т.51, №4. С.31–37. <https://doi.org/10.14341/probl200551431-37>
3. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
4. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). Благовещенск: АГМА, 2006. 169 с.
5. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б. Влияние стероидных гормонов коры надпочечников на функциональное состояние гипотизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.44. С.41–45.
6. Бекетт Г. Оценка функции щитовидной железы и референсные пределы // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2006. Т.2, №2. С. 56–58.
7. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W. D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol.87, №2. P.489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
8. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2009. Т.5, №2. С.4–16. <https://doi.org/10.14341/ket2009524-16>
9. Col N.F., Surks M.I., Daniels G.H. Subclinical thyroid disease: clinical applications // JAMA. 2004. Vol.291, №2. P.239–243. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.239>
10. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., Franklyn J.A., Hershman J.M., Burman K.D., Denke M.A., Gorman C., Cooper R.S., Weissman N.J. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // JAMA. 2004. Vol.291, №2. P.228–238. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228>
11. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз // Проблемы эндокринологии. 2002. Т.48, №2. С.13–22. <https://doi.org/10.14341/probl11502>
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: www.ginasthma.com
13. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26. P.948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
14. Панин Л.Б. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. 232 с.

REFERENCES

1. Zakharenko R.V., Sirotnin B.Z. On the history of the study of goiter in the Far East. *Problems of Endocrinology* 2004; 50(2):54–55 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl11396>
2. Balabolkin M.I. Developed and unsolved issues of endemic goiter and iodhythic states (lecture). *Problems of Endocrinology* 2005; 51(4):31–37 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl200551431-37>
3. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
4. Landyshev Yu.S. Bronchial asthma (neuroendocrine system, immunity, clinic, diagnosis, treatment). Blagoveshchensk: АГМА, 2006 (in Russian).
5. Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Pirogov A.B. The influence of steroid hormones of adrenal gland cortex on the functional state of hypophysial-thyroidal system of patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2012; (44):41–45 (in Russian).
6. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. London: Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, and British Thyroid Foundation; 2006. Available at: https://www.british-thyroid-association.org/sandbox/bta2016/uk_guidelines_for_the_use_of_thyroid_function_tests.pdf
7. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W. D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2):489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
8. Podzolkov A.V., Fadeyev V.V. Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, High-normal TSH-level. *Clinical and experimental thyroidology* 2009; 5(2):4–16 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/ket2009524-16>
9. Col N.F., Surks M.I., Daniels G.H. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA* 2004; 291(2):239–243. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.239>
10. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., Franklyn J.A., Hershman J.M., Burman K.D., Denke M.A., Gorman C., Cooper R.S., Weissman N.J. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2):228–238. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228>

11. Levchenko I.A., Fadeev V.V. Subclinical hypothyroidism. *Problems of Endocrinology* 2002; 48(2):13–22 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl11502>

12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). Available at: www.ginasthma.com

13. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>

14. Panin L.B. Biochemical stress mechanisms. Novosibirsk: Nauka; 1983 (in Russian).

Информация об авторах:

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

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

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

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov@amur.ru

Author information:

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

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

Tatiana A. Mal'tseva, MD, PhD (Med.), Pulmonologist, Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Victor P. Kolosov, Academician of RAS, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: kolosov@amur.ru

Поступила 15.07.2021
Принята к печати 29.07.2021

Received July 15, 2021
Accepted July 29, 2021

УДК 612.111/.261:616.12-005.4:616.132.2-002-089.819

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-70-77

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ И ИХ
ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТРАНСПОРТОМ КИСЛОРОДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ
С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ**

Е.А.Сергеев, М.Е.Шмелев, Б.И.Гельцер, В.Н.Котельников

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценка наноструктурных и микромеханических характеристик эритроцитов и их взаимосвязи с параметрами транспорта кислорода у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). **Материалы и методы.** Обследовано 30 мужчин с ИБС в возрасте от 53 до 67 лет с медианой 63 года, которым выполнялось плановое КШ с ИК в клинике Дальневосточного федерального университета. Забор крови у больных осуществлялся до ИК и через сутки после него из венозного катетера, расположенного в правом предсердии. Сканирование эритроцитов проводили на атомно-силовом микроскопе (АСМ) «Bioscope Catalyst» (Bruker, США) в сочетании с инвертированным микроскопом «Axiovert 200» (Zeiss, Германия). Микромеханические свойства клеточных мембран исследовали контилеверами «PFQNM-LC-A-CAL». Регистрировали диаметр эритроцитов, высоту их бортика, площадь, объём, жесткость мембраны, силу её адгезии, модуль Юнга, упруго-эластическую деформацию. Для оценки транспорта кислорода рассчитывали индекс его доставки (DO_2I), потребления (VO_2I) и коэффициент экстракции (O_2ER). **Результаты.** Через сутки после КШ фиксировали снижение показателей DO_2I , VO_2I и O_2ER на 14, 33 и 16%, соответственно, что указывало на ограничение газотранспортной функции крови. Анализ АСМ-характеристик эритроцитов демонстрировал увеличение их площади на 35%, диаметра – на 6%, объема – на 19%, а высоты бортика – в 5 раз. При этом отмечены разнонаправленные изменения микромеханических свойств мембран эритроцитов: модуль Юнга и жесткость снижались в 3,2 и 2 раза, соответственно, сила адгезии увеличивалась в 2,7 раза, а упруго-эластическая деформация – в 2,2 раза. Корреляционный анализ показал наличие достоверных взаимосвязей между индикаторами транспорта кислорода и биомеханическими параметрами мембран эритроцитов. **Заключение.** Комплексный анализ наноструктурных показателей эритроцитов и кислородного транспорта расширяет представления о патофизиологических механизмах постперфузионных нарушений у больных ИБС после КШ в условиях ИК.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, эритроциты, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение.

**ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES AND THEIR
RELATIONSHIP WITH OXYGEN TRANSPORT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC
HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING WITH
ARTIFICIAL CIRCULATION**

E.A.Sergeev, M.E.Shmelev, B.I.Geltser, V.N.Kotelnikov

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

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., Шмелев М.И., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Ультроструктурные характеристики эритроцитов и их взаимосвязь с транспортом кислорода у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.70–77. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-70-77

For citation:

Sergeev E.A., Shmelev M.E., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Ultrastructural characteristics of erythrocytes and their relationship with oxygen transport in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting with artificial circulation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):70–77 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-70-77

SUMMARY. Aim. Evaluation of nanostructural and micromechanical characteristics of erythrocytes and their relationship with the parameters of oxygen transport in patients with ischemic heart disease (IHD) after coronary artery bypass grafting (CABG) under artificial circulation (AC). **Materials and methods.** The study involved 30 men with IHD aged 53 to 67 years with a median of 63 years, who underwent planned CABG with AC at the clinic of the Far Eastern Federal University. Blood sampling from patients was carried out before the AC and one day after it from a venous catheter located in the right atrium. Erythrocytes were scanned using a Bioscope Catalyst atomic force microscope (AFM) (Bruker, USA) in combination with an Axiovert 200 inverted microscope (Zeiss, Germany). The micromechanical properties of cell membranes were investigated with the PFQNM-LC-A-CAL cantilevers. The following were recorded: the diameter of erythrocytes, the height of their side, area, volume, membrane rigidity, strength of its adhesion, Young's modulus, elastic deformation. To assess oxygen transport, the oxygen delivery index (DO_2I), consumption (VO_2I), and extraction ratio (O_2ER) were calculated. **Results.** In one day after CABG, a decrease in DO_2I , VO_2I , and O_2ER was recorded by 14%, 33%, and 16%, respectively, which indicated a limitation in the gas transport function of the blood. Analysis of the AFM characteristics of erythrocytes showed an increase in their area by 35%, in diameter by 6%, in volume by 19%, and the height of the side by 5 times. At the same time, multidirectional changes in the micromechanical properties of erythrocyte membranes were noted: Young's modulus and stiffness decreased by 3.2 and 2 times, respectively; the adhesion force increased by 2.7 times, and the elastic deformation – by 2.2 times. Correlation analysis showed the presence of reliable relationships between indicators of oxygen transport and biomechanical parameters of erythrocyte membranes. **Conclusion.** A comprehensive analysis of the nanostructural parameters of erythrocytes and oxygen transport expands the understanding of the pathophysiological mechanisms of postperfusion disorders in patients with coronary artery disease after CABG under conditions of cardiopulmonary bypass.

Key words: atomic force microscopy, erythrocytes, coronary artery bypass grafting, artificial circulation.

В арсенале кардиохирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) коронарное шунтирование (КШ) является одной из ведущих технологий восстановления коронарного кровотока, использование которой позволяет увеличить продолжительность и качество жизни больных. В большинстве случаев КШ выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК). Несмотря на постоянное совершенствование методик ИК, его применение по-прежнему остаётся не физиологичной процедурой [1]. Экстракорпоральная перфузия оказывает негативное влияние на организм пациента, в том числе, за счет повреждения клеток крови и, прежде всего, эритроцитов. В ряде исследований показано, что источниками механической травмы форменных элементов крови в аппарате ИК служат отрицательное давление вакуумных отсосов, роликовые помпы, артериальный фильтр, контакт клеток крови с воздухом в резервуаре ИК, а также турбулентные потоки в местах переходных сечений экстракорпорального контура. Последствия ИК затрагивают все звенья системы транспорта кислорода (СТК): респираторный (повышение проницаемости легочных капилляров, синдром «постперфузионных легких»), гемический (анемия вследствие кровопотери и гемодилюции, гемолиз, деформация форменных элементов крови), тканевой (гипотермия, гипоперфузия и периферическое шунтирование крови) и циркуляторный (переход с пульсирующего кровотока на линейный). При неосложнённом течении интраоперационного периода КШ восстановление циркуляторного компонента СТК происходит уже в первые сутки после операции. При этом диагностика постперфузионных нарушений тканевого и гемического компонентов СТК требует более детальной оценки функционально-биохимических по-

казателей до и после ИК, а их коррекция должна учитывать необходимость персонализированного подхода к восстановлению кислородного обеспечения тканей [2]. В ряде работ было показано, что степень повреждения эритроцитов под воздействием травмирующих факторов ИК зависит от их исходного функционально-метаболического статуса, определяющего адаптивный потенциал и качество реализации газотранспортной функции в условиях операционного стресса [3]. Вместе с тем, многие патогенетические аспекты этой проблемы до конца не изучены и требуют уточнения.

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) позволяет регистрировать силу взаимодействий между атомами образца и атомом зонда (контилевера) на расстоянии около одного ангстрема и оперирует наноразмерами. Эти возможности используются при изучении микрорельефа и структуры поверхности биологических тканей. При этом фиксируют трёхмерные изображения клеток на атомно-молекулярном уровне, измеряют микромеханические свойства их мембран, тесно связанных с интра- и экстрацеллюлярными взаимодействиями [4]. Этот метод позволяет создавать как геометрический «портрет» поверхности клетки, так и её биомеханический «образ», составленный из набора индикаторов АСМ.

Цель работы состояла в оценке наноструктурных и микромеханических характеристик эритроцитов и их взаимосвязи с параметрами СТК у больных ИБС после КШ в условиях ИК.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 30 мужчин с ИБС в возрасте от 53 до 67 лет (медиана 63 года), поступивших в клинику Дальневосточного федерального университета (ДВФУ) для планового КШ в 2020-2021 гг. Протоколы исследования были одобрены локальным

Этическим комитетом Школы биомедицины ДВФУ и соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта». От каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследования. Всем больным проведено изолированное КШ в условиях ИК. Число шунтов варьировало от 1 до 3. ИК проводилось на аппарате Stockert S5 (Германия) в непульсирующем нормотермическом режиме с перфузионным индексом 2,5-2,7 л/мин/м² и средней продолжительностью 93,5±7,2 мин. Объём заполнения составлял 1200 мл и включал полиионные кристаллоидные растворы, раствор гидроксиэтилированного крахмала, осмотический диуретик. Забор крови у больных осуществлялся до начала ИК и через 24 часа после его завершения из центрального венозного катетера, расположенного в правом предсердии. Нативные образцы крови помещали в 0,9% раствор натрия хлорида с последующим разведением 1:1000. Полученную суспензию наносили на стекла, покрытые слоем поли-L-лизина. Далее проба инкубировалась при комнатной температуре в течение 15-20 минут. Сканирование эритроцитов проводили на АСМ «Bioscope Catalyst» (Bruker, США) в сочетании с инвертированным микроскопом «Axiovert 200» (Zeiss, Германия), используя режим *the Peak Force Quantitative Nano-Mechanical in Fluid* (PFQNMiF). Для оценки микромеханических свойств клеточных мембран применяли предварительно прокалиброванные контилеверы модели PFQNM-LC-A-CAL (T: 345 nm; L: 54 um; W: 4,5 um; f0 45kHz; k: 0.1 N/m). Эритроциты фиксировались на стекле в изотоническом натрий-фосфатном буфере (Gibco, США). Регистрировали следующие показатели: модуль продольной упругости (модуль Юнга), кПа; жесткость мембраны эритроцита, н/м; силу адгезии, нН; упруго-эластическую деформацию, нм; диаметр эритроцита, нм; высоту бортика, нм; площадь, мкм²; прогиб структуры дискоцита, нм; объём эритроцита, мкм³. Полученные данные анализировались в программе «NanoScope Analysis» (32 bit) (Bruker, США) и «Gwyddion v2.58» (СМІ, Чехия).

Регистрацию параметров СТК до и после КШ проводили методом транспульмональной термодилуции с использованием монитора Dreger Delta XL, модуля Pulsion PiCCO Plus (Германия) и анализа газового состава артериальной и венозной крови, выполненном на газоанализаторе Radiometer ABL800 (Дания). Фиксировали следующие показатели: PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SvO₂ – сатурацию смешанной венозной крови, взятой из правого предсердия; ctvO₂ – концентрацию кислорода в смешанной венозной крови, ctаO₂ – концентрацию кислорода в артериальной крови. Вычисляли: DO₂I – индекс доставки кислорода = (сердечный индекс (СИ) × ctаO₂); VO₂I – индекс потребления кислорода = СИ × (ctаO₂ - ctvO₂); O₂ER – коэффициент экстракции кислорода

(VO₂I / DO₂I). Клинический анализ крови до и после КШ выполнялся на гематологическом анализаторе МЕК-6510k (Япония). Анализировали средний объём эритроцитов (MCV) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения SPSS 2018 (IBM, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 365) 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: медиан (Me) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Оценку корреляции признаков проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования СТК показали, что уровень DO₂I, в раннем послеоперационном периоде был достоверно ниже (p=0,01), чем его исходные значения (табл. 1). Учитывая многокомпонентную структуру расчета данного показателя, в которую помимо СИ входят гемоглобин-ассоциированные индикаторы, можно предположить о возможной взаимосвязи нарушений циркуляторного и гемического факторов СТК с изменением структуры и функции эритроцитов, развивающимися после ИК. Необходимо отметить, что снижение потребления кислорода через сутки после КШ имело более выраженный характер, чем его доставка (отклонение показателя VO₂I от исходного уровня составило 33%, а DO₂I – 14%). Указанные изменения ассоциируются, прежде всего, с нарушением капиллярного кровотока в тканях в процессе проведения ИК и в ближайшем послеоперационном периоде, обусловленным угнетением вазомоторных механизмов регуляции кровообращения [5].

Снижение коэффициента O₂ER после ИК на 16% может быть связано с увеличением венозной примеси за счет шунтирования крови в легких и в периферическом микроциркуляторном русле, что является индикатором возрастающей задолженности по кислороду и фактором риска развития полиорганной недостаточности [6]. Результаты клинического анализа крови через 24 часа после ИК демонстрировали увеличение объёма эритроцитов, который, однако, не превышал верхнюю границу референсного диапазона, но был выше исходного уровня на 13% (p=0,0018). Указанные изменения могут быть обусловлены снижением тоничности и осмолярности плазмы крови в процессе выполнения ИК, а также влиянием на её осмотические свойства активной инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде. Показатель средней концентрации гемоглобина в эритроцитах после ИК был достоверно ниже, чем до операции (p=0,026). При этом снижение

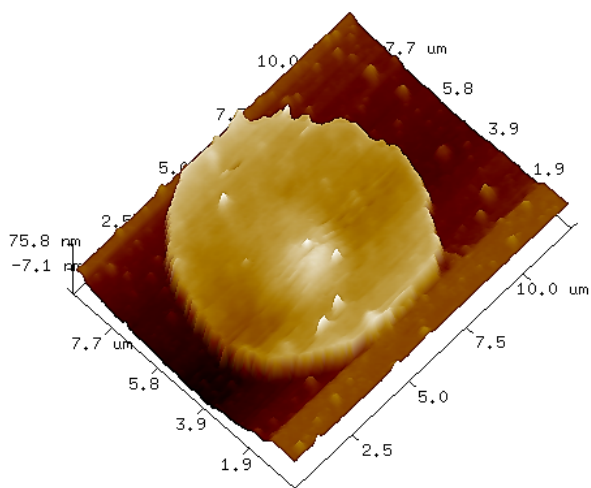
данного индикатора не сопровождалось клиническими проявлениями внутрисосудистого гемолиза, что может косвенно свидетельствовать о субклиническом нарушении морфофункционального статуса этих клеток, что определяет необходимость более детального анализа их ультраструктурных характеристик. Для решения этой задачи с помощью АСМ эритроциты визуализировались в 3D изображении, и проводилось исследование их конфигурации, размеров и микромеханических свойств. Оценка параметров, характеризующих геометрическую поверхность эритроцитов и биомеханические свойства мембраны, показала достоверные отличия всех исследуемых показателей от исходных значений (табл. 2). Так, при измерении наноструктурных показателей были получены убедительные свидетельства в пользу набухания эритроци-

тов за счет гипергидратации. У пациентов после ИК фиксировалось увеличение площади эритроцитов на 35%, диаметра – на 6 %, объема – на 19 %, а высоты бортика – в 5 раз. Оценка рельефа эритроцитов демонстрировала, что изменяется не только форма клеток, но и прогиб их мембраны (рис.). При этом в момент силового контакта клетки с кончиком контилевера пропал линейный участок между центром эритроцита и его краем, а координаты максимума на срезе мембраны становились размытыми. Указанные изменения иллюстрировались расчётным показателем прогиба структуры дискоцита, который по сравнению с исходным уровнем увеличился в 18,7 раза, что косвенно свидетельствовало о резко возросшей податливости мембраны эритроцитов.

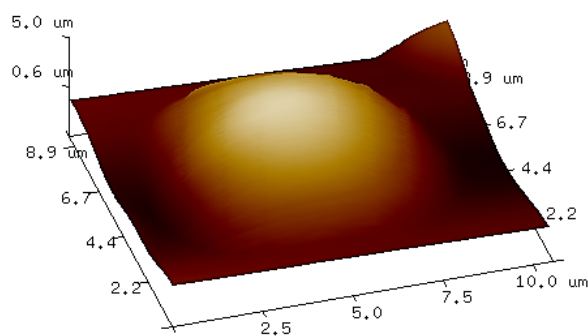
Таблица 1

Индикаторы транспорта кислорода у больных ИБС до и после КШ [Me, 95%ДИ]

Показатели	До КШ	После КШ	P-Value
Индекс доставки кислорода (DO ₂ I), мл/м ² мин (420-720)	564,65 (511,6; 617,7)	486,45 (458,7; 514,2)	p=0,01
Индекс потребления кислорода (VO ₂ I), мл/м ² мин (200-250)	181,35 (153,6; 209,12)	121,15 (84,05; 159,73)	p=0,035
Коэффициент утилизации кислорода (O ₂ ER), % (20-30)	31 (27; 34)	26 (20; 33)	p=0,09
Средний объём эритроцита (MCV), фл (фемтолитр) (73-96,20)	85,4 (82,28; 88,43)	97,3 (91,31; 101,25)	p=0,0018
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците МСНС, г/л (320-380)	341,29 (332,35; 350,23)	329,06 (322,57; 335,55)	p=0,026



А



Б

Рис. 3D изображение эритроцита у больных ИБС до ИК (А) и через 24 часа после ИК (Б).

Таким образом, у пациентов после ИК двояковогнутая структура эритроцита нивелируется и происходит трансформация клетки в стоматоцит. Измерение микро-

ромеханических параметров мембраны эритроцитов в раннем послеоперационном периоде демонстрировало снижение модуля Юнга в 3,2 раза, что указывает на вы-

раженные нарушения её структуры. Трансформация упруго-эластических свойств мембраны подтверждалась показателем жёсткости, который под воздействием травмирующих факторов ИК снижался в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Сила адгезии в условиях проведения АСМ определяется удельной работой, необходимой для разделения поверхности нативной мембраны эритроцита и кончика контилевера. В нашем исследовании через 24 часа после ИК отмечено резкое (в 2,7 раза) увеличение данного показателя по отношению к его дооперационным значениям. Указанные изменения ассоциируются с усилением агрегации эритроцитов и формированием сладжей в микроциркуляторном русле, что, в свою очередь, является патогенетическим фактором нарушения периферического кровообращения и газообмена в тканях [7]. Известно, что мембрана эритроцитов обладает высокой вариативностью свойств, к одному из которых

относится показатель упруго-эластической деформации. Под воздействием внешних сил происходит её прогиб, исчезающий после прекращения механического воздействия на мембрану. При этом клетка принимает первоначальные размеры и форму. В нашем исследовании после ИК сила противодействия мембран эритроцитов контакту с контилевером возрастала в 2,2 раза, что свидетельствует о снижении адаптивного потенциала этих клеток и их способности приспосабливаться к изменившимся условиям микроциркуляции. Таким образом, динамика изменений наноструктурных параметров эритроцитов после ИК проявлялась увеличением их объёма и ухудшением биомеханических свойств мембраны, что может объясняться повышением внутриклеточного давления в результате воздействия травмирующих факторов ИК и метаболитов системной воспалительной реакции, ассоциированной с операционным стрессом.

Таблица 2

Ультроструктурные характеристики эритроцитов у больных ИБС после КШ в условиях ИК (МЕ, 95% ДИ)

Показатель	Этапы исследования		P-Value
	До КШ	Через 24 часа после КШ	
Диаметр эритроцита, нм	7087,58 (6805,67; 7369,49)	7527,8 (5889,64; 9166,35)	p=0,0015
Высота бортика, нм	340 (248,52; 431,28)	1717,7 (1422,14; 2013,19)	p<0,0001
Площадь, мкм ²	55,4 (46,25; 64,58)	74,6 (58,61; 90,56)	p=0,026
Прогиб структуры дискоцита, нм	128 (108,36; 149,31)	2409,7 (1305,47; 3513,87)	p<0,0001
Объём эритроцита, мкм ³	136 (63,37; 208,75)	161,4 (136,21; 186,67)	p=0,043
Модуль Юнга, кПа	33 (11,3; 55,1)	10,4 (11,6; 32,4)	p<0,0001
Жесткость, Н/м	0,02 (0,001; 0,04)	0,01 (0,01; 0,03)	p=0,048
Сила адгезии, нН	0,09 (0,02; 0,15)	0,24 (0,02; 0,49)	p=0,022
Упруго эластическая деформация, нм	74,5 (36,77; 112,23)	165,2 (99,02; 231,31)	p=0,012

Примечание: нм – нанометр, мкм – микрометр, кПа – килопаскаль, нН – наноньютон, Н/м – ньютон/метр.

Результаты корреляционного анализа демонстрировали наличие статистически значимых взаимосвязей между некоторыми индикаторами СТК и биомеханическими параметрами мембран эритроцитов (табл. 3). Были установлены достоверные положительные корреляции средней интенсивности между показателем DO₂I и модулем Юнга; O₂ER и DO₂I – с параметром жесткости. Отрицательные корреляции средней силы

фиксируются между силой адгезии и показателями VO₂I и O₂ER; упруго-эластической деформации и параметрами DO₂I и O₂ER (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о патофизиологической взаимосвязи изучаемых явлений и подтверждают роль нарушений биомеханических свойств мембран эритроцитов в развитии постперфузионной гипоксии.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции индикаторов транспорта кислорода и микромеханических свойств эритроцитов

Показатели	DO ₂ I	VO ₂ I	O ₂ ER
Модуль Юнга	0,73*	0,25	0,23
Жесткость	0,05	0,53*	0,63*
Сила адгезии	-0,05	-0,60*	-0,67*
Упруго-эластическая деформация	-0,61*	-0,27	-0,51*

Примечание: * – обозначена достоверность корреляции ($p < 0,05$).

Данные литературы свидетельствуют о том, что одним из негативных последствий ИК является травматизация клеток крови, в результате чего нарушается их структура и функция. Оценка функционально-морфологических свойств эритроцитов до и после ИК, их сопоставление с показателями СТК позволила уточнить значение этих клеток в реализации газотранспортной функции в ближайшем послеоперационном периоде. Результаты исследования показали, что «деформационный стресс», индуцированный ИК, оказывает существенное влияние на биомеханические свойства эритроцитов, обеспечивающих способность этих клеток к микроциркуляции. Деформация их мембраны существенно ухудшает реологические свойства крови, активирует процессы сладжирования, микротромбообразования и способствует развитию послеоперационных осложнений [8]. Кроме того, в условиях операционного стресса и системного воспалительного ответа ингибируется активность ферментативных систем эритроцитов, обеспечивающих внутриклеточный обмен веществ и способность транспортировать кислород [9]. Важной особенностью исследования указанных процессов является необходимость учета дооперационного клинико-функционального статуса пациентов, который может оказывать существенное влияние на свойства эритроцитов и выраженность постперфузионных нарушений СТК.

Заключение

Установлены маркеры, характеризующие деформацию цитоскелета эритроцитов (увеличение объема, площади, диаметра и высоты бортика) и нарушение микромеханических свойств их мембраны (снижение продольной упругости и жесткости, увеличение силы адгезии и упруго-эластической деформации). Указанные изменения ассоциировались с нарушением доставки, потребления и утилизации кислорода, что иллюстрировалось результатами корреляционного анализа. Комплексный анализ наноструктурных показателей эритроцитов с помощью АСМ и параметров СТК расширяет представления о патофизиологических механизмах постперфузионных нарушений после КШ, выполненного в условиях ИК.

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 научного проекта № 18-29-03131

Funding Sources

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Саид Шох С.М., Котельников В.Н., Маркелова Е.В. Оценка индикаторов легочной волеми 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-8-17>
2. Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Котельников В.Н., Фогелевич К.А., Силаев А.А. Волемический статус легких и транспорт кислорода у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами коморбидности до и после коронарного шунтирования. // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №2. 3976. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3976>
3. Новицкий В.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Хохлов О.А., Колобовникова Ю.В. Фенотипические особенности эритроцитов и активность эритропоэза у кардиохирургических больных с различной степенью выраженности постперфузионного гемолиза. // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т.11, №6. С.69–75. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-69-75>
4. Халисов, М.М., Тимощук К.И., Анкудинов А.В., Тимошенко Т.Е. Атомно-силовая микроскопия набухания и упрочнения закрепленных на подложке интактных эритроцитов // Журнал технической физики. 2017. Т.87, №2.

C.282–285. <https://doi.org/10.21883/JTF.2017.02.44139.1840>

5. Котельников В.Н., Карпенко А.А., Ким А.П., Гельцер Б.И. Ультраструктурные АСМ-маркеры эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии // *Современные технологии в медицине*. 2017. Т.9, №2. С.53–60. <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.2.06>

6. Пахомова Р.А., Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Воронова Е.А., Нагорнов Ю.С. Атомно-силовая микроскопия эритроцита при разной степени тяжести механической желтухи (экспериментальное исследование) // *Анналы хирургической гепатологии*. 2017. Т.22, №1. С.82–87. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017182-87>

7. Черныш А.М., Козлова Е.К., Мороз В.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Козлов А.П., Манченко Е.А. Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: нормальные эритроциты (Часть 1) // *Общая реаниматология*. 2017. Т.13, №5. С.58–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-58-68>

8. Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М. Измерение упруго-эластичных свойств мембраны нативных эритроцитов in vitro // *Общая реаниматология*. 2015. Т.11, №3. С.39–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-39-44>

9. Шамрай Е.А., Скоркина М.Ю., Сладкова Е.А., Зинакова Е.Н., Черкашина О.В., Пальчиков М.Ю. Влияние элементов пуринергической сигнальной системы на функциональные свойства плазмалеммы гранулоцитов // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. 2018. Т.105, №2. С.216–224. <https://doi.org/10.1134/S0869813919020092>

REFERENCES

1. Sergeev E.A., Geltser B.I., Said Shokh S.M., 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). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-8-17>

2. Geltser B.I., Sergeev E.A., Kotelnikov V.N., Fogelevich K.A., Silaev A.A. Lungs volume status and oxygen transport in patients with coronary artery disease with various types of comorbidity before and after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(2):3976 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3976>

3. Novitsky V.V., Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Khokhlov O.A., Kolobovnikova Yu.V. Phenotypic features of erythrocytes and activity of erythropoiesis in cardiosurgical patients with various degree of postperfusion hemolysis manifestation. *Bulletin of Siberian Medicine* 2012; 11(6):69–75 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-69-75>

4. Khalisov M.M., Timoshchuk K.I., Ankudinov A.V., Timoshenko T.E. Atomic force microscopy of swelling and hardening of intact erythrocytes fixed on substrate. *Technical Physics* 2017; 62:310–313. <https://doi.org/10.21883/JTF.2017.02.44139.1840>

5. Kotelnikov V.N., Karpenko A.A., Kim A.P., Geltser B.I. Ultrastructural AFM markers of endogenous intoxication in community-acquired pneumonia. *Sovremennye Tehnologii v Medicine = Modern Technologies in Medicine* 2017; 9(2):53–60 (in Russian). <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.2.06>

6. Pakhomova R.A., Vinnik Yu.S., Kochetova L.V., Voronova E.A., Nagornov Yu.S. Atomic force microscopy of the erythrocyte in various severity of obstructive jaundice (experimental study). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery* 2017; 22(1):82–87 (in Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017182-87>

7. Chernysh A.M., Kozlova E.K., Moroz V.V., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Kozlov A.P., Manchenko E.A. Nonlinear Local Deformations of Erythrocyte Membranes: Normal Erythrocytes (Part 1). *General Reanimatology* 2017; 13(5):58–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-58-68>

8. Sergunova V.A., Kozlova E.K., Myagkova E.A., Chernysh A.M. In Vitro Measurement of the Elastic Properties of the Native Red Blood Cell Membrane. *General Reanimatology* 2015; 11(3):39–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-39-44>

9. Shamray E.A., Skorkina M.Yu., Sladkova E. A., Zinakova E.N., Cherkashina O.V., Palchikov M.Yu. Elements purinergic signalling system affects functional properties of granulocyte's plasmalemma. *Russian Journal of Physiology* 2018; 105 (2):216–224 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0869813919020092>

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

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

Михаил Евгеньевич Шмелев, младший научный сотрудник Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7106-1001>; e-mail: Shmelev.m.e@gmail.com

Mikhail E. Shmelev, Junior Staff Scientist, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7106-1001>; e-mail: Shmelev.m.e@gmail.com

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

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

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>

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>

*Поступила 20.07.2021
Принята к печати 30.07.2021*

*Received July 20, 2021
Accepted July 30, 2021*

УДК 616-002.5-053.2/.6:519.233.5(477.75)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-78-84

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Т.Н.Голубова¹, Н.М.Овсянникова², З.Р.Махкамова¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Физико-технический институт, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

РЕЗЮМЕ. Введение. Контроль туберкулеза (ТБ) у детей актуален вследствие особенностей течения в данной возрастной группе, а заболеваемость ТБ детей – важный прогностический эпидемиологический показатель. **Цель.** Использование многомерного статистического анализа для оценки и прогнозирования показателей по ТБ детского населения в Республике Крым (РК). **Материалы и методы.** Использованы данные официальной статистики по ТБ в РК за 2014–2018 гг. Рассчитанные средние значения показателей проверены на нормальность распределения по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для определения парных корреляционных взаимосвязей применен корреляционный анализ Пирсона. Для определения групповых обусловленностей показателей проведен пошаговый множественный регрессионный анализ, в качестве независимых переменных отобраны коэффициенты, с которыми выявлены достоверные парные взаимосвязи, составлены уравнения множественной регрессии для прогнозирования значений зависимых переменных. Данные обработаны в программе Statistica 10.0. **Результаты.** Для заболеваемости ТБ детей сильные прямые взаимосвязи установлены с заболеваемостью и распространенностью ТБ легких среди детей. Коэффициент парной корреляции между заболеваемостью ТБ детей и ТБ легких детей, и выявляемостью больных активным ТБ на профилактических осмотрах детей изменялся в диапазоне 0,63–0,72. Для распространенности ТБ среди детей сильные прямые взаимосвязи выявлены с заболеваемостью ТБ и ТБ легких детей. Коэффициенты множественной корреляции для показателей заболеваемости и распространенности ТБ среди детей превысили значения парных коэффициентов корреляции и находятся в интервале 0,93–0,98 ($p < 0,001$), что свидетельствует о большей значимости групповой обусловленности показателей. Коэффициенты детерминации R^2 находятся в пределах 0,87–0,96. Построены модели множественной регрессии для показателей заболеваемость ТБ детей, заболеваемость ТБ легких детей, распространенность ТБ среди детей, распространенность ТБ легких среди детей. **Заключение.** Установленные сильные прямые парные корреляции для заболеваемости и распространенности ТБ среди детей, заболеваемости и распространенности ТБ легких у детей могут служить прогностическим критерием и отображать качество противотуберкулезных мероприятий. Высокие значения коэффициента парной корреляции между заболеваемостью ТБ детей и ТБ легких детей и выявляемостью больных активным ТБ на профилактических осмотрах детей являются критерием качества работы как противотуберкулезной службы, так и работы первичного звена, что позволяет предотвратить распространение ТБ и улучшить эпидемическую обстановку по ТБ в РК. Рассчитанные модели множественной регрессии для исследуемых показателей могут послужить практическим инструментом прогнозирования для практического здравоохранения.

Ключевые слова: туберкулез детского населения, заболеваемость туберкулезом детей, распространенность туберкулеза среди детей, корреляционный анализ, множественный регрессионный анализ, Республика Крым.

COMPREHENSIVE APPROACH TO THE TUBERCULOSIS INDICATORS

Контактная информация

Татьяна Николаевна Голубова, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Медицинской академии им. С.И.Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского», 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. E-mail: tn.golubova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Tatiana N. Golubova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Public Health, Healthcare and Health Economics of Medical Academy named after S.I.Georgievsky of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Ave., Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation. E-mail: tn.golubova@yandex.ru

Для цитирования:

Голубова Т.Н., Овсянникова Н.М., Махкамова З.Р. Комплексный подход к оценке показателей по туберкулезу детского населения в Республике Крым // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.78–84. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-78-84

For citation:

Golubova T.N., Ovsannikova N.M., Makhamova Z.R. Comprehensive approach to the tuberculosis indicators assessment of the children population in the Republic of Crimea. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):78–84 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-78-84

ASSESSMENT OF THE CHILDREN POPULATION IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

T.N.Golubova¹, N.M.Ovsannikova², Z.R.Makhamova¹

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, 5/7 Lenin Ave., Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation

²V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Physics and Technology Institute, 5/7 Lenin Ave., Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Childhood tuberculosis (TB) control is relevant due to the peculiarities of its course in this age group, and the TB incidence in children is an important prognostic epidemiological indicator. **Aim.** Use of multivariate statistical analysis to estimate and predict childhood TB indicators in the Republic of Crimea (RC). **Materials and methods.** The official TB statistics in the Republic of Crimea for 2014-2018 are used. The calculated means of the indicators are checked for normality using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Pearson correlation analysis is applied to determine pair correlation relationships. Stepwise multiple regression analysis is carried out to determine group conditionality of the indicators, where coefficients, with which significant pairwise correlations are found, are selected as independent variables. Based on the results, multiple regression equations are made to predict the values of dependent variables. The data is processed using Statistica 10.0 software. **Results.** For childhood TB incidence, strong direct correlations are established with the incidence and prevalence of pulmonary TB among children. The paired correlation coefficient between the incidence of childhood TB and childhood lung TB and the detection of active TB patients in preventive examinations of children varied in the range of 0.63-0.72. For the prevalence of TB among children, strong direct correlations were found with the incidence of TB and pulmonary TB in children. Multiple correlation coefficients for the incidence and prevalence of childhood TB exceeded the values of paired correlation coefficients and were in the range of 0.93 to 0.98 ($p < 0.001$), indicating greater significance of group conditionality of the indicators. Determination coefficients R^2 were between 0.87 and 0.96. Multiple regression models were built for the childhood TB incidence, childhood lung TB incidence, childhood TB prevalence, childhood lung TB prevalence. **Conclusion.** The found strong direct pairwise correlations for childhood TB incidence and prevalence and childhood pulmonary TB incidence and prevalence can serve as prognostic criteria and reflect the quality of antituberculosis interventions. High values of paired correlation coefficient between childhood TB incidence and childhood pulmonary TB and detection of patients with active TB in preventive examinations of children are a criterion of quality of both TB services and primary care, which can prevent the spread of TB and improve the epidemic situation of TB in Crimea. The calculated multiple regression models for the studied indicators can serve the needs of practical forecasting in Healthcare.

Key words: childhood tuberculosis, childhood tuberculosis incidence, childhood tuberculosis prevalence, correlation analysis, multiple regression analysis, Republic of Crimea.

Актуальность контроля туберкулеза (ТБ) среди детского населения обусловлена особенностью более неблагоприятного течения данного заболевания в раннем детском и подростковом возрасте [1], а также фактом, что заболеваемость ТБ детей – важный прогностический эпидемиологический показатель, влияющий на общую эпидемическую ситуацию по ТБ [2, 3]. Залогом подготовки действенных противотуберкулезных мероприятий на всех уровнях являются надежные эпидемиологические данные по ТБ [4–6]. Весомую информацию об эпидемиологической обстановке по ТБ можно извлечь при сравнении показателей между собой и установлении связи между ними [7]. Для интегративной оценки показателей по ТБ широко применяются методы многомерного статистического анализа [8–10]. Корреляционный и множественный регрессивный анализ актуален для установления взаимосвязи между показателями и представляет интерес для практического здравоохранения в решении задач прогнозирования эпидемиологической ситуации по ТБ [11–14].

Цель исследования – использование многомерного статистического анализа для оценки и прогнозирования показателей по ТБ детского населения в Республике Крым.

Задачи исследования: выявление и анализ парных корреляционных взаимосвязей между показателями; определение множественных корреляционных взаимосвязей и построение уравнений регрессии.

Материалы и методы исследования

Использованы данные по ТБ в Республике Крым за 2014-2018 гг. ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии»: заболеваемость ТБ на 100 тыс.; заболеваемость ТБ легких на 100 тыс.; заболеваемость деструктивным ТБ на 100 тыс.; доля деструктивного ТБ среди выявленных больных (%); заболеваемость бактериальным ТБ на 100 тыс.; заболеваемость ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.; заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.; заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.; заболеваемость ко-инфекцией на 100 тыс.; распространенность ТБ на 100 тыс.; распространенность ТБ легких на 100 тыс.; распространенность ТБ внелегочных локализаций на 100 тыс.; распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.; распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.; рецидивы ТБ на 100 тыс.; рецидивы в % к выявленным больным всеми формами ТБ; смертность от ТБ на 100 тыс.; доля умерших от ТБ на дому

(%); доля умерших от ТБ до 1 года наблюдения (%); своевременность выявления больных ТБ легких (%); доля больных ТБ, выявленных при профилактических осмотрах (%); выявляемость больных активным ТБ на профилактических осмотрах детей (%); доля больных ТБ, выявленных при профилактических осмотрах детей (%); охват населения флюорографическим обследованием и рентгенографией легких на 1000 населения; охват туберкулиновыми пробами и диаскинтестом на 1000 детей; госпитализация выявленных (по мазку) бациллярных больных (%).

Расчитанные средние значения показателей проведены на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для определения парных корреляционных взаимосвязей показателей заболеваемости и распространенности ТБ среди детей применен корреляционный анализ Пирсона. Для определения групповых обусловленностей показателей проведен пошаговый множественный регрессионный анализ, где в качестве независимых переменных отобраны коэффициенты, с которыми выявлены достоверные парные взаимосвязи. Множественная регрессия используется для определения связи между несколькими независи-

мыми переменными (предикторами) и зависимой переменной путем расчета коэффициента множественной корреляции (R), а также для выявления наиболее значимых предикторов изменения зависимой переменной. По результатам множественного регрессионного анализа составляются уравнения множественной регрессии для прогнозирования значений зависимых переменных. Уравнение множественной регрессии имеет следующий вид: $Y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$, где Y – зависимая переменная, X_1, \dots, X_n – независимые переменные, b_1, \dots, b_n – коэффициенты множественной регрессии, a – свободный член. Для сравнения относительного вклада каждой независимой переменной в предсказание зависимой в модели используются стандартизированные коэффициенты регрессии (β -коэффициенты) [15, 16]. Данные обрабатывались в программе Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Установленные парные корреляционные взаимосвязи ($p < 0,05$) для показателей заболеваемости и распространенности ТБ среди детского населения представлены в таблице 1.

Таблица 1
Парные корреляционные взаимосвязи показателей заболеваемости и распространенности ТБ детей в Республике Крым (на 100 тыс.)

Коррелируемые показатели		r	p-значение
Заболеваемость ТБ детей	заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.	0,81	<0,001
	распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.	0,93	<0,001
	распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.	0,58	0,004
	рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,48	0,021
	рецидивы в % к выявленным больным всеми формами ТБ	0,53	0,011
	выявляемость больных активным ТБ на проф. осмотрах детей (%)	0,72	<0,001
Заболеваемость ТБ легких детей	заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.	0,81	<0,001
	распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.	0,73	<0,001
	распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.	0,81	<0,001
	рецидивы в % к выявленным больным всеми формами ТБ	0,44	0,038
	выявляемость больных активным ТБ на проф. осмотрах детей (%)	0,63	0,001
Распространенность ТБ среди детей	заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.	0,93	<0,001
	заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.	0,73	<0,001
	распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.	0,63	0,001
	рецидивы в % к выявленным больным всеми формами ТБ	0,48	0,021
	выявляемость больных активным ТБ на проф. осмотрах детей (%)	0,66	0,001
Распространенность ТБ легких среди детей	заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.	0,58	0,004
	заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.	0,81	<0,001
	распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.	0,63	0,001
	выявляемость больных активным ТБ на проф. осмотрах детей (%)	0,63	0,001

Для показателя заболеваемости ТБ детей сильные прямые взаимосвязи установлены с показателями заболеваемости и распространенности ТБ легких среди детей. В свою очередь заболеваемость и распространенность ТБ легких среди детей сильно коррелируют друг с другом. Коэффициент парной корреляции между заболеваемостью ТБ детей и ТБ легких детей и выявляемостью больных активным ТБ на проф. осмотрах детей (%) изменялся в диапазоне 0,63-0,72. Для распространенности ТБ среди детей сильные прямые взаимосвязи выявлены с показателями заболеваемости ТБ и ТБ легких детей (табл. 1).

Коэффициенты множественной корреляции для показателей заболеваемости и распространенности ТБ среди детей превышали значения парных коэффициентов корреляции и находились в интервале 0,93-0,98

($p < 0,001$), что свидетельствовало о большей значимости групповой обусловленности показателей. Коэффициенты детерминации R^2 находились в пределах 0,87-0,96.

Модели множественной регрессии для каждого из исследуемых показателей представлены ниже.

1) Показатель «заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.»: $R=0,98$, $R^2=0,97$, наиболее значимые предикторы представлены в таблице 2. Уравнение регрессии: *Заболеваемость ТБ детей на 100 тыс. = 0,66 × Распространенность ТБ среди детей на 100 тыс. + 1,01 × Заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс. + 0,47 × Рецидивы ТБ на 100 тыс. - 0,65 × Распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс. - 0,30 × Рецидивы в % к выявленным больным всеми формами ТБ + 1,36.*

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной «заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.»

Независимые предикторы	β -коэффициент	b-коэффициент	p-значение
распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.	0,83	0,66	<0,001
заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.	0,52	1,01	<0,001
рецидивы ТБ на 100 тыс.	0,30	0,47	0,001
распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.	-0,34	-0,65	0,006
рецидивы в % к выявленным больным всеми формами ТБ	-0,23	-0,30	0,01

2) Показатель «заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.»: $R=0,93$, $R^2=0,87$, наиболее значимые предикторы представлены в таблице 3. Уравнение регрессии: *Заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс. =*

0,75 × Распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс. + 0,48 × Заболеваемость ТБ детей на 100 тыс. - 0,31 × Распространенность ТБ среди детей на 100 тыс. - 0,30.

Таблица 3

Результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной «заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.»

Независимые предикторы	β -коэффициент	b-коэффициент	p-значение
распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.	0,77	0,75	<0,001
заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.	0,93	0,48	0,001
распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.	-0,75	-0,31	0,009

3) Показатель «распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.»: $R=0,96$, $R^2=0,93$, наиболее значимые предикторы представлены в таблице 4. Уравнение регрессии: *Распространенность ТБ среди детей на 100 тыс. = 1,15 × заболеваемость ТБ детей на 100 тыс. + 1,10 × распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс. - заболеваемость ТБ легких среди детей на 100 тыс. - 1,39.*

4) Показатель «распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.»: $R=0,93$, $R^2=0,87$, наиболее

значимые предикторы: «заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.» ($p < 0,001$), «распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.» ($p=0,001$), «заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.» ($p=0,01$) (табл. 5). Уравнение регрессии: *Распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс. = 0,81 × заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс. + 0,38 × распространенность ТБ среди детей на 100 тыс. - 0,44 × заболеваемость ТБ детей на 100 тыс. + 0,01 × выявляемость больных активным ТБ на проф. осмотрах детей (%) + 0,37.*

Таблица 4

Результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной «распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.»

Независимые предикторы	β -коэффициент	b-коэффициент	p-значение
заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.	0,91	1,15	<0,001
распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.	0,47	1,10	0,001
заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.	-0,41	-1,00	0,009

Таблица 5

Результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной «распространенность ТБ легких среди детей на 100 тыс.»

Независимые предикторы	β -коэффициент	b-коэффициент	p-значение
заболеваемость ТБ легких детей на 100 тыс.	0,79	0,81	<0,001
распространенность ТБ среди детей на 100 тыс.	0,90	0,38	0,001
заболеваемость ТБ детей на 100 тыс.	-0,83	-0,44	0,001
выявляемость больных активным ТБ на проф. осмотрах детей (%)	0,13	0,01	0,30

Заключение

Таким образом, парные корреляционные взаимосвязи для показателей заболеваемости и распространенности ТБ среди детского населения доказывают: чем выше уровень заболеваемости ТБ среди детей, тем выше показатель распространенности ТБ детского населения. Это характерно и для заболеваемости и распространенности ТБ легких у детей, что может служить прогностическим критерием и отображать качество противотуберкулезных мероприятий, препятствующих распространению туберкулеза. Высокие значения (0,63-0,72) коэффициента парной корреляции между заболеваемостью ТБ детей и ТБ легких детей и выявляемостью больных активным ТБ на профилактических осмотрах детей являются критерием качества работы не только противотуберкулезной службы, но и работы первичного звена, в частности, по раннему выявлению заболеваемости ТБ и проведению профилактических мероприятий. Это позволяет предотвратить

распространение ТБ и, в конечном итоге, улучшить эпидемическую обстановку по ТБ в Республике Крым. Данные выводы подтверждены коэффициентами множественной корреляции для показателей заболеваемости и распространенности. Это позволило рассчитать модели множественной регрессии для каждого из исследуемых показателей, что может послужить практическим инструментом прогнозирования для практического здравоохранения.

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. Копылова И.Ф., Смердин С.В., Вертячих М.Г. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: учебное пособие. Кемерово: КемГМА, 2007. 146 с.
2. Долгих В.В., Хантаева Н.С., Ярославцева Ю.Н., Кулеш Д.В.. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2013. №2(1). С.159–164.
3. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019. №1. С.8–43.
4. Махкамова З.Р., Голубова Т.Н., Санина Г.Н., Ткаченко И.Ю. Современные особенности эпидемиологии туберкулеза в Республике Крым // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.64. С.37–42. https://doi.org/10.12737/article_59360729bf9a86.75280866
5. Нечаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В. Индикативное сопровождение организации противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2014. 32 с.
6. Сон И.М., Рыбка Л.Н., Скачкова Е.И., Стерликов С.А., Леонов С.А., Гордина А.В., Сельцовский П.П., Кучерявая Д.А., Е.Н. Пономаренко, Д.Е. Кочкарев, Н.М. Зайченко, И.Г. Сазыкина. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений. М.: ЦНИИОИЗ, 2009. 56 с.

7. Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу: методические рекомендации (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 11 июня 2007 г. №0100/5973-07-34). URL: <https://docs.cntd.ru/document/902048275>
8. Голубова Т.Н., Махкамова З.Р., Ткаченко И.Ю. Территориальная дифференциация динамики заболеваемости и смертности от туберкулеза в Республике Крым // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.66. С.22–28. https://doi.org/10.12737/article_5a1f7019efb6c1.83634772
9. Махкамова З.Р., Овсянникова Н.М., Голубова Т.Н., Ткаченко И.Ю. Прогноз первичной заболеваемости туберкулезом легких (числа случаев) в Республике Крым // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. №19 (268). Вып.39. С.127–138.
10. Голубова Т.Н., Махкамова З.Р., Овсянникова Н.М., Ткаченко И.Ю. Современная территориальная дифференциация эпидемиологии туберкулеза и показателей работы фтизиатрической службы в республике Крым // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т.20, №4. С.44–49.
11. Михайлова Ю.В., Сошников С.С., Шикина И.Б., Бирагова О.К. Анализ влияния мероприятий противотуберкулезной службы на эпидемиологические показатели туберкулеза // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. 2014. №6(40). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/639/30/lang,ru>
12. Михайловский А.М., Чепасов В.И. Корреляционный и факторный анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области // Вестник ОГУ. №1(150). 2013. С.126–131.
13. Сметанина Е.А., Лукьяненко Н.В., Лысов А.В., Сметанин А.Г., Леонов С.Л. Возможности статистических методов для прогнозирования показателей смертности от туберкулеза и заболеваемости туберкулезом // Сибирское медицинское обозрение. 2012. №3. С.87–91.
14. Хантаева Н.С., Михалевич И.М., Кулеш Д.В. Анализ и прогнозирование эпидемиологических показателей по туберкулезу на основе использования многомерных методов исследования // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2011. №2(78). С.184–189.
15. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика и основы эконометрики. М.: ЮНИТИ, 1998. 1002 с. ISBN 5-238-00013-8
16. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований: 3-е изд. М.: Ленанд, 2014. 320 с. ISBN 978-5-9710-1009-8

REFERENCES

1. Kopylova I.F., Smerdin S.V., Vertyachih M.G. Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents: Textbook. Kemerovo: KemSMA; 2007 (in Russian).
2. Dolgikh V.V., Khantaeva N.S., Yaroslavtseva Yu.N., Kulesh D.V. Epidemiological situation on tuberculosis among the children and teenage population 159 (review of literature). *Acta Biomedica Scientifica* 2013; (2(1)):159–164 (in Russian).
3. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovskiy E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Epidemiology of tuberculosis in children. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics* 2019; (1):8–43 (in Russian).
4. Mahkamova Z.R., Golubova T.N., Sanina G.N., Tkachenko I.Yu. Epidemiology of tuberculosis in the Republic of Crimea: current insights. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (64):37–42 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_59360729bf9a86.75280866
5. Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V. Indicative support TB care to the population of the Russian Federation. Moscow: RIO CNIIOIZ MZ RF; 2014 (in Russian).
6. Son I.M., Rybka L.N., Skachkova E.I., Sterlikov S.A., Leonov S.A., Gordina A.V., Sel'covskiy P.P., Kucheryavaya D.A., Ponomarenko E.N., Kochkarev D.E., Zajchenko N.M., Sazykina I.G.. Evaluation of the tuberculosis epidemic situation and analysis of TB facilities. Moscow: CNIIOIZ; 2009 (in Russian).
7. The method of analysis of the epidemiological situation of tuberculosis: guidelines (approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being from June 11, 2007 №0100 / 5973-07-34). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902048275> (in Russian).
8. Golubova T.N., Makhkamova Z.R., Tkachenko I.Yu. Territorial differentiation of the tuberculosis morbidity and mortality trend in the Republic of Crimea. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (66):22–28 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5a1f7019efb6c1.83634772
9. Mahkamova Z.R., Ovsyannikova N.M., Golubova T.N., Tkachenko I.Yu. Forecast of the pulmonary tuberculosis incidence number in the Republic of Crimea. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific Bulletin (Medicine, Pharmacy)* 2017; 19(39):127–138 (in Russian).
10. Golubova T.N., Mahkamova Z.R., Ovsyannikova N.M., Tkachenko I.Yu. Current territorial differentiation of the tuberculosis epidemiology and tuberculosis control service indicators in the Republic of Crimea. *Tavrisheskiy Mediko-*

Biologicheskij Vestnik 2017; 20(4):44–49 (in Russian).

11. Mikhailova Yu.V., Soshnikov S.S., Shikina I.B., Biragova O.K. Analyzing impact of TB control measures on TB epidemiological indicators. *Social Aspects of Population Health* 2014; (6). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/639/30/lang,en> (in Russian).

12. Mihajlovskij A.M., Chepasov V.I. The correlation and factorial analysis of the epidemic situation on the tuberculosis in the Orenburg region. *Vestnik of the Orenburg State University* 2013; (1):126–131 (in Russian).

13. Smetanina E.A., Luk'janenko N.V., Lysov A.V., Smetanin A.G., Leonov S.L. Possibility of statistical methods for prognosing the mortality rates from tuberculosis and tuberculosis morbidity. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2012; (3):87–91 (in Russian).

14. Khantayeva N.S., Mikhalevich I.M., Kulesh D.V. Analysis and prediction of epidemiological indices of tuberculosis on the basis of multidimensional methods. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN (Acta Biomedica Scientifica)* 2011; (2):184–189 (in Russian).

15. Ayvazyan S.A., Mhitaryan V.S. Applied Statistics and Fundamentals of Econometrics. Moscow: YUNITI; 1998 (in Russian). ISBN 5-238-00013-8

16. Halafyan A.A. Modern Statistical Methods of Medical Research. 3rd edition. Moscow: Lenand; 2014 (in Russian). ISBN 978-5-9710-1009-8

Информация об авторах:

Татьяна Николаевна Голубова, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Медицинской академии им. С.И.Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5419-8612>; e-mail: tn.golubova@yandex.ru

Наталья Михайловна Овсянникова, канд. биол. наук, доцент кафедры физики конденсированных сред, физических методов и информационных технологий в медицине Физико-технического института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1775-2041>; e-mail: n.m.ovsyannikova@mail.ru

Зебиниссо Рахматуллаевна Махкамова, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Медицинской академии им. С.И.Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2765-6371>; e-mail: zebo_doc@mail.ru

Author information:

Tatiana N. Golubova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Public Health, Healthcare and Health Economics of Medical Academy named after S.I.Georgievsky of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5419-8612>; e-mail: tn.golubova@yandex.ru

Natalia M. Ovsyannikova, PhD (Biol.), Associate Professor of Department of Condensed Matter Physics, Physical Methods and Information Technologies in Medicine of Physics and Technology Institute of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1775-2041>; e-mail: n.m.ovsyannikova@mail.ru

Zebinisso R. Makhamova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Public Health, Healthcare and Health Economics of Medical Academy named after S.I.Georgievsky of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2765-6371>; e-mail: zebo_doc@mail.ru

Поступила 14.07.2021
Принята к печати 28.07.2021

Received July 14, 2021
Accepted July 28, 2021

УДК 616.9-022.7-0531:618.333

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-85-91

ВЕРИФИКАЦИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ

О.В.Островская, Е.Б.Наговицына, М.А.Власова

*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. Цель. Верификация внутриутробных инфекций при ранней неонатальной смертности по материалам аутопсий и молекулярно-генетических исследований. **Материалы и методы.** Работа выполнена на базах Научно-исследовательского института охраны материнства и детства и патологоанатомического отделения Перинатального центра, г. Хабаровск. Проведен анализ анамнестических данных, течения и исходов беременности, данных морфологического анализа плацент 7 случаев ранней неонатальной смерти. В пробах плацентарной ткани методом полимеразной цепной реакции выявляли геном следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species (Ureaplasma urealyticum + Ureaplasma parvum)*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Parvovirus B19*. **Результаты.** В образцах 6 из 7 плацент (85,7%) при ранней неонатальной смерти обнаружены геномы условно-патогенных микроорганизмов, которые являются частью биоценоза урогенитального тракта женщины, попадают в плаценту и плод восходящим путем (*S. agalactiae*, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*), а также геномы условно-патогенных герпесвирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 6 type*), которые постоянно персистируют и репродуцируются в лимфоцитах человека, передаются плоду преимущественно трансплацентарным путем. Во всех случаях выявления условно-патогенных организмов определены инфекционно-воспалительные изменения плаценты и оболочек, приводящие к респираторным расстройствам, гипоксии и асфиксии плода, которые осложняют основное заболевание и служат непосредственной причиной смерти. **Заключение.** Установленные факты доказывают способность выявленных условно-патогенных организмов участвовать в патогенезе неонатальной смертности. Доля внутриутробных инфекций в структуре ранней неонатальной смертности складывается как из случаев с врожденной инфекционной болезнью плода, так и из случаев с инфекционно-воспалительными процессами в плаценте и оболочках, которые вызывают респираторные нарушения и гибель плода.

Ключевые слова: ранняя неонатальная смерть, причины ранней неонатальной смертности, внутриутробные инфекции, ПЦР.

INTRAUTERINE INFECTION VERIFICATION IN NEONATAL MORTALITY

O.V.Ostrovskaya, E.B.Nagovitsyna, M.A.Vlasova

*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. Aim. To verify contribution of intrauterine infections to early neonatal mortality, using autopsy and molecular genetic findings. **Materials and methods.** The study was carried out at the premises of the Research Institute of Maternity and Childhood Protection and the Pathology Department of the Khabarovsk Perinatal Center. An analysis was made of the data on medical history, pregnancy course and outcome, morphological placental study in seven cases of early

Контактная информация

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: olrom41@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: olrom41@mail.ru

Для цитирования:

Островская О.В., Наговицына Е.Б., Власова М.А. Верификация внутриутробных инфекций при ранней неонатальной смертности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.85–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-85-91

For citation:

Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A. Intrauterine infection verification in neonatal mortality. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):85–91 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-85-91

neonatal death. Genomes of *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus type 4*, and *Human herpesvirus type 6* were detected by polymerase chain reaction (PCR) in samples of placental tissue. **Results.** Samples of six out of seven placentas (85.7%) in early neonatal death cases were found to present with genomes of opportunistic microorganisms, which are part of biocenosis of the woman's urogenital tract and enter the placenta and the fetus by an ascending pathway (*S. agalactiae*, *Ureaplasma* spp., *M. hominis*), as well as genomes of opportunistic herpesviruses (*Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus type 6*), which constantly persist and reproduce in human lymphocytes and are transmitted mainly by a transplacental route. Infectious and inflammatory changes in placenta and membranes resulting in respiratory disorders, fetal hypoxia and asphyxia were found in all cases of opportunistic pathogen detection. **Conclusion.** This is indicative of the ability of the said opportunistic organisms to contribute to the pathogenesis of neonatal death. Contribution of intrauterine infections to early neonatal death cases is made up of both congenital neonatal infection cases and cases of infectious and inflammatory processes in placenta and membranes leading to respiratory distress, the immediate cause of death.

Key words: early neonatal death, causes of early neonatal mortality, intrauterine infections, PCR test.

Ранняя неонатальная смертность определяется как смерть новорожденного в период от нуля до семи дней после рождения. Из 2,8 млн новорожденных детей, которые умирают во всем мире в течение неонатального периода, 73% умирают в течение первой недели жизни [1]. Одной из основных целей международных усилий в сфере здравоохранения остается ликвидация случаев предотвратимой смерти новорожденных и мертворождений [2].

Внутриутробные инфекции занимают особое место в структуре причин перинатальной смертности, так как могут относиться к управляемым причинам и служить резервом ее снижения [3, 4]. Этиологическая структура внутриутробных инфекций в раннем неонатальном периоде зависит от путей передачи, срока гестации и других факторов. Восходящая инфекция может быть обусловлена стрептококком группы В, кишечной палочкой, анаэробными бактериями [5, 6], хламидиями [6], микоплазмами [7], цитомегаловирусом, листериями [6]. Трансплацентарно передаются цитомегаловирусная инфекция, парвовирус, краснуха, туберкулез, сифилис, энтерококк [6], стрептококки [8], стафилококки [9] и др. L.Lehtonen et al. [1] отмечают, что в странах с низким и средним уровнем дохода неонатальные инфекции ответственны за 27% неонатальной смертности по сравнению с 3,4% в странах с высоким уровнем дохода.

Этиологическая верификация возбудителей внутриутробных инфекций проводится редко из-за высокой стоимости, длительности исследований и больших затрат. Анализ 530 аутопсий показал, что неопределенный групповой диагноз «внутриутробная инфекция» регистрируется у 22,5% умерших новорожденных, доля диагноза «внутриутробная инфекция» ежегодно возрастает, неопределенность диагноза связана с отсутствием возможностей идентификации инфекционного агента [10]. Методы молекулярной диагностики позволяют в короткие сроки выявлять широкий спектр вирусов и бактерий, в том числе трудно культивируемых, в любом клиническом материале.

Цель работы – верификация возбудителей внутри-

утробных инфекций при ранней неонатальной смерти по материалам аутопсий и молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ анамнестических данных, течения, исходов беременности, данных морфологического анализа 7 случаев ранней неонатальной смерти по материалам патологоанатомического отделения Перинатального центра МЗ Хабаровского края. Патологоанатомическое исследование выполнялось по стандартной методике, включающей морфологический анализ аутопсийного материала. Образцы плаценты умерших новорожденных были исследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В контрольную группу включили 12 плацент доношенных новорожденных, родившихся в удовлетворительном состоянии. Определяли геном микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Herpes human virus 6 type*, *Parvovirus B19*. Работу выполнили с помощью наборов реагентов производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, а также ООО НПФ «Литех» (Москва). Исследования осуществили с использованием анализаторов CFX96 Touch (Bio-Rad, США) и «Джин» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Анамнестические данные, исходы беременности, состояние последов изучили по протоколам патологоанатомического описания. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica for Windows 6.0.

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

Результаты исследования и их обсуждение

Все семеро новорожденных родились в тяжелом состоянии, жили от нескольких минут до двух дней жизни. Срок гестации, масса тела при рождении, основные заболевания и непосредственные причины смерти показаны в таблице. Возраст матерей погибших

новорожденных находился в пределах от 19 до 36 лет, средний возраст составил $28 \pm 2,3$ лет. У пяти женщин акушерско-гинекологический анамнез был отягощен (спонтанные выкидыши, преждевременные роды, искусственные аборты).

Таблица

Структура причин ранней неонатальной смертности

№	Срок гестации (нед.)	Масса тела (г)	Патология ребенка		Патология плацента	Выявленные методом ПЦР возбудители
			Основное заболевание и конкурирующие	Осложнение основного заболевания и причина смерти		
1	28	970	Врожденная инфекционная болезнь	Внутриутробная гипоксия, внутрижелудочковое (нетравматичное) кровоизлияние	Хроническая плацентарная недостаточность, лейкоцитарный хориодецидуит	<i>S. agalactiae</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma spp.</i>
2	28	510	Врожденная аномалия почки	Респираторный дистресс-синдром, асфиксия	Хроническая плацентарная недостаточность, хориоамнионит, децидуит, виллузит	<i>M. hominis</i> , <i>Cytomegalovirus</i>
3	30	1430	Множественные врожденные аномалии	Асфиксия	Хроническая плацентарная недостаточность, острая плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты	Не выявлено
4	33	1730	Врожденная аномалия легкого, бронхиоло-сосудистая дисплазия	Респираторный дистресс-синдром, асфиксия	Хроническая плацентарная недостаточность, аномалия развития плаценты, лейкоцитарный хориоамнионит, децидуит	<i>S. agalactiae</i>
5	32	2184	Гемолитическая болезнь новорожденного	Асфиксия средней тяжести	Хроническая плацентарная недостаточность, аномалия развития плаценты, продуктивно-лейкоцитарный децидуит	<i>Ureaplasma spp.</i>
6	35	2500	Врожденная аномалия легкого, гипоплазия респираторного отдела	Респираторный дистресс синдром	Инволюционно-дистрофические изменения, лимфоцитарный децидуит, хориоамнионит	<i>M. hominis</i>
7	39	2786	Множественные врожденные аномалии, врожденная инфекция	Респираторный дистресс-синдром, асфиксия	Хроническая плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, лейкоцитарный плацентит	<i>Ureaplasma spp.</i> , <i>Herpes human virus 6 type</i>

Беременность матерей погибших новорожденных развивалась на фоне экстрагенитальных заболеваний и хронических инфекций: хронического пиелонефрита (n=2), анемии (n=2), туберкулеза (n=1), гепатита С (n=1), наркозависимости (n=1). Беременность у всех

женщин протекала с хронической плацентарной недостаточностью, у 5 из них – с угрозой невынашивания. У 2 пациенток роды начались с преждевременной отслойки плаценты.

Молекулярно-генетическое исследование плацент

установило наличие геномов возбудителей условно-патогенных инфекций в 6 из 7 плацент новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде (85,7%). В плацентах определены как моноинфекции: *Streptococcus agalactiae* (n=1), *Mycoplasma hominis* (n=1), *Ureaplasma* spp. (n=1), так и смешанные инфекции: *Ureaplasma* spp. + *Herpes human virus 6 type* (n=1), *Streptococcus agalactiae* + *Ureaplasma* spp. + *Mycoplasma hominis* (n=1), *Mycoplasma hominis* + *Cytomegalovirus* (n=1). Не выявлено *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus 4 type*, *Parvovirus B19*. В контрольной группе в плацентах доношенных живых детей определена только *Ureaplasma* spp. в 2 случаях (16,7%). Таким образом, частота выявления инфекционных агентов в плацентах умерших новорожденных (85,7%) превышала аналогичный показатель в плацентах контрольной группы в 5,1 раза (p=0,03). Во всех инфицированных плацентах умерших новорожденных обнаружены инфекционно-воспалительные изменения в плацентах и оболочках, в плацентах контрольной группы воспалительных процессов не установлено. Другие авторы так же находят высокую частоту инфекционно-воспалительных изменений в плацентах и оболочках (83,3%) при ранней неонатальной смертности [10], повышенный риск ранней неонатальной смерти при наличии хориоамнионита [11, 12].

Из данных таблицы видно, что в качестве основного заболевания, вызвавшего смерть новорожденного, лидируют врожденные аномалии развития (5 из 7, или 71,4%), на втором месте врожденные инфекции (2 из 7, или 28,5%). Но в 6 из 7 случаев (85,7%) основное заболевание протекало на фоне инфекционно-воспалительных процессов в плаценте и оболочках. Выявленные воспалительные изменения в плаценте вызывают нарушения плодово-плацентарного кровотока, что является причиной острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных. Изменения морфофункционального состояния плаценты привели к респираторным нарушениям, которые явились непосредственной причиной смерти. Таким образом, участие внутриутробных инфекций в структуре причин ранней неонатальной смертности складывается не только из случаев с врожденной инфекционной болезнью ребенка, но и случаев с инфекционно-воспалительными поражениями плаценты и оболочек, которые усугубляют основное заболевание, последнее может быть не всегда несовместимо с жизнью.

Инфекционные агенты, выявленные в плацентах, относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Выявленные микроорганизмы входят в состав микробного пейзажа генитального тракта беременных женщин, передаются восходящим путем (*Streptococcus agalactiae*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*).

Кроме того, определены условно-патогенные герпесвирусы, постоянно персистирующие и размножающиеся в лимфоцитах человека, передающиеся преимущественно трансплацентарно (*Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 6 type*). В нашем исследовании во всех случаях обнаружения условно-патогенных возбудителей установлены инфекционно-воспалительные изменения в последе, что доказывает способность перечисленных инфекционных агентов участвовать в генезе перинатальной смерти. Поэтому велико значение ранней диагностики воспалительных процессов в генитальном тракте у беременных женщин и пациенток, готовящихся к беременности, важность диагностики и коррекции дисбиоза урогенитального тракта в периоде прегравидарной подготовки, что является профилактикой анте- и постнатальных инфекций, заболеваемости и смертности новорожденных.

Streptococcus agalactiae обнаруживают в генитальном тракте 5-35% беременных женщин, его считают причиной возникновения сепсиса, менингита, пневмонии, развивающихся в первые дни жизни у новорожденных. Риск передачи инфекции от инфицированной женщины плоду варьирует от 1 до 20%. Частота развития раннего неонатального сепсиса, вызванного стрептококком группы В составляет от 0,7 до 3,7 на 1000 живорожденных младенцев [13]. В нашем исследовании *Streptococcus agalactiae* был установлен как в качестве моноинфекции, так и при сочетании с другими инфекционными агентами в 2 плацентах из 7 (28,5%). В случае моноинфекции стрептококком в легких ребенка обнаружена врожденная дисплазия, в плаценте – аномалия прикрепления пуповины, в плаценте и оболочках определено лейкоцитарное воспаление, приведшие к развитию респираторного дистресс-синдрома и асфиксии – непосредственной причине смерти.

В настоящее время нет единого мнения о причастности урогенитальных микоплазм к формированию репродуктивных потерь [13]. Морфологическое исследование показало, что при выявлении уреоплазмы в качестве моноинфекции обнаружены аномалии развития плаценты, продуктивно-лейкоцитарный децидуит, респираторные нарушения – асфиксия, явившаяся непосредственной причиной смерти. В случае определения моноинфекции *Mycoplasma hominis* диагностирована гипоплазия респираторного отдела легких, в плаценте – выраженные инфекционно-дистрофические изменения, лейкоцитарный децидуит, хориоамнионит, вследствие этих процессов сформировался респираторный дистресс-синдром. Микоплазмы установлены в 5 из 7 изученных при ранней неонатальной смертности плацент (71,4%).

Геномы герпесвирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 6 type*) определены в составе смешанных инфекций, в сочетании с урогенитальными микоплазмами. При этом в плацентах выявлены инфекционно-воспалительные изменения, их следствием были респираторный дистресс-синдром и асфиксия плода.

Известно, что наибольший риск инфицирования плода вирусом цитомегалии и развития тяжелых форм неонатальной инфекции существует в тех случаях, когда беременная переносит первичную инфекцию. Это бывает достаточно редко, так как частота первичной цитомегалии у беременных женщин не превышает 1%, а инфицированность цитомегаловирусом женщин репродуктивного возраста в России составляет 98-100% [13]. Ранее нами было показано, что инфицированность женщин г. Хабаровска герпесвирусом 6 типа составляет 100%. Герпесвирусы выявлены в плацентах в сочетании с другими возбудителями. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, постоянно персистируют и размножаются в лимфоцитах человека, поэтому трудно оценить патогенетическую роль этих вирусов в танатогенезе данных случаев, необходимы дальнейшие наблюдения.

В заключение следует отметить, что обнаруженная нами ДНК возбудителей условно-патогенных инфекций в пробах плаценты коррелирует с патологическим состоянием плаценты, наличием инфекционно-воспалительных изменений, гипоксией и асфиксией плода, что подтверждает мнение о патогенетической роли выявленных условно-патогенных микроорганизмов в генезе ранней неонатальной смертности.

Выводы

1. В образцах плацент при ранней неонатальной смертности обнаружены геномы условно-патогенных микроорганизмов, которые являются частью биоценоза урогенитального тракта женщины, попадают в плаценту и плод восходящим путем (*Streptococcus*, *Urea-*

plasma spp., *Mycoplasma hominis*), а также геномы условно-патогенных герпесвирусов (*Cytomegalovirus*, *Herpes human virus 6 type*), которые постоянно персистируют и репродуцируются в лимфоцитах человека, передаются преимущественно трансплацентарным путем.

2. Доля внутриутробных инфекций в структуре причин ранней неонатальной смертности складывается не только из случаев с врожденной инфекционной болезнью новорожденных, но и случаев с инфекционно-воспалительными процессами в плаценте и оболочках, которые вызывают необратимые нарушения, декомпенсацию приспособительных свойств плацентарного комплекса, развитие респираторных нарушений в антенатальный и постнатальный период и обуславливают неблагоприятный перинатальный исход.

3. Выявление геномов условно-патогенных микроорганизмов в плаценте позволяет рекомендовать родильнице этиологическое лечение для улучшения послеродового периода и для профилактики неблагоприятных исходов последующей беременности.

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. Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early neonatal death: a challenge world wide // Semin. Fetal Neonatal Med. 2017. Vol.22, №3. P.153–160. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.006>
2. World Health Organization. Every newborn: an action plan to end preventable deaths. Geneva: WHO, 2014. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127938/9789241507448_eng.pdf?sequence=
3. Боронина И.В., Шапошникова И.В., Степанов Д.С., Ошанова Л.С., Неретина А.Ф. Ретроспективный анализ антенатальной смертности при массе тела плода менее 1000 г. в Воронежской области // Архив патологии. 2016. Т.78, №3. С.32–35 <https://doi.org/10.17116/patol201678332-36>
4. Ремнева О.В., Чернова А.Е., Нестеров Ю.Н., Буркова Т.В. Интранатальная гибель плода в срочных родах: клиничко-патоморфологические сопоставления // Бюллетень медицинской науки. 2017. №3(7). С.47–52.
5. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей // Акушерство и гинекология. 2012. №7. С.68–73.
6. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. 2018. Т.14, №3. С.54–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>
7. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., Kim G., Romero R., Yoon B.H. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency // J. Perinat. Med. 2010. Vol.38, №3. P.261–268. <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.040>
8. Seale A.C., Koech A.C., Sheppard A.E., Barsosio H.C., Langat J., Anyango E., Mwakio S., Mwarumba S., Morpeth S.C., Anampiu K. et al. Maternal colonization with *Streptococcus agalactiae* and associated stillbirth and neonatal disease in coastal Kenya // Nat. Microbiol. 2016. Vol.1, №7. Article number: 16067. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.67>
9. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis // Biomed. Res. Int. 2017. Vol.2017. Article number: 8617076. <https://doi.org/10.1155/2017/8617076>
10. Пастернак А.Е. Пастернак И.А. Причины ранней неонатальной смертности на современном этапе по дан-

ным патологоанатомических биопсий // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т.16, №3. С.159–161.

11. Лебедева О.В., Чикина Т.А. Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т.13, №6. С.35–39. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>

12. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Хориоамнионит и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2012–2016 годах) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №8. С.49–59.

13. Диагностика инфекций в акушерско-гинекологической и неонатологической практике: учебное пособие / под ред. А.Е.Донникова и др. М.: Радуга, 2018. 124 с. ISBN 978-5-905486-24-1

REFERENCES

1. Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early neonatal death: a challenge world wide // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol.22, №3. P.153–160. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.006>

2. World Health Organization. Every newborn: an action plan to end preventable deaths. Geneva: WHO; 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127938/9789241507448_eng.pdf?sequence=1

3. Boronina I.V., Shaposhnikova I.V., Stepanov D.S., Oshanova L.S., Neretina A.F. Retrospective analysis of antenatal death of fetuses with a birth weight of less 1000 g in the Voronezh Region. *Arkhiv Patologii* 2016; 78(3):32–36 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol201678332-36>

4. Remneva O.V., Chernova A.E., Nesterov Yu.N., Burkova T.V. Intrapartum fetal death in term labor: clinical and pathomorphological comparisons. *Bulletin of Medical Science* 2017; 3 (7): 47–52 (in Russian).

5. Zubkov V.V., Baibarina E.N., Ryumina I.I., Degtyarev D.N., Diagnostic value of the signs of neonatal pneumonia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2012; (7):68–73 (in Russian).

6. Perepelitsa S.A. Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review). *General Reanimatology* 2018; 14(3):54–67 (in Russian). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>

7. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., Kim G., Romero R., Yoon B.H. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J. Perinat. Med.* 2010; 38(3):261–268. <https://doi.org/10.1515/JPM.2010.040>

8. Seale A.C., Koech A.C., Sheppard A.E., Barsosio H.C., Langat J., Anyango E., Mwakio S., Mwarumba S., Morpeth S.C., Anampiu K., Vaughan A., Giess A., Mogeni P., Walusuna L., Mwangudzah H., Mwanzi D., Salim M., Kemp B., Jones C., Mturi N., Tsofa B., Mumbo E., Mulewa D., Bandika V., Soita M., Owiti M., Onzere N., Walker A.S., Schrag S.J., Kennedy S.H., Fegan G., Crook D.W., Berkley J.A. Maternal colonization with *Streptococcus agalactiae* and associated stillbirth and neonatal disease in coastal Kenya. *Nat. Microbiol.* 2016; 1(7):16067. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.67>

9. Xiao T., Chen L., Liu H., Xie S., Luo Y., Wu D. The analysis of etiology and risk factors for 192 cases of neonatal sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017:8617076. <https://doi.org/10.1155/2017/8617076>

10. Pasternak A.E., Pasternak I.A. Causes of early neonatal mortality at the present stage according to pathoanatomical autopsies data. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2015; 16(3):159–161 (in Russian).

11. Lebedeva O.V., Chikina T.A., Risk factors for early neonatal mortality in newborns with very low and extremely low birth weight. *Current Pediatrics* 2014; 13(6):35–39 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>

12. Tumanova U.N., Shuvалова M.P., Shchegolev A.I. Chorioamnionitis and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2012–2016). *Intenational Journal of Applied and Fundamental Research* 2018; (8):49–59 (in Russian).

13. Donnikov A.E., editor. Diagnosis of infection in obstetric and neonatal practice. Moscow: Raduga; 2018 (in Russian). ISBN 978-5-905486-24-1

Информация об авторах:

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: olrom41@mail.ru

Author information:

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: olrom41@mail.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@yandex.ru

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 132456-9mail.ru

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 132456-9mail.ru

Поступила 23.06.2021

Принята к печати 05.07.2021

Received June 23, 2021

Accepted July 05, 2021

УДК 611-018.74:612.13.133: 611.137.3]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-92-97

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 И СОСТОЯНИЯ КРОВОТОКА В МАТОЧНЫХ АРТЕРИЯХ У ЖЕНЩИН В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить изменение содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) и состояния маточно-плацентарного кровотока у женщин в третьем триместре гестации при обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Поведено комплексное обследование 120 женщин с беременностью, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации. Первая группа была представлена 30 женщинами с серонегативной по ЦМВИ нормальной беременностью, вторая группа – 30 пациентками с латентным течением ЦМВИ и развитием хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН), третья – 30 женщинами с обострением ЦМВИ и ХКПН и четвертая – 30 пациентками с обострением ЦМВИ и хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (ХСПН). **Результаты.** При развитии ХКПН на 30-34 неделях гестации у женщин второй группы по сравнению с первой содержание в сыворотке крови ЭТ-1 возрастало до $1,16 \pm 0,09$ фмоль/мл (в контроле – $0,86 \pm 0,08$ фмоль/мл, $p < 0,05$). Отмечалось увеличение систоло-диастолического отношения (СДО) в правой маточной артерии (ПМА) в 1,40 раза ($p = 0,000001$) и в левой маточной артерии (ЛМА) в 1,46 раза ($p = 0,000001$), что иллюстрировало важную роль активации эндотелия в повышении сопротивления в бассейне маточных артерий. В третьей группе в сопоставлении с первой и со второй группами регистрировалось увеличение содержания ЭТ-1 до $1,57 \pm 0,13$ фмоль/мл ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно), отражающее более выраженную активацию эндотелия. У женщин третьей группы в сопоставлении с первой и со второй группами наблюдалось повышение СДО в ПМА в 1,43 раза ($p = 0,000001$) и в 1,01 раза ($p = 0,046$), соответственно. Сравнение кровотока в ЛМА у женщин в третьей группе в сопоставлении с таковым в первой и второй группах показало увеличение СДО в 1,47 раза ($p = 0,000001$) и в 1,01 раза ($p = 0,0462$), соответственно. При этом между СДО в ПМА и уровнем ЭТ-1 регистрировалась сильная позитивная корреляционная связь ($r = 0,76$; $p < 0,001$), являющаяся маркером эндотелий-зависимого повышения сосудистого сопротивления. У женщин четвертой группы уровень ЭТ-1 составлял $2,15 \pm 0,17$ фмоль/мл, что значительно больше по сравнению с 1 группой (в 5,08 раза, $p = 0,000001$), со второй группой (в 4,08 раза, $p = 0,000001$) и в сопоставлении с третьей группой (в 1,23 раза, $p = 0,0029$). СДО в ПМА в четвертой группе по сравнению с первой увеличивалось в 1,62 раза ($p = 0,000001$), а в сопоставлении со второй – в 1,15 раза ($p = 0,00002$). При этом у пациенток четвертой группы в сравнении с третьей группой СДО в ПМА возрастало в 1,13 раза ($p = 0,024$). В четвертой группе в отличие от первой наблюдалось увеличение СДО в ЛМА в 1,58 раза ($p = 0,000001$), а в сравнении со второй группой СДО в ЛМА было больше в 1,07 раза ($p = 0,00021$). У пациенток четвертой группы в сопоставлении с третьей обнаруживались более высокие показатели СДО в ЛМА (в 1,06 раза, $p = 0,0207$). Выявлялась более сильная зависимость величины СДО в ПМА и концентрации ЭТ-1 ($r = 0,86$; $p < 0,001$) и слабая корреляционная связь СДО в ЛМА и ЭТ-1 ($r = 0,47$; $p < 0,01$), что отражает влияние эндотелиальной дисфункции на повышение тонуса маточных артерий. **Заключение.** Развитие ХСПН в третьем триместре гестации у женщин, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре бе-

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: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н. Изменение содержания эндотелина-1 и состояния кровотока в маточных артериях у женщин в третьем триместре гестации при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.92–97. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-92-97

For citation:

Gorikov I.N. Changes in the concentration of endothelin-1 and the state of blood flow in the uterine arteries of women in the third trimester of gestation with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):92–97 (in Russian). DOI:10.36604/1998-5029-2021-81-92-97

ременности, в отличие от ХКПН при аналогичной инфекционной патологии у беременных, характеризуется более выраженным ростом сосудистого сопротивления в бассейне маточных артерий на фоне эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: эндотелин-1, кровоток, маточные артерии, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

CHANGES IN THE CONCENTRATION OF ENDOTHELIN-1 AND THE STATE OF BLOOD FLOW IN THE UTERINE ARTERIES OF WOMEN IN THE THIRD TRIMESTER OF GESTATION WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.N.Gorikov

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

SUMMARY. Aim. To assess the change in the concentration of endothelin-1 (ET-1) and the state of uteroplacental blood flow in women in the third trimester of gestation with exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** A comprehensive examination of 120 women with pregnancies uncomplicated and complicated by exacerbation of CMVI in the second trimester of gestation was carried out. The first group consisted of 30 women with a seronegative CMVI normal pregnancy, the second group – 30 patients with a latent course of CMVI and the development of chronic compensated placental insufficiency (CCPI), the third – 30 women with exacerbation of CMVI and CCPI, and the fourth – 30 patients with exacerbation of CMVI and chronic subcompensated placental insufficiency (CSPI). **Results.** With the development of CCPI at 30-34 weeks of gestation in women of the second group, compared with the first, the concentration of ET-1 in blood serum increased to 1.16 ± 0.09 fmol/L (in the control – 0.86 ± 0.08 fmol/L, $p < 0.05$). There was an increase in the systolic-diastolic ratio (SDR) in the right uterine artery (RUA) by 1.40 times ($p = 0.000001$) and in the left uterine artery (LUA) by 1.46 times ($p = 0.000001$), which illustrated the important role of endothelial activation in increasing resistance in the uterine artery basin. In the third group, in comparison with the first and second ones, an increase in the concentration of ET-1 was recorded to 1.57 ± 0.13 fmol/L ($p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively), reflecting a more pronounced activation of the endothelium. In women of the third group, in comparison with the first and second groups, there was an increase in SDR in the RUA by 1.43 times ($p = 0.000001$) and 1.01 times ($p = 0.046$), respectively. Comparison of blood flow in the LUA in women in the third group in comparison with that in the first and second groups showed an increase in SDR by 1.47 times ($p = 0.000001$) and 1.01 times ($p = 0.0462$), respectively. At the same time, a strong positive correlation was recorded between the SDR in the RUA and the level of ET-1 ($r = 0.76$; $p < 0.001$), which is a marker of an endothelium-dependent increase in vascular resistance. In women of the fourth group, the level of ET-1 was 2.15 ± 0.17 fmol/L, which is significantly higher compared with group 1 (5.08 times, $p = 0.000001$), with the second group (4.08 times, $p = 0.000001$) and in comparison with the third group (1.23 times, $p = 0.0029$). SDR in RUA in the fourth group compared to the first one increased by 1.62 times ($p = 0.000001$), and compared to the second – by 1.15 times ($p = 0.00002$). At the same time, in patients of the fourth group in comparison with the third group, SDR in RUA increased by 1.13 times ($p = 0.024$). In the fourth group, in contrast to the first one, there was an increase in SDR in LUA by 1.58 times ($p = 0.000001$), and in comparison, with the second group, SDR in LUA was 1.07 times higher ($p = 0.00021$). Patients of the fourth group, in comparison with the third one, had higher SDR indices in the LUA (1.06 times, $p = 0.0207$). There was a stronger relationship between the SDR value in RUA and the concentration of ET-1 ($r = 0.86$; $p < 0.001$) and a weak correlation between SDR in LUA and ET-1 ($r = 0.47$; $p < 0.01$), which reflects the influence of endothelial dysfunction in response to an increase in the tone of the uterine arteries. **Conclusion.** The development of CSPI in the third trimester of gestation in women who underwent an exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy, in contrast to CCPI with a similar infectious pathology in pregnant women, is characterized by a more pronounced increase in vascular resistance in the uterine artery basin against the background of endothelial dysfunction.

Key words: endothelin-1, blood flow, uterine arteries, cytomegalovirus infection, pregnancy.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид, обладающий вазоконстрикторной активностью, рецепторы которого определяются в стенке магистральных артерий [1], а также в сосудах хориальной пластинки и ворсин плаценты [2]. Активация эндотелия, приводящая к повышению выработки ЭТ-1, часто отмечается при акушерской и инфекционной патологии у беременных, приводя к гемодинамическим нарушениям в системе мать-плацента-плод [3, 4]. Несмотря на известную роль

ЭТ-1 в регуляции сосудистого тонуса [5], до настоящего времени не показаны изменения концентрации данного биологического маркера и показателей кровотока в маточных артериях во втором триместре беременности при острой фазе хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), ассоциированной с формированием хронической плацентарной недостаточности (ХПН).

Цель работы – оценить изменение содержания ЭТ-

1 и кровотока в маточных артериях у женщин при обострении ЦМВИ во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

У 120 женщин на 30-34 неделях гестации оценивалось содержание в сыворотке крови ЭТ-1 и состояние кровотока в маточных артериях. Среди обследованных пациенток выделялись 4 группы. В первую группу вошли 30 серонегативных по ЦМВИ здоровых беременных, во вторую – 30 женщин с хронической компенсированной плацентарной недостаточностью (ХКПН), обусловленной латентной ЦМВИ, в третью – 30 пациенток с ХкПН, инициированной обострением ЦМВИ, и в четвертую - 30 женщин с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (ХСПН), ассоциированной с обострением ЦМВИ. Диагностика ХПН проводилась с использованием общепринятых методов [6, 7].

Критерии включения:

- женщины в возрасте 18-30 лет с серонегативной по ЦМВИ беременностью на 30-34 неделях гестации;
- стойкая ремиссия хронической герпесвирусной инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов;
- пациентки с латентным течением ЦМВИ на 30-34 неделях беременности и ХКПН;
- отсутствие в анамнезе генетических, эндокринных, аутоиммунных и анатомических причин невынашивания беременности;
- ХКПН на 30-34 неделях гестации, развившаяся у пациенток, перенесших обострение ЦМВИ на 21-24 неделях беременности;
- ХСПН на 30-34 неделях беременности, осложненной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации;
- отсутствие у беременных острой респираторной вирусной инфекции, инфекций, передающихся половым путем, врожденных пороков развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем;
- письменное согласие пациентки на проведение серологического и функционального исследования.

Критерии исключения:

- больные с первичной ЦМВИ и ВПГ 1, 2;
- женщины в возрасте менее 18 и более 30 лет, с одноплодной или многоплодной беременностью, осложненной обострением ЦМВИ во втором триместре беременности;
- генетические, эндокринные, аутоиммунные и анатомические причины угрозы невынашивания беременности;
- обострение ЦМВИ во втором триместре гестации, ассоциированное с развитием декомпенсированной ХПН на 30-34 неделях беременности;
- наличие у беременных симптомов острой респираторной вирусной инфекции, а также среднетяжелой и тяжелой соматической, акушерской патологии, эндо-

кринных и иммуноассоциированных заболеваний;

- рубец на матке и аномалии её развития, а также врожденная патология плаценты и плода;
- отсутствие согласия беременных на проведение исследований.

Исследование сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях проводилось на аппарате ALOKA SSD-1700 (Япония). Для оценки кровотока в исследуемых артериальных сосудах использовалось систоло-диастолическое отношение (СДО).

С помощью иммуноферментного анализа у всех обследованных в сыворотке крови оценивалось содержание ЭТ-1 (фмоль/мл) (реагенты фирмы «Biomedica Group», Австрия).

При верификации латентной ЦМВИ и обострения ЦМВИ проводилось определение типоспецифических антител IgM и IgG к ЦМВ и ВПГ-1, 2 с помощью наборов «ЦМВ-IgM-стрип», «ЦМВ-IgG-стрип», «ВПГ-1,2-IgM-стрип», «ВПГ-1,2-IgG-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); индекса avidности IgG к ЦМВ и ВПГ-1,2 с использованием наборов «ВекторЦМВ-IgG-avidность» и «ВекторВПГ-1,2-IgG-avidность» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), а также посредством выделения ДНК ЦМВ в крови, моче, буккальном эпителии и содержимом цервикального канала (НПО «ДНК-технология», г. Москва).

Забор крови для оценки вирусологического статуса и функционального состояния эндотелия, а также проведение доплерометрии маточных артерий проводились у беременных с их согласия, а также 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. Исследование получило одобрение Комитета по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

При определении достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали t- критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни (Me [Q1–Q3]), где Me – медиана, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль. Установление силы и направленности связей между гемодинамическими показателями и функции эндотелия осуществлялось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У женщин на 20-24 неделях гестации при латентном течении и обострении ЦМВИ во втором триместре беременности регистрировались неоднотипные изменения уровня ЭТ-1 в сыворотке крови и маточного кровотока. Показатели данного биологического маркера в первой группе равнялись $0,86 \pm 0,08$ фмоль/мл. При

доплерометрическом анализе величина СДО в правой маточной артерии составляла 1,72 (1,61–2,22) отн. ед., а СДО в левой маточной артерии –1,65 (1,58–2,13) отн. ед. (табл.).

У пациенток второй группы уровень ЭТ-1 в сыворотке крови соответствовал $1,16 \pm 0,09$ фмоль/мл, что достоверно выше по сравнению с таковым в первой группе ($p < 0,05$). Отмечалось увеличение СДО в правой маточной артерии в 1,40 раза ($p = 0,000001$). При оценке гемодинамики в левой маточной артерии обнаруживалось повышение сопротивления току крови (СДО) в 1,46 раза ($p = 0,000001$). Это иллюстрировало участие активации эндотелия в изменении тонуса кровеносных сосудов и в повышении сопротивления в бассейне маточных артерий.

В третьей группе наблюдалось увеличение содер-

жания ЭТ-1 до $1,57 \pm 0,13$ фмоль/мл, что в 1,82 раза больше в сравнении с первой группой ($p < 0,001$) и превосходило концентрацию ЭТ-1 во второй группе в 1,35 раза ($p < 0,05$). У женщин третьей группы в сопоставлении с первой наблюдалось повышение в правой маточной артерии величины СДО в 1,43 раза ($p = 0,000001$), а по сравнению со второй – в 1,01 раза ($p = 0,046$). При оценке кровотока в левой маточной артерии в третьей группе в сопоставлении с первой группой обнаруживалось увеличение СДО в 1,47 раза ($p = 0,000001$), в сравнении со второй – в 1,01 раза ($p = 0,0462$). Обнаруживалась корреляция между величиной СДО в правой маточной артерии и содержанием ЭТ-1 в сыворотке крови ($r = 0,76$; $p < 0,001$), отражающая их тесную взаимосвязь [3].

Таблица

Изменение СДО в правой и левой маточных артериях у женщин на 30-34 неделях беременности в исследуемых группах, Ме (Q1 – Q3)

Показатели	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
СДО в правой маточной артерии, отн. ед.	1,72 (1,61–2,22)	2,42 (2,07–2,52) $p = 0,000001$	2,46 (2,21–2,87) $p = 0,000001$ $p_1 = 0,046$	2,80 (2,41–3,21) $p = 0,000001$ $p_1 = 0,000001$ $p_2 = 0,024$
СДО в левой маточной артерии, отн. ед.	1,65 (1,58–2,13)	2,42 (1,78–2,46) $p = 0,000001$	2,44 (2,18–2,88) $p = 0,000001$ $p_1 = 0,0462$	2,61 (2,42–3,23) $p = 0,000001$ $p_1 = 0,000004$ $p_2 = 0,0207$

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_1 – то же с показателями второй группы; p_2 – то же с показателями третьей группы.

У женщин четвертой группы в сыворотке крови концентрация ЭТ-1 возросла до $2,15 \pm 0,17$ фмоль/мл, что в 2,5 раза больше ($p < 0,001$), чем в первой группе, в 1,85 раза выше, чем во второй группе ($p < 0,001$) и в 1,36 раза – в сопоставлении с третьей группой ($p < 0,01$). При доплерометрии на 30-34 неделях беременности в четвертой группе в сравнении с первой регистрировалось повышение СДО в правой маточной артерии в 1,62 раза ($p = 0,000001$), а в сопоставлении со второй группой – в 1,15 раза ($p = 0,000001$). При этом у пациенток четвертой группы по сравнению с третьей обнаруживались более высокие показатели СДО в правой маточной артерии (в 1,13 раза; $p = 0,024$). В четвертой группе в отличие от первой наблюдалось увеличение СДО в левой маточной артерии в 1,58 раза ($p = 0,000001$), а в сравнении со второй группой СДО в левой маточной артерии возросло в 1,07 раза ($p = 0,000004$). У пациенток четвертой группы в отличие от третьей регистрировалось повышение СДО в левой

маточной артерии в 1,06 раза ($p = 0,0207$), связанное с развитием эндотелиальной дисфункции [8]. При анализе зависимости сосудистого сопротивления в маточных артериях и активности эндотелия устанавливалась сильная прямая связь СДО в правой маточной артерии с содержанием ЭТ-1 ($r = 0,86$; $p < 0,001$) и слабая положительная взаимосвязь СДО в левой маточной артерии и ЭТ-1 ($r = 0,47$; $p < 0,01$).

Таким образом, при ХКПН у пациенток на 30-34 неделях гестации, обусловленной обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, активация эндотелия подтверждается ростом содержания ЭТ-1, участвующего в инициации вазопрессорных реакций на уровне правой и левой маточных артерий. Формирование ХСПН у женщин с обострением инфекционного заболевания во втором триместре гестации тесно связано с эндотелиальной дисфункцией, инициирующей вазоспастические процессы и более выраженный рост сосудистого сопротивления в маточных артериях.

Выводы

1. При ХКПН у пациенток на 30-34 неделях гестации с латентной ЦМВИ по сравнению с серонегативными по ЦМВИ женщинами с неосложненным течением беременности, отмечается увеличение содержания в сыворотке крови ЭТ-1. Это отражает повышение активности эндотелиальной выстилки кровеносного русла матки и сосудов фетоплацентарного комплекса, инициирующих рост сопротивления току крови в сосудах матки.

2. Развитие ХСПН в отличие от ХКПН, инициированной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации, обусловлено более выраженным подъёмом уровня ЭТ-1 в сыворотке крови и указывает на форми-

рование эндотелиальной дисфункции, определяющей повышение сосудистого сопротивления току крови в бассейне маточных артерий.

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. Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Российский кардиологический журнал. 2014. №11. С.83–87. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-83-87

2. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). СПб.: Изд-во Н-Л., 2012. 176 с. ISBN 978-5-94869-150-3

3. Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плодового кровотока и развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной отслойке плаценты // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки. 2016. №1(22). С.82–85.

4. Капительный В.А., Екимова Е.В., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Роль бактериальных агентов в структуре нарушений маточно-плацентарной перфузии // Гинекология. 2015. Т.17, №3. С.54–59.

5. Дремина Н.Н., Шуригин М.Г., Шуригина И.А. Эндотелины в норме и патологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №10-2. С.210–214.

6. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с. ISBN 978-5-225-02775-9

7. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В., Козлова У.А. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т.9, №2. С.5–11.

8. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности // Акушерство и гинекология. 2008. №2. С.7–10.

REFERENCES

1. Alieva A.M., Chirkova N.N., Pinchuk T.V., Andreeva O.N., Pivovarov V.Yu. Endothelins and cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology* 2014; (11):83–87 (in Russian). doi:10.15829/1560-4071-2014-11-83-87

2. Aylamazyan E.K., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. Functional morphology of the human placenta in health and disease (neuroimmunoendocrine aspects). SPb.: NL; 2012 (in Russian).

3. Pakhomova J.E. Assessment of the uterine –fetal blood flow and development of endothelial dysfunction at premature detachment of placenta. *Evraziyskiy Soyuz Uchenykh (ESU). Meditsinskiye nauki*. 2016; 1(1):82–85 (in Russian).

4. Kaptil'niy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya YU.B. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. The role of bacterial agents in the structure of deterioration of uteroplacental perfusion. *Ginekologiya* 2015; 17(3):54–59 (in Russian).

5. Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endothelins under normal and pathological condition. *International journal of applied and fundamental research* 2016; (10-2): 210–214 (in Russian).

6. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN 978-5-225-02775-9

7. Strizhakov A.N., Voloshchuk I.N., Timokhina E.V., Kozlova U.A. Morphofunctional changes in the placenta with placental insufficiency of varying severity. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 9(2): 5–11 (in Russian).

8. Klimov V.A. Endothelium of the fetoplacental complex in the physiological and pathological course of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya* 2008; (2):7–10 (in Russian).

Информация об авторе:

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

Author information:

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

*Поступила 26.07.2021
Принята к печати 10.08.2021*

*Received July 26, 2021
Accepted August 10, 2021*

УДК (577.164.3+577.125.3)618.36-06:618.39]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104

РОЛЬ α -ТОКОФЕРОЛА И ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. В настоящее время общепризнано, что цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из основных причин невынашивания беременности. Однако механизм данного воздействия изучен недостаточно. При этом показано влияние кислот ω -3 семейства и α -токоферола (α ТФ) на процесс плацентации посредством проангиогенного действия. **Цель.** Изучить содержание α ТФ и кислот ω -3 семейства в периферической крови и установить их роль в невынашивании беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с реактивацией ЦМВИ. **Материалы и методы.** В исследование по типу случай–контроль включены 64 женщины в первом триместре беременности (7-10 недель), из них 36 – ЦМВ-серопозитивных с реактивацией ЦМВИ (основная группа) и 28 – ЦМВ-серонегативных (контрольная группа). ЦМВИ диагностировали по определению антител класса М и G методом ИФА, а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. Содержание кислот ω -3 семейства (эйкозапентаеновой – ЭПК, докозагексаеновой – ДГК) в сыворотке крови изучали методом капиллярной газожидкостной хроматографии (J.P.Carreau, J.P.Dubacq) Концентрацию α ТФ определяли флуорометрическим методом (L.G.Hansen, W.I.Warwich). **Результаты.** У женщин основной группы в периферической крови наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания α ТФ до $1,32 \pm 0,025$ мкг/мл по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($1,49 \pm 0,029$ мкг/мл). При этом уровни ЭПК и ДГК также были статистически достоверно ($p < 0,001$) ниже аналогичного показателя контрольной группы и составили, соответственно, $1,09 \pm 0,012$ и $6,09\% \pm 0,015\%$ (в контроле $1,29 \pm 0,071$ и $8,80 \pm 0,071\%$, соответственно). **Заключение.** Полученные результаты исследования позволяют установить важную роль нарушений содержания α -ТФ, ЭПК и ДГК в патогенезе невынашивания беременности при реактивации ЦМВИ в ранние периоды гестации, что может служить основой для расширения диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии беременных.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, α -токоферол, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, невынашивание беременности.

THE ROLE OF α -TOCOPHEROL AND ω -3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN MISCARRIAGE AT EARLY STAGES OF PREGNANCY WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

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

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

SUMMARY. Introduction. It is now generally acknowledged that cytomegalovirus infection (CMVI) is one of the main causes of miscarriage. However, the mechanism of this effect has not been sufficiently studied. At the same time, the influence of acids of the ω -3 family and α -tocopherol (α TP) on the placentation process through a pro-angiogenic

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., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Роль α -токоферола и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.98–104. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. The role of α -tocopherol and ω -3 polyunsaturated fatty acids in miscarriage at early stages of pregnancy with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):98–104 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-98-104

action is shown. **Aim.** To study the concentration of α TP and ω -3 family acids in the peripheral blood and establish their role in miscarriage in CMV-seropositive women with CMVI reactivation. **Materials and methods.** A case-control study included 64 women in the first trimester of pregnancy (7-10 weeks), of which 36 were CMV-seropositive with CMVI reactivation (main group) and 28 were CMV-seronegative (control group). CMVI was diagnosed by the determination of class M and G antibodies by ELISA, as well as CMV DNA detected by PCR. The concentration of ω -3 acids of the family (eicosapentaenoic – EPA, docosahexaenoic – DHA) in blood serum was studied by capillary gas-liquid chromatography (J.P.Carreau, J.P.Dubacq). The α TP concentration was determined by the fluorometric method (L.G.Hansen, W.I.Warwich). **Results.** In women of the main group, a significant ($p < 0.001$) decrease in the concentration of α TP to $1.32 \pm 0.025 \mu\text{g/mL}$ was observed in the peripheral blood compared to the same indicator in the control group ($1.49 \pm 0.029 \mu\text{g/mL}$). At the same time, the levels of EPA and DHA were also statistically significant ($p < 0.001$) lower than the same indicator in the control group and amounted to 1.09 ± 0.012 and $6.09 \pm 0.015\%$, respectively (in the control, 1.29 ± 0.071 and $8.80 \pm 0.071\%$, respectively). **Conclusion.** The obtained results of the study allow us to establish the important role of disorders in the content of α -TF, EPA and DHA in the pathogenesis of miscarriage during reactivation of CMVI in the early periods of gestation, which can serve as a basis for expanding diagnostic and therapeutic measures in this pathology of pregnant women.

Key words: cytomegalovirus infection, α -tocopherol, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, miscarriage.

К числу наиболее актуальных и важных как в научно-теоретическом, так и в медицинско-социальном аспектах проблем относится угроза невынашивания беременности, частота которой составляет 18-20% и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и высокоэффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последнее время. У 78-85% пациенток с угрозой невынашивания беременности персистирует цитомегаловирус (ЦМВ), что объясняется его высокой тератогенностью и способностью нарушать формирование плаценты и эмбриональных тканей [1, 2].

Инфицирование ЦМВ в ранние сроки беременности приводит к ее самопроизвольному прерыванию (9,7%), угроза прерывания беременности наблюдается у 36%, преждевременные роды у 30%, перинатальная заболеваемость у 5,4% беременных [3]. Механизмом указанных патологических состояний может являться патогенное действие вируса на фетоплацентарную систему. При этом наблюдается нарушение инвазии синцитиотрофобласта [4], гестационной трансформации трофобласта и ворсин хориона [5], происходят деструктивные процессы вследствие активации процессов перекисного окисления липидов и медиаторов воспаления [6], нарушения гормонального баланса [7]. Таким образом, за счет оказания патогенного действия вируса на уровне микроскопических структур и его роли в нарушении обмена веществ, при ЦМВ инфекции (ЦМВИ) намного чаще встречается неразвивающаяся беременность.

Крайне малоизученной областью исследований является исследование роли конкретных липидов, необходимых для развития. Ооциты представляют собой богатую липидами среду, обеспечивающую запасы энергии и прекурсоры для роста и биосинтеза мембран. Однако новые литературные данные свидетельствуют о том, что различные жирные кислоты (ЖК) способствуют развитию и росту эмбрионов за счет средств, выходящих за рамки удовлетворения потребностей в энергии. Так, зарубежные исследователи уста-

новили непосредственную роль полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) в процессе оплодотворения [8], регуляции раннего эмбриогенеза [9, 10], ангиогенезе [11]. Докозагексаеновая кислота (ДГК) может оказывать влияние на процесс плацентации посредством проангиогенного действия, а также стимулирует формирование нервной трубки в первом триместре гестации [12]. Помимо этого показано, что эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) обладает антиапоптотическим эффектом и подавляет окислительный стресс путем уменьшения уровня активных форм кислорода, малонового диальдегида и усиления продукции фермента глутатионпероксидазы в условиях гипоксии. В комбинации с ДГК, метморфином и γ -аминомасляной кислотой происходит поддержка жизнеспособности клеток при гипоксии посредством повышения уровня экспрессии гипоксия-индуцированного фактора и снижения активности каспазы 3 [13].

Есть свидетельства того, что наряду с ПНЖК решающее значение для эмбрионального развития человека имеет α -токоферола (α ТФ) [14], который обладает иммуномодулирующим эффектом, участвует в развитии плаценты [15], способствует ангиогенезу [16, 17]. Помимо этого, α ТФ необходим для нормального развития нервной системы, тогда как его дефицит вызывает продолжительные нейрокогнитивные нарушения. Также отмечается, что эмбриональный дефицит α ТФ вызывает стойкие нарушения липидного, антиоксидантного и энергетического метаболизма, несмотря на потребление адекватной диеты с добавлением данного витамина [18].

Цель исследования – изучить содержание α ТФ и кислот ω -3 семейства в периферической крови и установить их роль в невынашивании беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с реактивацией ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

В исследование по типу случай-контроль включены 64 женщины в первом триместре беременности (7-10 недель), из них 36 – ЦМВ-серопозитивных женщин с реактивацией ЦМВИ (основная группа) и 28 – ЦМВ-

серонегативных женщин (контрольная группа).

Основные критерии включения беременных в исследование: наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, подтвержденная лабораторными данными реактивация ЦМВИ на сроке 7-10 недель беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВИ, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем.

В качестве биологического образца для исследования была использована сыворотка периферической крови, моча.

Клинический диагноз первичной ЦМВИ устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности <50%), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; реактивацию ЦМВИ – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

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

Содержание кислот ω -3 семейства (ЭПК, ДГК) в сыворотке крови изучали методом капиллярной газожидкостной хроматографии по методике, описанной J.P.Caгеau, J.P.Dubacq [19]. Концентрацию α -ТФ определяли флюорометрическим методом по прописи L.G.Hansen, W.I.Warwich [20].

Данное исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Исследования одобрены Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Все вычисления и статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 18.0. Полученные результаты оценивали методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Проверку на соответствие нормальному закону распределения проводили при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Во всех группах распределение было нормальным, поэтому статистическая значимость различий между группами определялась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Значения выражали как среднее арифметическое (M) \pm среднее квадратичное отклонение (δ). Во всех случаях $p < 0,05$

считали статистически значимым.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у женщин основной группы в периферической крови наблюдалось достоверное снижение содержания α ТФ до $1,32 \pm 0,025$ мкг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($1,49 \pm 0,029$ мкг/мл). При этом уровни ЭПК и ДГК также были ниже аналогичного показателя контрольной группы и составили, соответственно, $1,09 \pm 0,012\%$ ($p < 0,001$) и $6,09\% \pm 0,015\%$ ($p < 0,001$), в контроле – $1,29 \pm 0,071\%$ ($p < 0,001$) и $8,80\% \pm 0,071\%$ ($p < 0,001$), соответственно. Выявленные изменения исследуемых показателей свидетельствовали о развитии дисбаланса в системе регуляции процессов пероксидации и воспалительных реакций, поддерживаемых антиоксидантом α ТФ, определяющих нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла, что соотносилось с характером течения беременности. Все беременные женщины основной группы имели клинические признаки угрозы прерывания беременности (тянущие боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей).

Получены новые научные данные, описывающие взаимодействие между α ТФ, ПНЖК и липооксигеназами во время эмбриогенеза. При этом показано, что во время эмбрионального развития, α ТФ специально требуется для защиты ω -3 ДГК или опосредования продукции и/или действия биоактивных липидных медиаторов, синтезируемых из данной кислоты [21]. Предполагается, что α ТФ локализуется совместно с фосфолипидными доменами, обогащенными ПНЖК клеточной мембраны [22]. Более того, пероксидный радикал, образующийся из ПНЖК, будет локализоваться на границе раздела воздух-вода, где гидроксильная группа α ТФ перехватывает радикал и восстанавливает его [23].

Исследователи полагают, что эмбриональное развитие зависит от достаточного количества ДГК, арахидиновой, ЭПК кислот и специфических продуктов их окисления, а также от уровня α ТФ, который защищает эмбрион от окислительного повреждения. Подчеркивается, что в условиях дефицита α ТФ истощаются запасы ПНЖК, повышается синтез их гидроксипроизводных [24], что подтверждается полученными нами данными. В конечном итоге развивается окислительный стресс, который может быть причиной возникновения апоптоза в различных тканях. Клетки, имеющие дефекты антиоксидантной защиты (низкие показатели α ТФ, кислот ω -3 семейства) становятся наиболее чувствительными к воздействиям, вызывающим их запрограммированную гибель [25]. Апоптоз может изменять функциональную активность плаценты, регулируя процесс дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. Более того, формирование новых сосудов путем ангиогенеза про-

исходит при одновременном участии процессов апоптоза. Таким образом, в физиологических условиях апоптоз является ключевым механизмом, осуществляющим комплексный контроль фетоплацентарного роста и развития [26]. Нарушение регуляции апоптоза, наблюдаемое при реактивации ЦМВИ, приводит к снижению числа клеток синцитиотрофобласта, нарушению инвазии трофобласта в маточно-плацентарные артерии [4, 27], что способствует морфофункциональной несостоятельности развивающейся плаценты.

Следовательно, недостаточная выработка α -ТФ и кислот ω -3 семейства может являться одной из причин самопроизвольного прерывания беременности, так как данные соединения служат важными факторами эмбрионального развития.

Оценка достоверности проводимого исследования может быть реализована с помощью статистической обработки исходных выборок, формируемых в рамках сбора специфических лабораторных данных. При этом для решения подобных медицинских задач обычно используются типовые методики дискриминантного анализа.

Для анализа выбранных оценочных критериев определялся прогностический индекс (ПИ), по формуле, разработанной с использованием метода дискриминантного анализа:

$$\begin{aligned} \text{ПИ} &= -151,975 - (23,532 \times \alpha\text{ТФ}) \\ &+ (13,563 \times \text{ЭПК}) + (26,946 \times \text{ДГК}); \\ \text{ПИ} &= -151,975 - (23,532 \times 1,32) - \\ &+ (13,563 \times 1,10) + (26,946 \times 6,10); \\ \text{ПИ} &= -33,585. \end{aligned}$$

Вычисленному путем статистического анализа ПИ (-33,585) соответствует граничное значение дискриминантной функции (-32,709). При ПИ равном или меньше граничного значения, прогнозируют риск угрозы невынашивания беременности при реактивации ЦМВИ в ранние сроки. При ПИ больше граничного значения прогнозируют нормальное течение первого триместра гестации. Поскольку ПИ (-33,585) меньше граничного значения дискриминантной функции (-32,709), то у женщин с реактивацией ЦМВИ на фоне низких значений α -ТФ и кислот ω -3 семейства (ЭПК и ДГК) в периферической крови прогнозируют угрозу невынашивания беременности.

Пример конкретной реализации способа.

Беременная А., 20 лет, находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница».

Поступила с болями внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей. Гинекологический анамнез осложнен: 1 медицинский аборт без осложнений. Проведен анализ крови на TORCH-инфекции, содержание α -ТФ, ЭПК и ДГК, УЗИ органов малого таза. По данным ИФА выявлены антитела IgM к ЦМВ, титр антител IgG составил 1600, индекс авидности – 95%.

По данным УЗИ – в полости матки имеется эмбрион, соответствующий 7-недельной беременности, сердцебиение определяется. Гипертонус по задней стенке матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона).

Диагноз: беременность 7-8 недель. Угрожающий самопроизвольный выкидыш. Хроническая ЦМВИ, стадия обострения.

При лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание α -ТФ – 1,29 мкг/мл, ЭПК – 1,08%, ДГК – 6,03%. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил (-34,495), что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания в ранние сроки.

На третий день стационарного лечения усилились боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз: самопроизвольный выкидыш в ходу при сроке 7 недель беременности.

Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют установить важную роль нарушений содержания α -ТФ, ЭПК, ДГК в патогенезе невынашивания беременности при реактивации ЦМВИ в ранние периоды гестации, что может служить основой для расширения диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии беременных.

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. Петров Ю.А., Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Риски для беременной и плода при цитомегаловирусной инфекции // Главный врач Юга России. 2019. №1(65). С.91–96.
2. Петрова К.К. Клинико-функциональные и гормональные причины раннего невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. №4(71). С.111–113. <https://doi.org/10.5281/zenodo.835377>
3. Gao Z., Zhou L., Bai J., Ding M., Liu D., Zheng S., Li Y., Li X., Wang X., Jin M., Shangting H., Qiu C., Wang C., Zhang X., Zhang C., Chen X. Assessment of HCMV-encoded microRNAs in plasma as potential biomarkers in pregnant

women with adverse pregnancy outcomes // *Ann. Transl. Med.* 2021. Vol.9, №8. Article number: 638. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7354>

4. Tao L., Suhua C., Juanjuan C., Zongzhi Y., Juan X., Dandan Z. In vitro study on human cytomegalovirus affecting early pregnancy villous EVT's invasion function // *Viol. J.* 2011. №8. Article number: 114. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-114>

5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. М.: Медицина, 1999. 446 с. ISBN 978-5-225-02775-9

6. Ишутина Н.А. Активность фосфолипазы А2 и состояние процессов перекисного окисления липидов в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией // *Успехи современного естествознания.* 2013. № 2. С.12–14.

7. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Петрова К.К., Приходько Н.Г. Гормональный обмен в плаценте при цитомегаловирусной инфекции. Благовещенск, 2020. 176 с.

8. Edmonds J.W., Prasain J.K., Dorand D., Yang Y., Hoang H.D., Vibbert J., Kubagawa H.M., Miller M.A. Insulin/FOXO signaling regulates ovarian prostaglandins critical for reproduction // *Dev. Cell.* 2010. Vol.19, №6. P.858–871. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.11.005>

9. Kniazeva M., Shen H., Euler T., Wang C., Han M. Regulation of maternal phospholipid composition and IP(3)-dependent embryonic membrane dynamics by a specific fatty acid metabolic event in *C. elegans* // *Genes Dev.* 2012. Vol.26, №6. P.554–566. <https://doi.org/10.1101/gad.187054.112>

10. Vrablik T.L., Watts J.L. Emerging roles for specific fatty acids in developmental processes // *Genes Dev.* 2012. Vol.26, №7. P.631–637. <https://doi.org/10.1101/gad.190777.112>

11. Pandya A.D., Das M.K., Sarkar A., Vilasagaram S., Basak S., Duttaroy A.K. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid // *Cell. Biol. Int.* 2016. Vol.40, №6. P.652–661. <https://doi.org/10.1002/cbin.10601>

12. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo // *Placenta.* 2011. Vol.32, №9. P.626–632. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.009>

13. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol.791. P.424–432. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.012

14. Wilcox A.J., Baird D.D., Weinberg C.R. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol.340, №23. P.1796–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402304>

15. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Haldorson G.J., Tibary A. Effect of tocopherol supplementation during last trimester of pregnancy on mRNA abundances of interleukins and angiogenesis in ovine placenta and uterus // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. №10. Article number: 4. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-4>

16. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Rodriguez J.S., Pelzer K.D., Sponenberg P.D., Thatcher C.D. Tocopherol induced angiogenesis in placental vascular network in late pregnant ewes // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010. №8. Article number: 86. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-86>

17. Wu Z., Zheng X., Meng L., Fang X., He Y., Li D., Zheng C., Zhang H. α -Tocopherol, especially α -tocopherol phosphate, exerts antiapoptotic and angiogenic effects on rat bone marrow-derived endothelial progenitor cells under high-glucose and hypoxia conditions // *J. Vasc. Surg.* 2018. Vol.67, №4. P.1263–1273. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.051>

18. McDougall M., Choi J., Truong L., Tanguay R., Traber M.G. Vitamin E deficiency during embryogenesis in zebrafish causes lasting metabolic and cognitive impairments despite refeeding adequate diets // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. №. 110. P. 250–260. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.012>.

19. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract // *J. Chromatogr.* 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

20. Hansen L.G., Warwich W.I. A fluorometric micro method for serum tocopherol // *Tech. Bull. Regist. Med. Technol.* 1966. Vol. 36, №6. P.131–136.

21. Lebold K.M., Traber M.G. Interactions between α -tocopherol, polyunsaturated fatty acids, and lipoxygenases during embryogenesis // *Free Radic Biol. Med.* 2014. Vol.66. P.13–19. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.039>

22. Atkinson J., Harroun T., Wassall S.R., Stillwell W., Katsaras J. The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes // *Mol. Nutr. Food. Res.* 2010. Vol.54, №5. P.641–651. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900439>

23. Marquardt D., Williams J.A., Kučerka N., Atkinson J., Wassall S.R., Katsaras J., Harroun T.A. Tocopherol activity correlates with its location in a membrane: a new perspective on the antioxidant vitamin E // *J. Am. Chem. Soc.* 2013. Vol.135, №20. P.7523–7533. <https://doi.org/10.1021/ja312665r>

24. Lebold K.M., Kirkwood J.S., Taylor A.W., Choi J., Barton C.L., Miller G.W., La Du J., Jump D.B., Stevens J.F., Tanguay R.L., Traber M.G. Novel liquid chromatography-mass spectrometry method shows that vitamin E deficiency depletes arachidonic and docosahexaenoic acids in zebrafish (*Danio rerio*) embryos // *Redox Biol.* 2013. Vol.2. P.105–113.

doi: 10.1016/j.redox.2013.12.007

25. Iskusnykh I.Y., Popova T.N., Agarkov A.A., Pinheiro de Carvalho M.Â., Rjevskiy S.G. Expression of glutathione peroxidase and glutathione reductase and level of free radical processes under toxoc hepatitis in rats // *J. Toxicol.* 2013. Vol.2013. Article number: 870628. <https://doi.org/10.1155/2013/870628>

26. Колобов А.В., Соколов Д.И., Королева Л.И., Евсюкова И.И., Сельков С.А., Кветной И.М. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2008. Вып.2(11). С.157–167.

27. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности // *Acta biomedica scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2019. Т.4, №2. С.16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

REFERENCES

1. Petrov Yu.A., Blesmanovich A.E., Alekhina A.G. Risks for pregnancy and fetus in cytomegalovirus infection. *Glavnyy vrach Yuga Rossii* 2019; (1):91–96. (in Russian).

2. Petrova K.K. Clinical, functional and hormonal causes of early miscarriage in women with citomegalovirus infection. *Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical ecology. Science* 2017; (4):111–113 (in Russian). <https://doi.org/10.5281/zenodo.835377>

3. Gao Z., Zhou L., Bai J., Ding M., Liu D., Zheng S., Li Y., Li X., Wang X., Jin M., Shangting H., Qiu C., Wang C., Zhang X., Zhang C., Chen X. Assessment of HCMV-encoded microRNAs in plasma as potential biomarkers in pregnant women with adverse pregnancy outcomes. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9(8):638. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7354>

4. Tao L., Suhua C., Juanjuan C., Zongzhi Y., Juan X., Dandan Z. In vitro study on human cytomegalovirus affecting early pregnancy villous EVT's invasion function. *Virolog. J.* 2011; (8):114. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-114>

5. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN 978-5-225-02775-9

6. Ishchtina N.A. Activity phospholipase A2 and state of processes of peroxide oxidation of lipids in the peripheric blood at pregnant with the herpes-virus infection contamination. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences* 2013; (2):12–14 (in Russian).

7. Dovzhikova I.V., Andriyevskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Petrova K.K., Prikhod'ko N.G. Hormonal metabolism in the placenta with cytomegalovirus infection. Blagoveshchensk; 2020 (in Russian).

8. Edmonds J.W., Prasain J.K., Dorand D., Yang Y., Hoang H.D., Vibbert J., Kubagawa H.M., Miller M.A. Insulin/FOXO signaling regulates ovarian prostaglandins critical for reproduction. *Dev. Cell* 2010; 19(6):858–871. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.11.005>

9. Kniazeva M., Shen H., Euler T., Wang C., Han M. Regulation of maternal phospholipid composition and IP(3)-dependent embryonic membrane dynamics by a specific fatty acid metabolic event in *C. elegans*. *Genes Dev.* 2012; 26(6):554–566. <https://doi.org/10.1101/gad.187054.112>

10. Vrablik T.L., Watts J.L. Emerging roles for specific fatty acids in developmental processes. *Genes Dev.* 2012; 26(7):631–637. <https://doi.org/10.1101/gad.190777.112>

11. Pandya A.D., Das M.K., Sarkar A., Vilasagaram S., Basak S., Duttaroy A.K. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid. *Cell. Biol. Int.* 2016; 40(6):652–661. <https://doi.org/10.1002/cbin.10601>

12. Johnsen G.M., Basak S., Weedon-Fekjcer M.S. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cell, HTR8/SVneo. *Placenta* 2011; 32(9):626–32. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.009>

13. Chandravanshi B., Bhonde R. Small molecules exert anti-apoptotic effect and reduce oxidative stress augmenting insulin secretion in stem cell engineered islets against hypoxia. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 791:424–432. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.012

14. Wilcox A.J., Baird D.D., Weinberg C.R. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(23):1796–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402304>

15. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Haldorson G.J., Tibary A. Effect of tocopherol supplementation during last trimester of pregnancy on mRNA abundances of interleukins and angiogenesis in ovine placenta and uterus. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; (10):4. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-4>

16. Kasimanickam R.K., Kasimanickam V.R., Rodriguez J.S., Pelzer K.D., Sponenberg P.D., Thatcher C.D. Tocopherol induced angiogenesis in placental vascular network in late pregnant ewes. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; (8):86. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-86>

17. Wu Z., Zheng X., Meng L., Fang X., He Y., Li D., Zheng C., Zhang H. α -Tocopherol, especially α -tocopherol phosphate, exerts antiapoptotic and angiogenic effects on rat bone marrow-derived endothelial progenitor cells under high-glucose and hypoxia conditions. *J. Vasc. Surg.* 2018; 67(4):1263–1273. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.051>

18. McDougall M., Choi J., Truong L., Tanguay R., Traber M.G. Vitamin E deficiency during embryogenesis in zebrafish causes lasting metabolic and cognitive impairments despite refeeding adequate diets. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 110:250–260. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.012>
19. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr.* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)
20. Hansen L.G., Warwich W.I. A fluorometric micro method for serum tocopherol. *Tech. Bull. Regist. Med. Technol.* 1966; 36(6):131–136.
21. Lebold K.M., Traber M.G. Interactions between α -tocopherol, polyunsaturated fatty acids, and lipoxygenases during embryogenesis. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 66:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.039>
22. Atkinson J., Harroun T., Wassall S.R., Stillwell W., Katsaras J. The location and behavior of alpha-tocopherol in membranes. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54(5):641–651. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900439>
23. Marquardt D., Williams J.A., Kučerka N., Atkinson J., Wassall S.R., Katsaras J., Harroun T.A. Tocopherol activity correlates with its location in a membrane: a new perspective on the antioxidant vitamin E. *J. Am. Chem. Soc.* 2013; 135(20):7523–7533. <https://doi.org/10.1021/ja312665r>
24. Lebold K.M., Kirkwood J.S., Taylor A.W., Choi J., Barton C.L., Miller G.W., La Du J., Jump D.B., Stevens J.F., Tanguay R.L., Traber M.G. Novel liquid chromatography-mass spectrometry method shows that vitamin E deficiency depletes arachidonic and docosahexaenoic acids in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Redox Biol.* 2013; 2:105–113. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.007
25. Iskusnykh I.Y., Popova T.N., Agarkov A.A., Pinheiro de Carvalho M.Â., Rjevskiy S.G. Expression of glutathione peroxidase and glutathione reductase and level of free radical processes under toxoc hepatitis in rats. *J. Toxicol.* 2013; 2013:870628. <https://doi.org/10.1155/2013/870628>
26. Kolobov A.V., Sokolov D.I., Koroleva L.I., Evsyukova I.I., Sel'kov S.A., Kvetnoy I.M. Role of angiogenesis infringements in formation of placental insufficiency in herpesvirus infections. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* 2008; (2):157–167 (in Russian).
27. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N. Effect of Oxidative Stress and Fatty Acids Disbalance on the Development of Apoptosis in the Placenta with Cytomegalovirus Infection in the First Trimester. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

Информация об авторах:

Author information:

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

Natalia A. Ishutina, PhD, 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

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

Irina A. Andrievskaya, PhD, 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

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Inna V. Dovzhikova, PhD, 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: dov_kova100@rambler.ru

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

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

Поступила 08.07.2021
Принята к печати 22.07.2021

Received July 08, 2021
Accepted July 22, 2021

УДК 618.33/.36:616-092:611-018(591.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-105-114

ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОРФОТИПЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ КРЫС НА ЭТАПАХ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ФЕТОГЕНЕЗА

Е.Н.Гордиенко, С.С.Целуйко

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Морфологический анализ развертывания гистогенетической информации легочной паренхимы на этапах позднего эмбриогенеза и фетогенеза у лабораторных крыс в пределах нормы реакции с верификацией по морфометрическим критериям индивидуальных морфотипов. **Материалы и методы.** Выполнено сравнительное морфологическое исследование гистогенеза энтодермальных производных легких крыс на критических периодах внутриутробного развития – позднем эмбриогенезе (14 сутки гестации), и позднем фетогенезе (20 сутки гестации) с применением морфометрической идентификации плоскостных параметров и комплекса плоскостных форм-факторов эпителиальных структур легкого. Морфометрические исследования осуществлены в программе «Морфометр» на полутонких срезах легкого крыс. **Результаты.** Описаны две критических стадии гистогенеза энтодермальных зачатков легких плода – псевдожелезистая и каналикулярная. Обоснованы варианты дискордантности индивидуального развития в пределах нормы реакции. Легкие плода на псевдожелезистой стадии и каналикулярной обнаруживают достоверные колебания плоскостных величин легочной паренхимы, наличие у разных особей вариантов плоскостных показателей энтодермальных производных, обозначивших индивидуальные морфотипы развития легкого крыс. На псевдожелезистой стадии у плодов с I типом, названным «компактным», общая площадь трубчатой системы и суммарный периметр достоверно уступают ($p < 0,001$) этим же показателям легкого II морфотипа, обозначенного как «воздушный». Величины одного канальца (наружный периметр, его площадь, размеры X-проекции и Y-проекции, длина эпителиальных трубочек) при I типе, напротив, достоверно больше, чем при II ($p < 0,01$). Среди форм-факторов достоверные отличия имеют элонгация (FE), квадратичность (FQ) и эквивалентный радиус (FR) ($p < 0,01$), менее значимы компактность (FF) и округлость (FC) ($p < 0,05$). Дискордантность развития установлена по ряду достоверных значений и на этапе позднего фетогенеза: площадь канальца ($p < 0,01$), площадь эпителия преацинозного отдела ($p < 0,001$), величина наружного периметра канальца, длина и, в меньшей степени, ширина канальца ($p < 0,05$) достоверно превышают таковые показатели II типа. В связи с этим размеры X- и Y- проекций при I типе также увеличены ($p < 0,05$). **Заключение.** В результате морфологических исследований верифицировано развитие энтодермальных производных легочной паренхимы на псевдожелезистой стадии (14 сутки гестации) и каналикулярной стадии (20 сутки гестации) у плодов крыс; внедрены морфометрические критерии оценки гистогенеза энтодермальных единиц паренхимы на критических этапах развития; проведен сравнительный анализ морфометрических показателей разных особей в динамике гестации; обьективизированы индивидуальные варианты двух морфотипов – «компактного-I» и «воздушного-II» в процессе гистогенеза легких плода.

Ключевые слова: легкие крыс, внутриутробное развитие, морфометрическая оценка, псевдожелезистая стадия, каналикулярная стадия.

HISTOGENETIC MORPHOTYPES OF RATS RESPIRATORY SYSTEM AT THE STAGES OF EARLY AND LATE FETOGENESIS

Контактная информация

Елена Николаевна Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: gen-45@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Elena N. Gordienko, PhD, DSc (Med.), Professor, Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gen-45@rambler.ru

Для цитирования:

Гордиенко Е.Н., Целуйко С.С. Гистогенетические морфотипы органов дыхания крыс на этапах раннего и позднего фетогенеза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.105–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-105-114

For citation:

Gordienko E.N., Tseluyko S.S. Histogenetic morphotypes of rats respiratory system at the stages of early and late fetogenesis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):105–114 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-105-114

E.N.Gordienko, S.S.Tseluyko

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

SUMMARY. Aim. Morphological analysis of the deployment of histogenetic information of pulmonary parenchyma at the stages of late embryogenesis and fetogenesis in laboratory rats within the limits of the norm of reaction with verification according to morphometric criteria of individual morphotypes. **Materials and methods.** Comparative morphological study of histogenesis of endodermal derivatives of the lungs of rats at critical periods of intrauterine development – late embryogenesis (day 14 of gestation), and late fetogenesis (day 20 of gestation) was performed using morphometric identification of plane parameters and a complex of plane form factors of epithelial structures of the lung. Morphometric studies were carried out in the Morphometer program on semi-thin sections of the rat lung. **Results.** Two critical stages of histogenesis of endodermal beginnings of fetal lungs are described – pseudoglandular and canalicular. The options of discordance of individual development within the response norm are justified. The lungs of the fetus at the pseudoglandular stage and the canalicular stage show significant fluctuations in the plane values of the pulmonary parenchyma, the presence in different individuals of variants of the plane values of endodermal derivatives, which indicated individual morphotypes of the development of the rat lung. At the pseudoglandular stage, in fetus with type I, called “compact”, the total area of the tubular system and the total perimeter are significantly inferior ($p < 0.001$) to the same indicators of the lung II morphotype, designated as “air”. The values of one tubule (the outer perimeter, its area, the dimensions of the X-projection and Y-projection, the length of the epithelial tubes) in type I, on the contrary, are significantly larger than in type II ($p < 0.01$). Among form factors, reliable differences have elongation (FE), squareness (FQ) and equivalent radius (FR) ($p < 0.01$), less significant compactness (FF) and roundness (FC) ($p < 0.05$). The discordance of development is established by a number of reliable values at the stage of late fetogenesis: the area of the tubule ($p < 0.01$), the area of the epithelium of the pre-acinar department ($p < 0.001$), the value of the outer perimeter of the tubule, the length and, to a lesser extent, the width of the tubule ($p < 0.05$) significantly exceed such type II indicators. In this regard, the dimensions of X- and Y-projections for type I are also increased ($p < 0.05$). **Conclusion.** As a result of morphological studies, the development of endodermal derivatives of pulmonary parenchyma at the pseudoglandular stage (day 14 of gestation) and the canalicular stage (day 20 of gestation) in rat fetus was verified; morphometric criteria for assessing the histogenesis of endodermal parenchyma units at critical stages of development have been introduced; comparative analysis of morphometric indices of different individuals in gestation dynamics; individual variants of two morphotypes are objectified – “compact-I” and “air-II” in the process of histogenesis of the fetal lungs.

Key words: rat lungs, intrauterine development, morphometric assessment, pseudoglandular stage, canalicular stage.

Пульмонология всегда была в числе приоритетных научных отраслей отечественной и мировой медицины. Однако начало третьего десятилетия XXI века, ассоциированное во всем мире с продолжающейся пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [1], делает ее проблемы наряду с вирусологией, геномикой, цитогенетикой, генодиагностикой доминирующими [2]. Успехи в изучении дыхательной патологии в вариантах возрастной онтогенетики [3], включая неонатологию [4], в том числе врожденные пороки развития [5], респираторные заболевания у детей [6], неразрывно связаны с достижениями теоретической медицины [7]. Многочисленные свидетельства того, что вирус SARS-CoV-2 может серьезно поражать сосудистое русло, сердце, нервную систему, кишечник, почки, яички, не отменяют того, что легкие и воздухоносные пути остаются в центре внимания при респираторной инфекции [8]. В настоящее время фундаментальные направления в пульмонологии имеют гораздо более широкие методические возможности для изучения патогенеза, клинических особенностей. Классическая экспериментальная биология исторически оценивает объект в трех аспектах: генезис – морфология – функция. Современные исследования в области рентгеновской томографической визуализации зарекомендовали себя как бесценные экспериментальные средства для получения трехмерной (3D)

информации о внутренней структуре органа [9]. Геномные диагностические методы [10] в аспекте персонализированной медицины, предполагают изучение особенностей, касающихся конкретного индивидуума, пациента (особи) на определенных этапах жизненного цикла – онтогенеза.

Феномен индивидуального развития в пределах вида содержит в себе проявления универсальности и разнообразия, и, несмотря на многочисленные исследования и открытия, именно поэтому продолжает оставаться загадкой. Внутриутробное развитие млекопитающих есть результат последовательной реализации программы трех геномов зиготы, эффектов ее собственного ядра, активности гомеозисных генов, генов, ответственных за эмбриональную индукцию, детерминацию и дифференцировку клеток, управляющих процессами раннего антенатального морфогенеза, которые свойственны и человеку. Однако их реализация протекает при участии эпигеномных факторов развивающегося организма в системе «мать-плацента-плод», и внешней среды [11].

Цель исследования: не исключая важности изучения роли генома нового организма и эпигеномных факторов в реализации гистогенетических потенциалов легких, обосновать целесообразность морфологического анализа для объективизации особенностей разветвления гистогенетической информации

энтодермального зачатка на двух критических этапах позднего эмбриогенеза и фетогенеза в пределах нормы реакции у лабораторных животных. Задачами исследования явились: морфологический анализ энтодермальных производных легочной паренхимы на псевдожелезистой стадии (14 сутки гестации), и каналикулярной стадии (20 сутки гестации); внедрение морфометрических критериев оценки гистогенеза энтодермальных единиц паренхимы на двух этапах развития; сравнительный анализ морфометрических показателей разных особей в динамике гестации; объективизация индивидуальных вариантов с идентификацией двух морфотипов легких плода крысы.

В качестве объекта исследования выбраны лабораторные крысы, которые, будучи гомойотермными животными, имеют гемохориальный тип плаценты, гематотрофный характер питания зародыша и плода, единый принцип нейрогуморальной регуляции деятельности репродуктивного системы-комплекса, а также обладают высокой степенью приспособляемости к различным условиям среды обитания.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 97 лабораторных беспородных самках крыс. Возраст молодых половозрелых крыс, включенных в исследование, составил 3-4 месяца, вес в пределах 150-200 г. Условием объективизации результатов морфологических исследований плодного материала служило выделение для всех животных строго датированных критических периодов фетогенеза: а) кульминационные фазы эстрального цикла: проэструс, эструс с целью строго датированной беременности и срока внутриутробного развития; б) 14 день гестации – поздний эмбриогенез – с органогенезом легких на псевдожелезистой стадии; в) 20 день гестации – поздний фетогенез – каналикулярная стадия развития легких плода, подготовка к родовому стрессу. Объективизацией проэструса, раннего эструса, спаривания и датированной беременности служила цитодиагностика влагалищных мазков, окрашенных метиленовым синим. Все животные содержались в виварии в стандартных условиях питания, светового и температурного режима. Забор материала проводился в строгом соответствии с предъявляемыми к забору требованиями, с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» [12].

От 97 беременных самок взяты 97 концептов на сроках 14 (52 концепта) и 20 суток (45 концептов) гестации (беременности). Легкие подвергались гистологическому исследованию обзорному морфологическому исследованию на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином Бемера-эозином. Полутопкие срезы изготовлены на ультрамикротоме ЛКБ-NOVA с проводкой по методике J.J.Coalson,

V.T.Winteret et al. (1986) с последующей окраской препаратов метиленовым синим. В работе использован морфометрический анализ для идентификации морфологических критериев внутриутробного развития эпителиальных структур легких крыс, проведенный на полутонких срезах, взятых от 20 эмбрионов и 20 плодов. Канальцевые морфофункциональные единицы измерялись в 10 полях зрения при общем увеличении $\times 800$, $\times 1800$ раз. Морфометрические исследования выполнены в программе «Морфометр» [13] с использованием полуавтоматического программно-аппаратного комплекса анализа изображений, состоящего из телекамеры черно-белого изображения с компьютерным интерфейсом, светового микроскопа с рисовально-проекционным аппаратом PA-7, компьютерного манипулятора «мышь», специально оборудованного световым маркером, персональным компьютером со специально созданными программами для морфометрических вычислений и статистической обработки полученных значений. Плоскостные значения паренхимы легких (длина, ширина, периметр, максимальный и минимальный диаметры, площадь воздухоносных и респираторных отделов) даны в абсолютных единицах (мкм, мкм²). На их основе определялись размеры X-проекции (длина по горизонтальной оси) и Y-проекции (длина по вертикальной оси). Плоскостные форм-факторы (округлость – степень близости формы к окружности – FC, элонгацию – степень вытянутости формы – FE, компактность – степень сжатости формы – FF, квадратичность – степень близости формы к квадрату – FQ, эквивалентный радиус – FR) в количественных характеристиках (условные единицы) позволили дополнить объективизацию плоскостных морфотипов объектов. Все морфометрические показатели подверглись статистической обработке с анализом достоверности результата. При обработке полученных результатов использован общепринятый метод статистики с использованием компьютерной прикладной программы Statistica 6,0 и Microsoft Excel Professional.

Результаты исследования

Псевдожелезистая стадия. На 14 сутки раннего фетогенеза паренхима эмбрионального легкого напоминает железистый орган, представленный поперечными или косо-поперечными срезами узких трубочек, выстланных преимущественно однослойным низко призматическим эпителием, расположенным на базальной мембране. Эпителиальные структуры, подобные ацинусам со свободным просветом, являются производными энтодермального дивертикула. Микроокружением служит эмбриональная соединительная ткань, содержащая кровеносные сосуды с ядерными эритроцитами эмбриона (рис. 1-3). Сосуды сопровождают эпителиальные зачатки, обеспечивая интенсивную васкуляризацию, характерную для всех железистых органов.

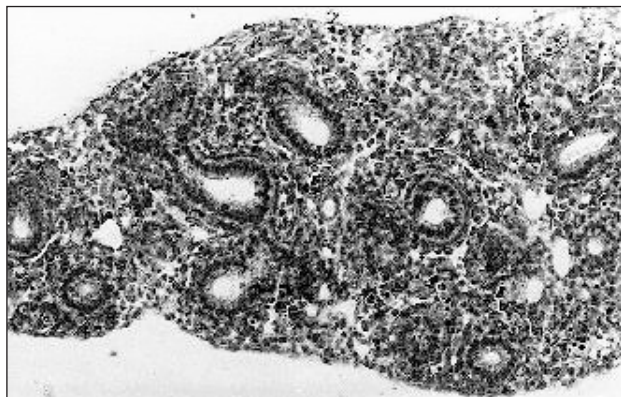


Рис. 1

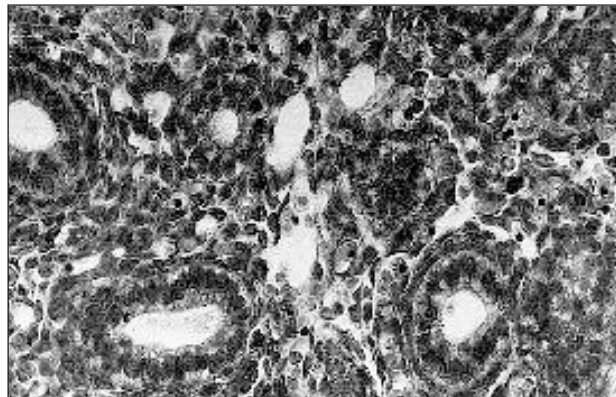


Рис. 2

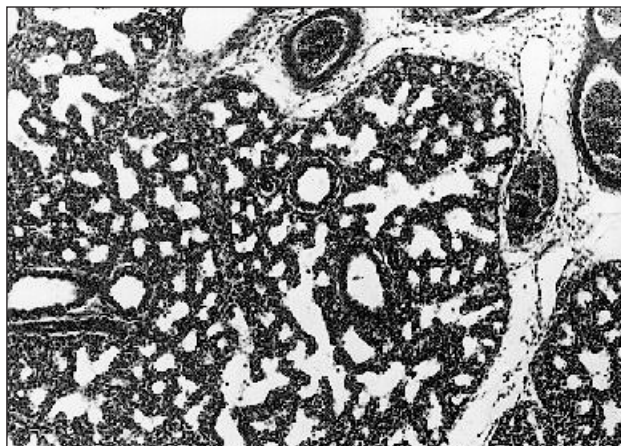


Рис. 3

Проведенные визуальный морфологический и морфометрический анализы паренхиматозных единиц в составе легких 14-дневных эмбрионов позволили на основе изученных показателей выделить два основных индивидуальных морфотипа развития органа, которые условно названы «компактный» (I) и «воздушный» (II). Они отражают совокупные варианты и пределы модификации объективных показателей формирующегося легкого у разных особей. Основными критериями типирования дискордантности развития явились: общая площадь трубочек, их периметр на единицу площади органа; площадь эпителия и просвета одной трубочки; ее наружный периметр, соответствующий базальной зоне эпителия; периметр просвета, длина, X-проекция, а также величины некоторых форм факторов – элонгация (FE), квадратичность (FQ), эквивалентный радиус (FR).

I морфотип. Общая площадь трубчатой системы, суммарный периметр достоверно меньше ($p < 0,001$) этих же показателей легкого II-го морфотипа (табл. 1). Однако величины одного канальца – наружный периметр, его площадь, размеры X-проекции и Y-проекции, длина эпителиальных трубочек достоверно больше ($p < 0,01$), в отличие от ширины. Среди форм-факторов достоверное отличие имеют элонгация (FE), квадратичность (FQ) и эквивалентный радиус (FR) ($p < 0,05$), менее значимые – компактность (FF) и округлость (FC). Дискриминируются со II вариантом также величины площади просвета канальца ($p < 0,001$), и, в

Рис. 1. Беременность 14 дней. Легкое эмбриона на этапе активного органогенеза бронхиального дерева. «Псевдожелезистая» стадия. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 180.

Рис. 2. Беременность 14 дней. В составе мезенхимальной стромы присутствуют капилляры с ядерными эритроцитами. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 320.

Рис. 3. Легкие плода 20 дней гестации. Дифференцировка респираторной части легких с трансформацией терминальных и респираторных бронхиол. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 180.

меньшей степени, периметр, площадь и длина ($p < 0,05$), в связи с чем сближаются значения X- и Y-проекций. Значения форм-факторов коррелируют с таковыми наружных параметров канальца, приближаясь к величинам II морфотипа: FE, FF, FQ, FC. Максимальное отличие имеет FR, минимальное – FC. Указанные величины плоскостных показателей позволили назвать этот морфотип развивающегося легкого «компактным» (табл. 2).

II морфотип назван «воздушным» в связи с существенными модификациями плоскостных показателей эпителиального зачатка. Суммарная площадь трубочек за счет ветвей энтодермального дерева достоверно превышает таковую I морфотипа, равно как и периметр ($p < 0,001$) (табл. 2). При этом величины наружных параметров одной эпителиальной трубочки, включая площадь ($p < 0,01$) и длину при стабильной ширине ($p < 0,05$), напротив, существенно уменьшились. В связи со снижением абсолютных плоскостных величин уменьшились и значения FR, FE, FQ при стабильных размерах округлости (FC) и компактности (FF). Достоверно снижаются площадь просвета одного канальца легкого ($p < 0,001$), менее достоверно – его периметр, длина и ширина ($p < 0,05$), значения X- ($p < 0,01$), и, в меньшей степени, -Y-проекций. Но величины внутренних форм-факторов сохраняются близкими I морфотипу – FQ ($p > 0,05$) или уменьшаются незначительно – FR, FF.

Таблица 1

Морфометрические показатели эпителиальных структур паренхимы легкого 14 дней гестации (M±m)

Морфометрические показатели	14 дней гестации – I тип (n=10)	14 дней гестации – II тип (n=10)
Суммарная площадь трубочек	10674,72±375,4	14184,72±401,1***
Суммарный периметр	415,66±78,6	515,95±81,03**
Площадь 1 канальца	458,72±92,3	270,1±37,4**
Наружный периметр 1 канальца	89,3 89±9,71	42,7±1,3**
Площадь эпителия 1 канальца	387,9±73,1	223,0±17,8**
Длина	29,9±7,1	20,08±4,5*
Ширина	13,3±4,7	13,9±0,8
X-проекция	27,7±6,36	4,95±0,18***
Y-проекция	24,32±7,3	9,07±0,08***
Элонгация – FE	2,01±0,07	1,58±0,03*
Компактность – FF	1,59±0,03	1,61±0,09
Квадратичность – FQ	1,53±0,03	1,23±0,02*
Округлость – FC	0,82±0,01	0,84±0,02
Эквивалентный радиус – FR	8,78±0,9	8,18±0,6*

Примечание: здесь и далее в таблицах * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – уровни статистической значимости различий между морфометрическими показателями I и II морфотипов.

Таблица 2

Морфометрические показатели просвета эпителиальных структур паренхимы легкого 14 дней гестации (M±m)

Морфометрические показатели	14 дней гестации – I тип (n=10)	14 дней гестации – II тип (n=10)
Площадь просвета 1 канальца	70,79±9,34	47,08±7,1***
Периметр просвета	32,5±0,78	27,7±6,2*
Длина	11,07±0,7	9,71±0,1*
Ширина	5,76±0,4	4,95±0,18*
X-проекция	10,3±0,44	7,87±0,05**
Y-проекция	9,47±0,05	9,07±0,08
Элонгация – FE	1,93±0,05	1,87±0,03*
Компактность – FF	1,57±0,03	1,48±0,04*
Квадратичность – FQ	1,47±0,03	1,46±0,02
Округлость – FC	0,7±0,01	0,73±0,02
Эквивалентный радиус – FR	3,18±0,04	3,0±0,04*

Каналикулярный период развития легких плода. К 20 дню гестации фетальные легкие соответствуют так называемому каналикулярному периоду развития, переходящему в мешочковый (рис. 3) в пределах вариантов нормы. Установлены ветви проводящей порции трахеобронхиального дерева, включая терминальные бронхиолы. При возможном увеличении преацинозных путей новые ветви образовываться не могут за ис-

ключением терминальных, число которых может измениться и позже. Во время этой стадии дифференцировка воздухоносных путей сопровождается расширением просвета и постепенным увеличением рядности эпителия, что и придает фетальным легким вид каналов. При обильной васкуляризации в динамике органогенеза происходит относительное уменьшение представительства сосудов в строме по мере установ-

ления ими более тесного контакта с дыхательными путями. Выявлена дивергенция показателей преацинозного отдела по нескольким параметрам, позволяющая выделить 2 основных индивидуальных морфотипа развития энтодермального зачатка.

I морфотип. В сравнении со II морфотипом площадь канальца достоверно больше ($p < 0,01$), равно как и площадь эпителия преацинозного отдела, но, в большей степени ($p < 0,001$), величина наружного периметра

канальца достоверно превышает таковой показатель II типа. Преобладает длина, в меньшей степени – ширина канальца ($p < 0,05$) над II типом развития паренхимы. В связи с этим размеры X- и Y-проекций увеличены ($p < 0,05$). Выражена дискордантность среди форм-факторов у FR ($p < 0,01$), в меньшей степени – FE и FQ в пользу I варианта ($p < 0,05$). FC и FF не имеют существенных отличий (табл. 3).

Таблица 3

Морфометрические показатели эпителиальных структур паренхимы легкого 20 дней гестации (M±m)

Морфометрические показатели	14 дней гестации – I тип (n=10)	14 дней гестации – II тип (n=10)
Площадь 1 канальца	1565,0±218,13	837,62±139,1**
Площадь эпителия 1 канальца	1363,0±171,2	728,1±98,7***
Наружный периметр 1 канальца	208,6±24,66	156,74±22,2*
Длина	48,78±4,5	34,51±4,92*
Ширина	28,49±7,1	23,1±5,8
X-проекция	49,5±3,36	35,3±5,45*
Y-проекция	47,09±6,5	34,5±6,16*
Элонгация – FE	1,81±0,45	1,59±1,81*
Компактность – FF	2,14±0,08	2,29±0,19
Квадратичность – FQ	1,91±0,08	1,79±0,38*
Округлость – FC	0,46±0,07	0,42±0,06
Эквивалентный радиус – FR	15,01±1,1	10,45±1,8**

Таблица 4

Морфометрические показатели просвета эпителиальных структур паренхимы легкого 20 дней гестации (M±m)

Морфометрические показатели	14 дней гестации – I тип (n=10)	14 дней гестации – II тип (n=10)
Площадь просвета 1 канальца	202,0±46,0	109,5±41,2***
Периметр просвета	55,6±9,4	45,35±9,4*
Длина	18,7±4,2	14,7±3,4*
Ширина	10,08±4,3	9,38±2,7
X-проекция	17,9±4,56	14,3±2,6**
Y-проекция	16,4±4,35	12,8±3,1**
Элонгация – FE	2,05±0,7	1,72±0,75*
Компактность – FF	1,51±0,1	1,56±0,2
Квадратичность – FQ	1,5±0,36	1,29±0,44*
Округлость – FC	0,78±0,02	0,65±0,06*
Эквивалентный радиус – FR	6,9±0,92	4,65±0,83*

Это касается и увеличения площади просвета в I морфотипе ($p < 0,05$), периметра (апикальные зоны эпителиоцитов) ($p < 0,05$), длины ($p < 0,05$), в то время как ширина не имеет достоверных отличий ($p > 0,05$). Увеличены значения X- и Y-проекций ($p < 0,01$). В I морфотипе относительно «доминируют» следующие форм-факторы: FR, FQ, FE, FC ($p < 0,05$). Показатель, не меняющийся в составе морфотипов – компактность (FF). Плоскостные размеры, величины форм-факторов просвета эпителиальных зачатков легких плода демонстрируют тенденцию к увеличению в I морфотипе.

II морфотип. Площадь одного канальца достоверно уступает по величине I морфотипу (табл. 3), равно как и величины наружного периметра канальца, площадь эпителия преацинарного отдела ($p < 0,02$). Колебания в пользу I морфотипа имеет длина канальца ($p < 0,05$). Размеры X- и Y- проекции близки друг к другу в пределах морфотипа, но ниже таковых I морфотипа ($p < 0,01$). Среди форм-факторов заметно снижают свои показатели эквивалентный радиус и элонгация, в меньшей степени – квадратичность. Величины просвета: размер площади просвета ($p < 0,01$), его периметр (апикальные зоны эпителиоцитов) и длина – ниже показателей I морфотипа, в то время, как ширина не имеет достоверных отличий. Максимально снижены форм-факторы просвета в вариантах эквивалентного радиуса, элонгации и квадратичности (табл. 4).

Таким образом, установлена динамика ростовых модификаций плоскостных параметров и форм-факторов просвета преацинарных зачатков легких плода в пользу значений I морфотипа на этапах раннего и позднего фетогенеза.

Обсуждение результатов исследования

Целесообразность изучения гистогенеза дыхательной системы на биологических моделях не вызывает сомнений. Получению объективных данных способствует арсенал современных методов исследования, которыми располагают экспериментальная биология и медицина. В настоящее время предпочтение отдается изучению геномных механизмов [14], управляющих ветвящимся морфогенезом в динамике и единстве процессов эпителизации, альвеолизации, и ангиогенеза [15]. Тем не менее, наряду с современными электрофизиологическими методами (реопульмографический, ЭКГ) [16], не потеряли своего значения морфологические и морфометрические исследования [17]. Морфогенез лёгких является сложным многокомпонентным процессом, зависящим от точного геномного и эпигеномного контроля клеточной пролиферации, коммитирования, дифференцировки, межклеточных взаимодействий, апоптоза, продукции внеклеточного матрикса. Формирование бронхиальных транспортных и азрогематических трасс легких протекает поэтапно и обусловлено на всех сроках внутриутробного развития взаимодействием геномов энтодермального и мезенхимального зачатков в ходе ветвящегося

морфогенеза [18].

Разработанная на лабораторных крысах двухэтапная модель морфологической и морфометрической верификации гистогенеза легкого на строго датированных позднем эмбриональном (14 суток) и завершающем фетальном (20 суток) сроках, позволила объективизировать основные плоскостные параметры паренхимы органа, детализировать величины форм-факторов эпителиальных зачатков и установить пределы модификации показателей развития органа, чем существенно дополнены имеющиеся литературные данные. Первым объектом верификации служили легкие 14 суток гестации, соответствующие протяженной псевдожелезистой стадии. В это время формируется основа воздухоносных путей в тесном контакте с начальной дифференцировкой мезенхимального микроокружения. Вторым сроком морфологического исследования явились легкие плодов 20 дней гестации, соответствующие каналикулярной стадии с переходом в сакулярную. Это последовательные стадии между псевдожелезистой и альвеолярной в развитии паренхимы легких, определяющие готовность органа к формированию общей функциональной газообменной поверхности.

С помощью морфологического анализа описаны две стадии гистогенеза энтодермальных зачатков легких плода, а также обоснованы морфометрическими показателями варианты дискордантности их индивидуального развития. Легкие плода на 14-дневном сроке позднего эмбриогенеза и 20-дневном сроке позднего фетогенеза, согласно выбранным морфометрическим критериям, обнаруживают достоверные колебания плоскостных величин легочной паренхимы. В число критериев оценки включены: суммарная площадь одного канальца, его наружный периметр, внутренний периметр, площадь просвета, форм-факторы FE, FQ, FR. Для I морфотипа характерна более «компактная» организация, возникающая за счет трубочек, имеющих большие общую площадь и площадь просвета. Дискордантность I и II морфотипов канальцев подчеркивают линейные величины и значения форм-факторов (X-, Y-проекции, FE, FR, FQ) наружных и внутренних параметров паренхимы, доминирующие в I типе. Минорные значения характерны для тубулярных единиц II типа, формирующих относительно «воздушную» структуру легкого. Морфологический и морфометрический анализ паренхимы позволил сгруппировать варианты показателей в два основных индивидуальных морфотипа развития органа, которые условно названы «компактный» (I) и «воздушный» (II). Они отражают совокупные пределы модификации объективных показателей формирующегося легкого у разных особей животных. Основными критериями типирования дискордантности развития явились: общая площадь трубочек, их периметр на единицу площади органа, площадь эпителия и просвета одной трубочки, ее наружный периметр, соответствующий

базальной зоне эпителия, периметр просвета, длина, X-проекция, а также величины некоторых форм факторов – элонгация (FE), квадратичность (FQ), эквивалентный радиус (FR).

Морфогенез лёгких на всех этапах развития является интегративным процессом, который контролируется геномными и эпигеномными механизмами. Это не только гомеостатические гены зародыша и гены дифференцировки альвеолоцитов I и II типов эмбриона, но и эпигеномные многофункциональные молекулы, включая факторы роста фибробластов и другие трансформирующие ростовые факторы, интегрины, другие морфогенетические белки, различные транскрипционные факторы [19]. Однако результаты морфологического исследования с морфометрическим типированием индивидуальных характеристик гистогенеза легких на поздних эмбриональном и фетальном критических периодах развития у животных свидетельствуют о наличии вариантов развития основных паренхиматозных структур жизненно важного органа, как при участии собственных геномных факторов, так и системы «мать-плацента-плод» по принципу мультифакториального взаимодействия генов. Верифицированные варианты морфогенетических событий, установленные в пределах паренхимы легких на критических периодах развития, отражают индивидуальные морфотипы их реализации. Нам не удалось найти подобные работы, которые позволили бы идентифицировать морфотипы и оценить их как индивидуальные показатели гистогенеза паренхимы легких у здоровых животных на важных этапах гестации.

Полученные результаты позволяют предполагать разную степень готовности дыхательной системы к постнатальному существованию организмов, к встрече и взаимодействию с патогенной флорой и другими экстремальными факторами среды. С учетом важности современного изучения роли геномов нового организма в реализации гистогенетических потенций жизненно важных систем, развивающихся задолго до рождения, обосновывается актуальность разработки критериев оценки формирования особых индивидуальных вариантов структурного фенотипа респираторной системы, от которых будет зависеть специфический характер адаптации организма на этапах его постнатального раз-

вития. Именно поэтому экспериментальные обоснования в аспектах фундаментальных исследований, включая морфологические, по-прежнему остаются целесообразными для нужд персонифицированной медицины, которая нуждается в морфологической и морфометрической объективизации пределов «нормы реакции», индивидуальных вариантов изменений, возникающих в ходе реализации конкретных тканевых и органных гистогенетических потенций при взаимодействии с разнообразными, в том числе, биотическими, факторами среды.

Заключение

Морфологический анализ позволил реализовать задачи исследования: гистологически верифицировано развитие энтодермальных производных легочной паренхимы на псевдожелезистой стадии (14 сутки гестации), и каналикулярной стадии (20 сутки гестации) у плодов крыс; внедрены морфометрические критерии оценки гистогенеза энтодермальных единиц паренхимы на критических этапах развития; проведен сравнительный анализ морфометрических показателей разных особей в динамике гестации; объективизированы индивидуальные варианты двух морфотипов – «компактного-I» и «воздушного-II» в процессе гистогенеза легких плода. Морфометрическая оценка вариантов развития свидетельствует о наличии во внутриутробном периоде индивидуальных организменных возможностей особи при реализации гистогенетических потенций легкого. Объективизация морфотипов предполагает индивидуальные варианты готовности организма, активно реализующего комплекс важнейших геномных и эпигеномных механизмов развития, к встрече с факторами среды.

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. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С., Дьяченко С.В., Кольцов И.П., Куцый М.Б. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. №1. С.5–22. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>
2. Бобкова Н.В. Баланс двух ветвей РАС может препятствовать тяжелому течению COVID-19 // Биологические мембраны. 2021. Т.38, №1. С.3–19. <https://doi.org/10.31857/S0233475521010035>
3. Collins J.J.P., Tibboel D., de Kleer I.M., Reiss I.K.M., Rottier R.J. The Future of Bronchopulmonary Dysplasia: Emerging Pathophysiological Concepts and Potential New Avenues of Treatment // Front. Med. (Lausanne). 2017. Vol.4, Article number: 61. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00061>
4. Di Bernardo J., Maiden M.M., Jiang G., Hershenson M.B., Kunisaki S.M. Paracrine regulation of fetal lung morphogenesis using human placenta-derived mesenchymal stromal cells // J. Surg. Res. 2014. Vol.190, Iss.1. P.255–263. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.013>

5. Сокольников В.П. Молекулярные основы некоторых пороков развития легких // Медицинский журнал. 2018. №1. С. 46–50. URL: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/18537/9..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Фурман Е.Г., Репецкая М.Н., Корякина И.П. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы) // Пермский медицинский журнал. 2020. Т.37, №2. С.5–14. <https://doi.org/10.17816/pmj3725-14>
7. Hummler S.C., Rong M., Chen S., Hehre D., Alapati D., Wu S. Targeting glycogensynthase kinase-3 β to prevent hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013. Vol.48, №5. P.578–588. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0383OC>
8. Хамчиев К.М., Исаева З.К., Сулейменова Ф.М., Сагимова Г.К., Адайбаев К.Т. Роль биологического моделирования болезней органов дыхания в условиях COVID-19: гистологическая картина здоровых и стресс-индуцированных легких // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020. №7. С.50–56. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13100>
9. Borisova E., Lovric G., Miettinen A., Fardin L., Bayat S., Larsson A., Stampanoni M., Schittny J.C., Schlepütz C.M. Micrometer-resolution X-ray tomographic full-volume reconstruction of an intact post-mortem juvenile rat lung // *Histochem. Cell Biol.* 2021. Vol.155. P.215–226. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01868-8>
10. Warburton D., Schwarz M., Tefft D., Flores-Delgado G., Anderson K.D., Cardoso W.V. The molecular basis of lung morphogenesis // *Mech. Dev.* 2000. Vol.92, Iss.1. P.55–81. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(99\)00325-1](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(99)00325-1)
11. Ржепецкая М.К. Генетические маркеры как показатель устойчивости человека к различным эколого-профессиональным факторам // *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2017. Т.19, №4. С.6–13. <https://doi.org/10.17816/brmma12418>
12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg. 18.III.1986 (ETS №123). Amended by Protocol (ETS №170) 02.12. 2005 and Treaty of Lisbon 01.12.2009. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>
13. Ульянычев Н.В., Безрукова Т.В., Целуйко С.С. Автоматизированная система для научных исследований в физиологии и патологии дыхания. Благовещенск, 1988. 54 с.
14. Reardon S. Geneticists pan paper that claims to predict a persons fase from their DNA // *Nature.* 2017. Vol.549. P.139–140. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22580>
15. Schittny J.C. Development of the lung // *Cell Tissue Res.* 2017. Vol.367, №3. P.427–444. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2545-0>
16. Khamchiev K.M., Shandaulov A.Kh., Ibraeva S.S., Ostanin A.A., Zhiyengalieva A.K. Morphological and functional changes of lungs with the complex effect of immobilization and hypothermia // *International Journal of Management* 2020. Vol.11, Iss.5. P.1417–1422. <https://doi.org/10.34218/IJM.11.5.2020.134>
17. Гордиенко Е.Н., Целуйко С.С. Сравнительный морфометрический анализ легкого эмбриона при общем охлаждении // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2015. №2. С.47–51.
18. Tang J.R., Michaelis K.A., Nozik-Grayck E., Seedorf G.J., Hartman-Filson M., Abman S.H., Wright C.J. The NF- κ B inhibitory proteins I κ B α and I κ B β mediate disparate responses to inflammation in fetal pulmonary endothelial cells // *J. Immunol.* 2013. Vol.190, №6. P.2913–2923. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202670>
19. Cremona T.P., Hartner A., Schittny J.C. The Development of Integrin Alpha-8 Deficient Lungs Shows Reduced and Altered Branching and a Correction of the Phenotype During Alveolarization // *Front. Physiol.* 2020. Vol.21, №11. Article number: 530635. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.530635>

REFERENCES

1. Zhmerenetsky K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Senkevich O.A., Gorokhovskiy V.S., Dyachenko S.V., Koltsov I.P., M.B. Kutsiy M.B. COVID-19: scientific facts only. *Far Eastern Medical Journal* 2020; (1):5–22 (in Russian). <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>
2. Bobkova N.V. The balance between two branches of RAS can protect from severe COVID-19 course. *Biochem. (Mosc) Suppl. Ser. A Membr. Cell Biol.* 2021; 15(1):36–51. <https://doi.org/10.1134/S1990747821010037>
3. Collins J.J.P., Tibboel D., de Kleer I.M., Reiss I.K.M., Rottier R.J. The Future of Bronchopulmonary Dysplasia: Emerging Pathophysiological Concepts and Potential New Avenues of Treatment. *Front. Med. (Lausanne)* 2017; 4: 61. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00061>
4. Di Bernardo J., Maiden M.M., Jiang G., Hershenson M.B., Kunisaki S.M. Paracrine regulation of fetal lung morphogenesis using human placenta-derived mesenchymal stromal cells. *J. Surg. Res.* 2014; 190(1):255–263. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.013>
5. Sokolnik V.P. Molecular Basis of several lung malformations. *Medtsinskiy zhurnal* 2018; (1):46–50 (in Russian). Available at: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/18537/9..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Furman E.G., Repetskaya M.N., Koryukina I.P. Lower airways and lungs affection in coronavirus infection COVID-19 among children and adults: similarities and differences (review of literature). *Perm Medical Journal* 2020; 37(2):5–14

(in Russian). <https://doi.org/10.17816/pmj3725-14>

7. Hummler S.C., Rong M., Chen S., Hehre D., Alapati D., Wu S. Targeting glycogensynthase kinase-3 β to prevent hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 48(5):578–588. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0383OC>

8. Khamchiev K.M., Isaeva Z.K., Suleymenova F.M., Sagimova G.K., Adaybaev K.T. Role of biological modeling of respiratory diseases in COVID-19 conditions: histological picture of healthy and stress-induced lungs. *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2020; (7):50–56 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/mjpf.13100>

9. Borisova E., Lovric G., Miettinen A., Fardin L., Bayat S., Larsson A., Stampanoni M., Schittny J.C., Schlepütz C.M. Micrometer-resolution X-ray tomographic full-volume reconstruction of an intact post-mortem juvenile rat lung. *Histochem. Cell Biol.* 2021; 155:215–226. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01868-8>

10. Warburton D., Schwarz M., Tefft D., Flores-Delgado G., Anderson K.D., Cardoso W.V. The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech. Dev.* 2000; 92(1):55–81. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(99\)00325-1](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(99)00325-1)

11. Rzhpetskaya M.K. Genetic markers as an indicator of human resilience to various ecological and professional factors. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2017; 19(4):6–13 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/brmma12418>

12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg. 18.III.1986 (ETS №123). Amended by Protocol (ETS №170) 02.12. 2005 and Treaty of Lisbon 01.12.2009. Available at: <https://rm.coe.int/168007a67b>

13. Ulyanychev N.V., Bezrukova T.V., Tseluyko S.S. Automated system for scientific research in physiology and pathology of respiration. Blagoveshchensk; 1988 (in Russian)

14. Reardon S. Geneticists pan paper that claims to predict a persons fase from their DNA. *Nature* 2017; 549:139–140. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22580>

15. Schittny J.C. Development of the lung. *Cell Tissue Res.* 2017; 367(3):427–444. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2545-0>

16. Khamchiev K.M., Shandaulov A.Kh., Ibraeva S.S., Ostanin A.A., Zhiyengalieva A.K. Morphological and functional changes of lungs with the complex effect of immobilization and hypothermia. *International Journal of Management* 2020; 11(5):1417–1422. <https://doi.org/10.34218/IJM.11.5.2020.134>

17. Gordienko E.N., Tseluiko S.S. Comparative morphometric analysis of fetal lung at a total cooling. *Pacific Medical Journal* 2015; (2):47–51 (in Russian).

18. Tang J.R., Michaelis K.A., Nozik-Grayck E., Seedorf G.J., Hartman-Filson M., Abman S.H., Wright C.J. The NF- κ B inhibitory proteins I κ B α and I κ B β mediate disparate responses to inflammation in fetal pulmonary endothelial cells. *J. Immunol.* 2013; 190(6):2913–2923. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202670>

19. Cremona T.P., Hartner A., Schittny J.C. The Development of Integrin Alpha-8 Deficient Lungs Shows Reduced and Altered Branching and a Correction of the Phenotype During Alveolarization. *Front. Physiol.* 2020; 21(11):530635. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.530635>

Информация об авторах:

Елена Николаевна Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gen-45@rambler.ru

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

Author information:

Elena N. Gordienko, PhD, DSc (Med.), Professor, Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: gen-45@rambler.ru

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

Поступила 15.07.2021
Принята к печати 04.08.2021

Received July 15, 2021
Accepted August 04, 2021

УДК 616.248:616.24-073.173:616-092.6:616-092.4:616-092.9:57.042:612.215.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-115-125

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ КАНАЛОВ С ТРАНЗИТОРНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ ВАНИЛЛОИДНОГО ПОДСЕМЕЙСТВА (TRPV) В РАЗВИТИИ ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.О.Котова

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Гиперреактивность дыхательных путей в ответ на воздействие осмотических стимулов часто встречается среди пациентов с бронхиальной астмой. Предполагается, что ключевую роль в возникновении данного явления могут играть каналы с транзитным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV). **Цель.** Обзор современных мировых литературных данных об осмотической гиперреактивности дыхательных путей и роли каналов TRPV в ее развитии. **Материалы и методы.** В обзоре обобщены данные из статей, опубликованных за последние пять лет в PubMed и Google Scholar. Однако при необходимости были включены и более ранние публикации. **Результаты.** Продемонстрировано влияние естественных осмотических триггеров на формирование бронхоконстрикции у больных бронхиальной астмой. Описаны эффекты, возникающие в дыхательных путях, в зависимости от функционального состояния TRPV1, TRPV2 и TRPV4, как осмочувствительных рецепторов, а также частично раскрыты механизмы, опосредующие развитие гиперреактивности бронхов с участием данных каналов. **Заключение.** Можно с уверенностью предполагать, что каналы TRPV напрямую или опосредованно связаны с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотические стимулы. Сигнальные каскады, запускаемые при активации TRPV, во многом объясняют эффекты осмотического воздействия на дыхательные пути и возникновение бронхоконстрикции. Вероятно, именно сигнальные пути с участием TRPV1 опосредуют развитие бронхоспазма после провокации гиперосмолярными стимулами, в то время как TRPV2 и TRPV4, скорее всего, вовлечены в гипоосмотически индуцированную бронхоконстрикцию. Дальнейшее изучение роли TRPV1, TRPV2 и TRPV4 в формировании осмотической гиперреактивности дыхательных путей является актуальным и перспективным с точки зрения фармакологического воздействия на данное состояние.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осморецепция, TRPV.

MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CHANNEL VANILLOID SUBFAMILY (TRPV) IN DEVELOPMENT OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN ASTHMA PATIENTS (REVIEW)

O.O.Kotova

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

SUMMARY. Introduction. Airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli is often found among patients with asthma. It is assumed that the transient receptor potential channels of vanilloid subfamily (TRPV) may play a key role in the onset of this phenomenon. **Aim.** Review of modern world literature data on osmotic airway hyperresponsiveness and the role of TRPV channels in its development. **Materials and methods.** This review summarizes the data from articles published

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Котова О.О. Современные представления о роли каналов с транзитным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV) в развитии осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 81. С. 115–125. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-115-125

For citation:

Kotova O.O. Modern concepts of the role of transient receptor potential channel vanilloid subfamily (TRPV) in development osmotic airway hyperresponsiveness in asthma patients (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):115–125 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-115-125

over the past five years found in PubMed and Google Scholar. However, earlier publications were also included if necessary. **Results.** The influence of natural osmotic triggers on the formation of bronchoconstriction in patients with asthma has been demonstrated. The effects that occur in the airways, depending on the functional state of TRPV1, TRPV2 and TRPV4 osmosensitive receptors are described, and the mechanisms that mediate the development of bronchial hyperresponsiveness with the participation of these channels are partially disclosed. **Conclusion.** It is safe to assume that TRPV channels are directly or indirectly associated with airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli. Signaling cascades triggered by TRPV activation largely explain the effects of osmotic influence on the airways and the occurrence of bronchoconstriction. It could be suggested that TRPV1 signaling mediates the development of bronchospasm to hyperosmolar stimuli, while TRPV2 and TRPV4 are most likely involved in hypoosmotic-induced bronchoconstriction. Further study of the role of TRPV1, TRPV2 and TRPV4 in osmotic airway hyperresponsiveness is relevant and promising in terms of pharmacological management of this condition.

Key words: asthma, airway hyperresponsiveness, osmoreception, TRPV.

Бронхиальная астма (БА) является распространенной респираторной патологией среди детей и взрослых по всему миру, поражает в разных странах от 1 до 21% населения и занимает второе место в структуре хронических заболеваний дыхательных путей (ДП) после хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Широкий диапазон встречаемости БА во многом обусловлен этнической принадлежностью, социально-экономическим статусом, а также экологической и эпидемиологической обстановкой в конкретном регионе. По результатам недавних международных исследований БА была установлена примерно у 262 95%ДИ (224-309) млн лиц обоих полов. Ежегодно по причине данного заболевания умирает более 460 тысяч человек. Согласно последним данным за 2019 год, 21,6 95%ДИ (17,1-27,0) млн лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (англ. DALY, сокр. от «Disability-adjusted life year»), потеряно в связи с заболеваемостью БА, что составило 20,8% (17,5-24,7) от общего количества DALY всех хронических респираторных заболеваний [1].

В Российской Федерации распространенность хронических заболеваний ДП составляет 5,27%, при этом БА встречается у 2,45% населения страны [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 05.07.2018) в стране ежегодно регистрируется более 120 тыс. новых случаев заболевания.

Несмотря на успехи в области изучения этиологии, патогенеза, а также усовершенствование методов диагностики и лечения, БА представляет собой глобальную проблему здравоохранения, приводящую к значительному социальному и экономическому ущербу.

Осмотическая гиперреактивность дыхательных путей как одна из фенотипических особенностей бронхиальной астмы

Неоднократно доказано, что БА является многофакторным заболеванием, в развитии которого участвуют как внутренние (генетика [2], пол [3], недоношенность при рождении [4], избыточная масса тела [5]), так и внешние (факторы окружающей среды, аллергены, аэрополлютанты, курение, стрессы, профессиональные сенсибилизаторы, инфекционные агенты [6, 7],

микробиом [8], характер питания [9]) триггеры. При этом развитие патологии не определяется какой-то одной конкретной причиной, а является совокупностью сложных взаимодействий различных этиологических и патогенетических механизмов [10, 11].

В зависимости от условий возникновения и особенностей течения БА существуют различные варианты кластеризации данного заболевания. Разделение БА по фенотипам или эндотипам диктуется современными взглядами персонализированной медицины, использующей принципы индивидуального подхода к профилактике и лечению [12]. Всё дело в том, что разнообразие проявлений данного заболевания приводит к разному ответу пациентов на лечение, например, зачастую больные тяжёлой БА имеют резистентные симптомы, несмотря на высокоинтенсивную терапию [13, 14]. На сегодняшний день классификации форм БА основываются на клинических проявлениях заболевания, а также патофизиологических механизмах развития. Учёные не сходятся в едином мнении о том, как правильно выделить те или иные особенности данной патологии в определенные группы. Кластеризация строится в основном на различных комбинациях таких параметров, как возраст дебюта заболевания, проявления аллергических и атопических изменений, тяжесть заболевания, показатели функции лёгких, наличие ожирения, соотношение клеточных элементов и других маркеров воспаления в ДП (эозинофилы, нейтрофилы, уровни цитокинов), а также генетические предикторы [15, 16]. Несмотря на столь сложную структуру, в Глобальной инициативе по бронхиальной астме [10] и Федеральных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по бронхиальной астме (2019 г.) можно встретить следующую основную классификацию БА: аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией ДП, БА у больных с ожирением и трудная для лечения БА.

В настоящее время существует понимание того, что, несмотря на гетерогенную природу БА, в развитии которой принимают участие различные патологические механизмы, заболевание ассоциируется с гиперреактивностью бронхов наряду с хроническим воспалением ДП. Данные особенности определяются

даже при нормальных показателях функции легких и отсутствии клинических симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель. Однако бронхиальная гиперреактивность и воспаление могут уменьшаться или вовсе исчезать под воздействием адекватного лечения [10]. Хотя и считается, что гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) является обязательным признаком БА, но специфичным назвать его нельзя. Существуют исследования, демонстрирующие встречаемость данного явления среди больных ХОБЛ [17], хроническим бронхитом [18] и идиопатическим легочным фиброзом [19].

ГРДП представляет собой функциональное нарушение в виде чрезмерной бронхоконстрикторной реакции в ответ на различные экзогенные стимулы. Это приводит к вариабельной бронхиальной обструкции и появлению соответствующих симптомов, которые купируются самостоятельно или под воздействием специфических лекарственных препаратов [10]. В последние годы всё большее внимание уделяется феномену бронхоспастического ответа при воздействии физических факторов атмосферы, таких как температура и влажность. Существуют научные работы, демонстрирующие влияние погодных-климатических условий на течение БА. Особенности температурного профиля и уровня относительной влажности воздуха в некоторых регионах земного шара, в частности, изменение указанных параметров как в сторону увеличения [20], так и в сторону снижения [21, 22], способны провоцировать появление симптомов, обострение заболевания или ухудшение контроля над БА.

Ранее проведенные исследования указывают на достаточно широкое распространение среди больных БА ГРДП на гипо- и гиперосмотические стимулы и ее влияние на течение болезни [23, 24], что подчеркивает актуальность и необходимость понимания этиопатогенетических механизмов данного феномена с целью определения новых подходов к тактике диагностики, профилактики и лечения. В рамках изучения воздействия физических факторов на развитие бронхоспазма применяются специальные стандартизированные методики – непрямые бронхопровокационные тесты. Для анализа осмотической гиперреактивности используют бронхопровокационные пробы с ингаляцией гипертонического солевого раствора (4,5% NaCl), дистиллированной воды, инсуффляцией пудры маннитола, гипервентиляцией сухим воздухом или дозированной физической нагрузкой [25].

Патогенез ГРДП является достаточно сложным и до конца неизученным. Считается, что данный процесс обусловлен нейроэндокринными и иммунными механизмами. Уменьшение влажности вдыхаемого воздуха, происходящее в естественных условиях окружающей среды или связанное с гипервентиляцией (в условиях патологии или при интенсивной физической нагрузке), приводит к дегидратации слизистого слоя ДП и, соответственно, повышению осмолярности на поверхности

клеток респираторного тракта. В связи с этим молекулы воды устремляются из клетки на поверхность цитоплазматической мембраны, к месту избыточной концентрации различных ионов. Данный процесс приводит к уменьшению объема самих клеток. В случае повышения относительной влажности вдыхаемого воздуха происходит обратное действие, на поверхности ДП уменьшается осмолярность и, в связи с возникающим осмотическим градиентом, вода диффундирует внутрь клетки, увеличивая ее объем. При этом установлено, что последующие эффекты осмотического воздействия реализуются с помощью MAPK-сигнального пути [26]. Также при изменении осмотического давления в клетках активируется целый каскад адаптационных реакций с участием фактора транскрипции NFAT5, оказывающего влияние на активность различных осмопротективных генов с целью восстановления баланса [27]. В случае нарушения адаптационных механизмов при воздействии осмотического стимула, данные изменения неизбежно приводят к деформации не только цитоплазматической мембраны, но и внутренних клеточных структур, а также запускают ряд реакций осмотического и механического стресса [28, 29], провоцирующих продукцию и выброс медиаторов воспаления, что в свою очередь влечет к сокращению гладкомышечных клеток стенки бронхиального дерева [30].

Считается, что ГРДП неразрывно связана с уже имеющимися воспалительными изменениями. Большую роль в патогенезе формирования осмотической ГРДП отводят респираторному эпителию, иммунным клеткам (эозинофилам, нейтрофилам, лимфоцитам, тучным клеткам), а также клеткам сенсорных нейронов, являющихся структурными элементами стенки бронхов. Установлено, что тучные клетки чувствительны к изменению осмолярности и в данной ситуации выступают в качестве источников гистамина, простагландинов (в первую очередь простагландина D₂) и лейкотриенов, способных непосредственно связываться со специфическими рецепторами на гладкомышечных клетках и провоцировать сужение ДП [31]. В норме клетки бронхиального эпителия продуцируют активные медиаторы, в частности, простагландин E₂ и оксид азота, вызывающие расслабление гладкой мускулатуры и способные тем самым оказывать протективное действие в отношении сужения ДП. При этом выработка простагландина E₂ частично стимулируется лейкотриенами. При гибели эпителиальных клеток в результате осмотического стресса происходит выброс различных активных соединений. Кроме этого, нарушение целостности эпителиального слоя приводит к ослаблению его барьерной функции, в результате чего усиливается действие не только осмотического раздражителя, но и активирующее действие медиаторов воспаления по отношению к нервным окончаниям, пронизывающим бронхиальные стенки [32], что приводит к увеличению эффекта бронхоконстрикции.

Имеющиеся сведения о механизмах воздействия на клетки осмотических раздражителей не дают полной картины возникновения ГРДП. На сегодняшний день остаются открытыми вопросы о том, каким образом осуществляется осморцепторная функция клеток, а также чем определяются уровень чувствительности к изменению осмолярности и адаптационные возможности в ответ на осмотический стресс. Понимание этого даст возможность раскрыть патофизиологические основы осмотической ГРДП. Ответы на эти вопросы позволят понять, почему у одних пациентов с БА возникает бронхоспазм на изменение влажности воздуха, а у других нет, или почему у одних больных развивается ГРДП в ответ только на гипоосмотический, а у других только на гиперосмотический стимул, или почему у одних и тех же пациентов с БА встречается вариабельность осмотической бронхообструкции. И, самое главное, раскрытие механизмов осмотической ГРДП даст толчок в разработке новых таргетных лечебных препаратов, имеющих конкретную точку приложения в респираторном тракте.

Роль рецепторов TRPV в развитии гиперреактивности дыхательных путей на осмотические стимулы

В настоящее время в области изучения осморцепции большое внимание уделяется каналам с транзиторным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV). Ранее эта группа рецепторов считалась восприимчивой к температурным стимулам, однако, позднее с помощью реализации нокдауна генов у лабораторных животных, был определен целый спектр раздражителей, в том числе и осмотических, вызывающих их активацию.

TRPV подсемейство включает 6 катионных каналов, расположенных в цитоплазматической мембране многих клеток человека и животных, которые имеют в своей структуре схожую тетрамерную организацию белков – шесть трансмембранных доменов и внутриклеточные N- (от трех до пяти анкириновых повторов) и C- терминальные концы. Первые четыре представителя TRPV1-4 демонстрируют низкую селективность в отношении катионов, в то время как наиболее селективными по отношению к ионам кальция являются TRPV5 и TRPV6. Данная особенность последних, вероятнее всего, связана с их вовлеченностью в процессы поддержания уровня кальция в крови и кальциевой реабсорбции в почках и кишечнике. Также в последнее время изучается роль TRPV5 и TRPV6 в плаценте и придатках яичек [33]. В отношении функции этих каналов в ДП данных практически нет.

Одними из первых были открыты рецепторы TRPV1, и на сегодняшний день они являются наиболее изученными. Данные каналы способны активироваться различными соединениями, в том числе экзогенными (капсаицин) и эндогенными (лейкотриен В4) медиаторами, кислой рН, физическими факторами (например,

растяжением), а также температурой выше 43°C [34]. Для TRPV2 установлен порог активации примерно 52°C, подобные температуры оказывают повреждающее действие на клетки [35]. Эти каналы на сегодняшний день являются наименее изученными. Также известно, что TRPV3 и TRPV4 являются чувствительными к умеренным температурам – в диапазоне около 34-38°C и 27-35°C, соответственно [36, 37].

В качестве осморцепторов представляют интерес три представителя TRPV – TRPV1, TRPV2 и TRPV4. Экспериментальные модели с участием лабораторных животных продемонстрировали возможность активации каналов TRPV1 гипертоническим стимулом. При этом чувствительность рецепторов к повышенному осмотическому давлению усиливалась при одновременном воздействии температуры, соответствующих порогу активации (выше 36°C). То есть наблюдалась синергичная реакция в отношении увеличения кальциевого инфлюкса при одновременном воздействии гиперосмотического и температурного стимулов на TRPV1. В экспериментах с гипоосмолярными стимулами исследователи выявили некоторое снижение активности каналов TRPV1 [38].

Для TRPV4 и TRPV2 экспериментально была установлена способность к активации в условиях пониженного осмотического давления [35]. Кроме этого, для TRPV4 установлен и опосредованный путь активации данных каналов через первичное воздействие гипоосмотического стимула на фосфолипазу А2 с последующим образованием активного метаболита арахидоновой кислоты, способного напрямую воздействовать на рецепторы TRPV4. Данный процесс дополнительно демонстрирует осуществление осмочувствительности через механорецепцию, обусловленную увеличением объема и растяжением клетки в гипотонических условиях среды [37]. Для TRPV4 также характерно отсутствие чувствительности при воздействии гиперосмотических стимулов [39]. Существуют данные о том, что TRPV2 также способны активироваться в условиях снижения осмолярности. В экспериментах с использованием гладкомышечных клеток аорты мышей было обнаружено, что в результате гипоосмолярного воздействия на миоциты происходит их набухание и, как следствие этого, растяжение цитоплазматической мембраны, на которой экспрессированы рецепторы TRPV2. Данные изменения провоцировали увеличение концентрации ионов кальция внутри клетки, что свидетельствовало об активации каналов TRPV2. Аналогичные результаты получены и в исследованиях на клетках яичников китайского хомячка (СНО), где TRPV2 продемонстрировал осморцепторную функцию за счет механочувствительности в ответ на воздействие гипоосмолярности и растяжения клеток [29, 35].

Во многом рецепторы TRPV представляют особый интерес в связи со своей полимодальностью и способностью экспрессироваться на многих клетках в орга-

низме человека. В последние десятилетия активно изучается функция данных каналов в условиях разнообразных патологических состояний. Не стали исключением и исследования о роли TRPV в развитии заболеваний респираторного тракта.

Известно, что рецепторы TRPV широко экспрессированы в различных клетках ДП. TRPV1 в большом количестве обнаруживается на афферентных немиелинизированных нервных окончаниях С-типа волокон, расположенных интраэпителиально. Также каналы выявлены в клетках респираторного эпителия, подслизистых желез, гладкой мускулатуры бронхов, эндотелии сосудов и иммунных клетках (фибробластах, тучных клетках, CD4+ лимфоцитах). TRPV4 экспрессируется на эпителиальных клетках всех отделов ДП, включая альвеолярные перегородки, а также миоциты и легочные сосуды. Вместе с этим, данные каналы имеются в макрофагах и тучных клетках. Широкая распространенность рецепторов TRPV2 обнаружена в иммунных клетках респираторной системы – тучных клетках, макрофагах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках.

Учитывая преимущественную экспрессию TRPV1 в сенсорных нервных волокнах, считается, что активация данных каналов способствует развитию нейрогенного воспаления. В данном случае увеличение концентрации внутриклеточного кальция приводит к возбуждению нейронов, способствуя высвобождению нейропептидов – тахикининов (в особенности субстанции Р и нейрокинина А) и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), которые оказывают влияние на эффекторные клетки респираторного тракта – иммунные клетки, клетки слизистых желез и миоцитов сосудов, холинергические нейроны. В результате развивается сужение просвета ДП за счет отека слизистой оболочки и бронхоконстрикции [40, 41].

Немаловажная роль принадлежит и TRPV1, расположенным в нелевальных клетках респираторного тракта. Некоторые исследования демонстрируют взаимосвязь активации TRPV1 с секрецией различных провоспалительных цитокинов иммунными клетками и эпителиоцитами бронхов, экспрессирующими данные рецепторы [42]. Помимо этого, установлен вклад TRPV1 в развитие аллергического типа воспаления за счет CD4+ клеток. Этот механизм реализуется через известные сигнальные пути MAPK, NF- κ B и NFAT, с участием процессов фосфорилирования некоторых сигнальных молекул и выделения ряда цитокинов Th2 и Th17 [43].

При исследовании кашлевого рефлекса у морских свинок была установлена значимая связь со специфической активацией каналов TRPV1, экспрессированных в С-волокнах трахеи. При использовании селективного блокатора данных рецепторов эффект нивелировался. Кроме того, обнаружена ассоциация иррегуляции кашлевых рефлексов у людей с гиперэкспрессией TRPV1, а также сенситизация дан-

ных рецепторов к агонисту капсаицину у пациентов с хроническим кашлем [44, 45].

Что касается роли TRPV1 непосредственно в развитии ГРДП, в литературе встречаются противоречивые результаты. Однако большинство из исследований подтверждают влияние каналов TRPV1. Существуют данные о том, что ингибирование функции данных рецепторов у овальбумин-сенситизированных морских свинок приводит к снижению ГРДП. Вместе с этим установлен вклад TRPV1 в развитие гистамин-индуцированного бронхоспазма у животных [45].

Интересным является тот факт, что эффекты TRPV1 могут модулироваться в условиях патологии за счет повышения чувствительности данных каналов к внешним раздражителям в результате сенситизации эндогенными компонентами (низкие значения pH, АТФ, протеазы, продукты липоксигеназы, простаноиды, брадикинин). Частично такая реакция опосредуется через внутриклеточные сигнальные пути с участием других трансмембранных рецепторов GPCR [46].

На сегодняшний день нет точных данных о возможном рефлексогенном влиянии TRPV4, однако, есть признаки того, что в нейрогенном воспалении данные каналы все же способны участвовать. Активация рецепторов TRPV4 в нервных окончаниях ДП осмотическими и химическими стимулами провоцирует выделение таких нейромедиаторов, как субстанция Р и CGRP [44].

Еще одним ключевым фактором роли TRPV4 в патологии респираторной системы является способность данных каналов при активации гипоосмолярным стимулом или специфическим агонистом провоцировать сокращение гладкой мускулатуры изолированного бронха или трахеи вне зависимости от наличия иннервации. Это подтверждается тем, что при инактивации рецепторов TRPV4 селективным антагонистом происходит полное подавление данных реакций [45]. Механизм бронхоконстрикторного действия, скорее всего, опосредован выделением молекул АТФ, провоцирующих секрецию тучными клетками лейкотриенов, способных вызывать бронхоконстрикцию [47].

Возможные эффекты TRPV2 каналов в ДП на сегодняшний день практически не изучены. По всей видимости, ключевая роль заключается в развитии воспалительного ответа, учитывая широкую экспрессию данных каналов в иммунных клетках.

На основании накопленных данных возможно считать, что уровни экспрессии генов TRPV1, TRPV2 и TRPV4 могут играть важную роль в прямой или опосредованной реакции различных клеток в ДП при респираторной патологии. Об этом свидетельствуют некоторые результаты исследований. Например, у больных с тяжелой БА обнаружена гиперэкспрессия TRPV1 [48], а также среди астматиков с ГРДП на гипо- и гиперосмотические стимулы выявлена иррегуляция TRPV1 и TRPV2 в клетках бронхиального эпителия [49].

С огромной уверенностью можно предположить факт влияния генетической детерминанты в формировании ГРДП и БА в целом. Предпринимаются попытки определить взаимосвязи мутаций генов TRP-каналов с возникновением той или иной патологии дыхательной системы, в частности, БА, а также отдельных респираторных симптомов. Некоторые из них являются довольно успешными. Например, установлены 6 полиморфизмов *TRPV1*, демонстрирующих ассоциации с возникновением различного вида кашля у взрослых, не имеющих диагноза БА [50]. Кроме этого, некоторые аллельные вариации данного гена взаимосвязаны с уровнем контроля БА. В одной из работ также установлено, что мутантный вариант полиморфизма Pе585Val (rs8065080) приводил к снижению функциональной активности канала TRPV1 и тем самым уменьшал риск появления такого симптома, как свистящие хрипы, у детей, страдающих БА [51].

Большое количество пробелов в понимании всех механизмов функционирования каналов TRPV, но при этом несомненный весомый вклад в развитие различных патологических состояний, в частности при БА, дает повод для дальнейшего их изучения. Особую прикладную роль демонстрируют исследования фармакологических препаратов, направленных на модуляцию тех или иных нежелательных процессов с участием TRPV. Ученые совместно с фармацевтическими компаниями уже предпринимают попытки создания лекарственных препаратов против кашля, а также подавляющих нейрогенное воспаление, на основе ан-

тагонистов TRPV1 (например, SB705498 [52] и XEN-D0501 [53]), но, к сожалению, на сегодняшний день такие химические соединения имеют множество побочных эффектов.

Итак, с учетом всей совокупности имеющейся информации, можно с уверенностью предполагать, что каналы TRPV напрямую или опосредованно связаны с ГРДП на осмотические стимулы. Каскад реакций, запускаемый при активации TRPV, во многом объясняет эффекты осмотического воздействия на ДП и возникновение бронхоконстрикции. Можно предположить, что именно за счет сигнальных путей с участием TRPV1 развивается бронхоспазм после провокации гиперосмолярными стимулами, в то время как TRPV2 и TRPV4, вероятнее всего, участвуют в гипоосмотически индуцированной бронхоконстрикции. В данном аспекте дальнейшее изучение функционирования каналов TRPV1, TRPV2 и TRPV4 в условиях осмотической ГРДП является актуальным и перспективным.

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. GBD 2019 diseases and injuries collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. Vol.396, №10258. P.1204–1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Schoettler N., Rodríguez E., Weidinger S., Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.144, №6. P.1495–1506. doi:10.1016/j.jaci.2019.10.023
3. Shah R., Newcomb D.C. Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number: 2997. doi:10.3389/fimmu.2018.02997
4. Den Dekker H.T., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., de Jongste J.C., Anessi-Maesano I., Arshad S.H., Barros H., Beardsmore C.S., Bisgaard H., Phar S.C., Craig L., Devereux G., van der Ent C.K., Esplugues A., Fantini M.P., Flexeder C., Frey U., Forastiere F., Gehring U., Gori D., van der Gugten A.C., Henderson A.J., Heude B., Ibarluzea J., Inskip H.M., Keil T., Kogevinas M., Kreiner-Møller E., Kuehni C.E., Lau S., Mélen E., Mommers M., Morales E., Penders J., Pike K.C., Porta D., Reiss I.K., Roberts G., Schmidt A., Schultz E.S., Schulz H., Sunyer J., Torrent M., Vassilaki M., Wijga A.H., Zabaleta C., Jaddoe V.W.V., Duijts L. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol.137, №4. P.1026–1035. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.050
5. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol.141, №4. P.1169–1179. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.004
6. Gautier C., Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma // *J. Asthma Allergy*. 2017. Vol.10. P.47–56. doi:10.2147/JAA.S121276
7. Murrison L.B., Brandt E.B., Myers J.B., Hershey G.K.K. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development // *J. Clin. Investig.* 2019. Vol.129, №4. P.1504–1515. doi:10.1172/JCI124612
8. Noval Rivas M., Crother T.R., Arditi M. The microbiome in asthma // *Curr. Opin. Pediatr.* 2016. Vol.28, №6. P.764–771. doi:10.1097/MOP.0000000000000419
9. Guilleminault L., Williams E.J., Scott H.A., Berthon B.S., Jensen M., Wood L.G. Diet and asthma: Is it time to adapt our message? // *Nutrients*. 2017. Vol.9, №11. Article number: 1227. doi:10.3390/nu9111227

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). URL: <https://ginasthma.org>
11. Yang I.V., Lozupone C.A., Schwartz D.A. The environment, epigenome, and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol.140, №1. P.14–23. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.011
12. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine // *Chest.* 2020. Vol.157, №3. P.516–528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009
13. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach // *Clin. Med. (Lond.)*. 2018. Vol.18, Suppl. 2. P.s36–s40. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-s36
14. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X., D'Agostino R. Jr., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A., Dweik R.A., Israel E., Peters S.P., Busse W.W., Erzurum S.C., Bleeker E.R. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.181, №4. P.315–323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC
15. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.144, №1. P.1–12. doi:10.1016/j.jaci.2019.05.031
16. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019. Vol.56, №2. P.219–233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1
17. Kume H., Hojo M., Hashimoto N. Eosinophil inflammation and hyperresponsiveness in the airways as phenotypes of COPD, and usefulness of inhaled glucocorticosteroids // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol.10. Article number: 765. doi:10.3389/fphar.2019.00765
18. Lai K., Chen R., Peng W., Zhan W. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol.47. P.66–71. doi:10.1016/j.pupt.2017.07.002
19. Kramer E.L., Madala S.K., Hudock K.M., Davidson C., Clancy J.P. Subacute TGF β exposure drives airway hyperresponsiveness in cystic fibrosis mice through the PI3K pathway // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020. Vol.62, №5. P.657–667. doi:10.1165/rcmb.2019-0158OC
20. Kadhim Yousif M., Al Muhyi A.A. Impact of weather conditions on childhood admission for wheezy chest and bronchial asthma // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2019. Vol.33. Article number: 89. doi:10.34171/mjiri.33.89
21. Pan R., Gao J., Wang X., Bai L., Wei Q., Yi W., Xu Z., Duan J., Cheng Q., Zhang Y., Su H. Impacts of exposure to humidex on the risk of childhood asthma hospitalizations in Hefei, China: Effect modification by gender and age // *Sci. Total Environ.* 2019. Vol.691. P.296–305. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.026
22. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis // *Sci. Rep.* 2018. Vol.8, №1. Article number: 10131. doi: 10.1038/s41598-018-28466-y
23. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Влияние влажности окружающей среды на клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020. Вып.76. С.19–26. doi: 10.36604/1998-5029-2020-76-19-26
24. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. ISBN 978-5-8044-1627-1
25. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., Hall G.L., Carlsen K.H., Kaminsky D.A., Coates A.L., Cockcroft D.W., Culver B.H., Diamant Z., Gauvreau G.M., Horvath I., de Jongh F.H.C., Laube B.L., Sterk P.J., Wanger J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol.52, №5. Article number: 1801033. doi: 10.1183/13993003.01033-2018
26. Zhou X., Naguro I., Ichijo H., Watanabe K. Mitogen-activated protein kinases as key players in osmotic stress signaling // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. Vol.1860, №9. P.2037–2052. doi:10.1016/j.bbagen.2016.05.032
27. Kumar R., DuMond J.F., Khan S.H., Thompson E.B., He Y., Burg M.B., Ferraris J.D. NFAT5, which protects against hypertonicity, is activated by that stress via structuring of its intrinsically disordered domain // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2020. Vol.117, №33. P.20292–20297. doi: 10.1073/pnas.1911680117
28. Finan J.D., Guilak F. The effects of osmotic stress on the structure and function of the cell nucleus // *J. Cell. Biochem.* 2010. Vol.109, №3. P.460–467. doi:10.1002/jcb.22437
29. Sharif-Naeini R., Ciura S., Zhang Z., Bourque C.W. Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release // *Kidney Int.* 2008. Vol.73, №7. P.811–815. doi:10.1038/sj.ki.5002788
30. Murphy R.C., Lai Y., Nolin J.D., Aguilon Prada R.A., Chakrabarti A., Novotny M.V., Seeds M.C., Altmeier W.A., Gelb M.H., Hite R.D., Hallstrand T.S. Exercise-induced alterations in phospholipid hydrolysis, airway surfactant, and eicosanoids and their role in airway hyperresponsiveness in asthma // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021. Vol.320, №5. P.L705–L714. doi:10.1152/ajplung.00546.2020
31. Penn R.B. Mast cells in asthma: Here I am, stuck in the middle with you // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol.56, №1. Article number: 2001337. doi:10.1183/13993003.01337-2020

32. Page C., O'Shaughnessy B., Barnes P. Pathogenesis of COPD and Asthma // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017. Vol.237. P.1–21. doi:10.1007/164_2016_61
33. Peng J.B., Suzuki Y., Gyimesi G., Hediger M.A. TRPV5 and TRPV6 calcium-selective channels // *Calcium entry channels in non-excitabile cells* / ed. by Kozak J.A., Putney J.W.Jr. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2018. P.241–274. doi:10.1201/9781315152592-13
34. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, №10. Article number: 3421. doi:10.3390/ijms21103421
35. Moore C., Liedtke W.B. Osmomechanical-sensitive TRPV channels in mammals // *Neurobiology of TRP channels* / ed. by Emir T.L.R. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2017. P.85–94. doi: 10.4324/9781315152837-5
36. Tominaga M. The Role of TRP channels in thermosensation // *TRP ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades* / ed. by Liedtke W.B., Heller S. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2007. Chapter 20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5244/#>
37. O'Neil R.G., Heller S. The mechanosensitive nature of TRPV channels // *Pflugers Arch.* 2005. Vol.451, №1. P.193–203. doi:10.1007/s00424-005-1424-4
38. Nishihara E., Hiyama T.Y., Noda M. Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons // *PLoS One.* 2011. Vol.6, №7. Article number: e22246. doi:10.1371/journal.pone.0022246
39. Ciura S., Liedtke W., Bourque C.W. Hypertonicity sensing in organum vasculosum lamina terminalis neurons: a mechanical process involving TRPV1 but not TRPV4 // *J. Neurosci.* 2011. Vol.31, №41. P.14669–14676. doi:10.1523/JNEUROSCI.1420-11.2011
40. Lee LY, Gu Q. Role of TRPV1 in inflammation-induced airway hypersensitivity // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009. Vol.9, №3. P.243–249. doi:10.1016/j.coph.2009.02.002
41. Planells-Cases R., Garcia-Sanz N., Morenilla-Palao C., Ferrer-Montiel A. Functional aspects and mechanisms of TRPV1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia // *Pflugers Arch.* 2005. Vol.451, №1. P.151–159. doi:10.1007/s00424-005-1423-5
42. Choi J.Y., Lee H.Y., Hur J., Kim K.H., Kang J.Y., Rhee C.K., Lee S.Y. TRPV1 blocking alleviates airway inflammation and remodeling in a chronic asthma murine model // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018. Vol.10, №3. P.216–224. doi:10.4168/aaair.2018.10.3.216
43. Samivel R., Kim D.W., Son H.R., Rhee Y.H., Kim E.H., Kim J.H., Bae J.S., Chung Y.J., Chung P.S., Raz E., Mo J.H. The role of TRPV1 in the CD4+ T cell-mediated inflammatory response of allergic rhinitis // *Oncotarget.* 2016. Vol.7, №1. P.148–160. doi: 10.18632/oncotarget.6653
44. Xia Y., Xia L., Lou L., Jin R., Shen H., Li W. Transient receptor potential channels and chronic airway inflammatory diseases: a comprehensive review // *Lung.* 2018. Vol.196, №5. P.505–516. doi:10.1007/s00408-018-0145-3
45. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171, №10. P.2593–2607. doi:10.1111/bph.12538
46. Gouin O., L'Herondelle K., Lebonvallet N., Le Gall-Ianotto C., Sakka M, Buhé V., Plée-Gautier E., Carré J.L., Le-feuvre L., Misery L., Le Garrec R. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization // *Protein Cell.* 2017. Vol.8, №9. P.644–661. doi:10.1007/s13238-017-0395-5
47. Bonvini S.J., Birrell M.A., Grace M.S., Maher S.A., Adcock J.J., Wortley M.A., Dubuis E., Ching Y.M., Ford A.P., Shala F., Miralpeix M., Tarrason G., Smith J.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: Role of adenosine triphosphate // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol.138, №1. P.249–261. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.044
48. McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S., Polley L., McQuaid S., Abdullah H., Ashraf S., McGahon M.K., Curtis T.M., Arron J., Choy D., Warke T.J., Bradding P., Ennis M., Zholos A., Costello R.W., Heaney L.G. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol.133, №3. P.704–712. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.016
49. Котова О.О., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю., Одириев А.Н., Перельман Ю.М. Анализ уровней экспрессии генов TRPV в респираторном эпителии больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020. Вып.78. С.40–46. doi:10.36604/1998-5029-2020-78-40-46
50. Smit L. A., Kogevinas M., Antó J. M., Bouzigon E., González J. R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A. E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I, Lathrop M., Valverde M. A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults // *Respir. Res.* 2012. Vol.13, №1. Article number: 26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26
51. Cantero-Recasens G., Gonzalez J. R., Fandos C., Duran-Tauleria E., Smit L. A., Kauffmann F., Antó J. M., Valverde M. A. Loss of function of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) genetic variant is associated with lower risk of

active childhood asthma // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol.285, №36. P.27532–27535. doi:10.1074/jbc.C110.159491

52. Zhang L., Sun T., Liu L., Wang L. The research of the possible mechanism and the treatment for capsaicin-induced cough // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol.49. P.1–9. doi:10.1016/j.pupt.2017.12.008

53. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H., Holt K., Round P., McGarvey L., Ford J., Smith J.A. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol.196, №10. P.1255–1263. doi:10.1164/rccm.201704-0769OC

REFERENCES

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258):1204–1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9

2. Schoettler N., Rodríguez E., Weidinger S., Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144(6):1495–1506. doi:10.1016/j.jaci.2019.10.023

3. Shah R., Newcomb D.C. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front. Immunol.* 2018; 9:2997. doi:10.3389/fimmu.2018.02997

4. Den Dekker H.T., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., de Jongste J.C., Anessi-Maesano I., Arshad S.H., Barros H., Beardsmore C.S., Bisgaard H., Phar S.C., Craig L., Devereux G., van der Ent C.K., Esplugues A., Fantini M.P., Flexeder C., Frey U., Forastiere F., Gehring U., Gori D., van der Gugten A.C., Henderson A.J., Heude B., Ibarluzea J., Inskip H.M., Keil T., Kogevinas M., Kreiner-Møller E., Kuehni C.E., Lau S., Mélen E., Mommers M., Morales E., Penders J., Pike K.C., Porta D., Reiss I.K., Roberts G., Schmidt A., Schultz E.S., Schulz H., Sunyer J., Torrent M., Vassilaki M., Wijga A.H., Zabaleta C., Jaddoe V.W.V., Duijts L. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(4):1026–1035. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.050

5. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4):1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004

6. Gautier C., Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *J. Asthma Allergy* 2017; 10:47–56. doi:10.2147/JAA.S121276

7. Murrison L.B., Brandt E.B., Myers J.B., Hershey G.K.K. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J. Clin. Investig.* 2019; 129(4):1504–1515. doi:10.1172/JCI124612

8. Noval Rivas M., Crother T.R., Arditi M. The microbiome in asthma. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; 28(6):764–771. doi:10.1097/MOP.0000000000000419

9. Guilleminault L., Williams E.J., Scott H.A., Berthon B.S., Jensen M., Wood L.G. Diet and asthma: Is it time to adapt our message? *Nutrients* 2017; 9(11):1227. doi:10.3390/nu9111227

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). Available at: ginasthma.org

11. Yang I.V., Lozupone C.A., Schwartz D.A. The environment, epigenome, and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(1):14–23. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.011

12. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest* 2020; 157(3):516–528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009

13. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin. Med. (Lond.)* 2018; 18(Suppl. 2):s36–s40. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-s36

14. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X., D'Agostino R. Jr., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A., Dweik R.A., Israel E., Peters S.P., Busse W.W., Erzurum S.C., Bleecker E.R. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(4):315–323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC

15. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144(1):1–12. doi:10.1016/j.jaci.2019.05.031

16. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56(2):219–233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1

17. Kume H., Hojo M., Hashimoto N. Eosinophil inflammation and hyperresponsiveness in the airways as phenotypes of COPD, and usefulness of inhaled glucocorticosteroids. *Front. Pharmacol.* 2019; 10:765. doi:10.3389/fphar.2019.00765

18. Lai K., Chen R., Peng W., Zhan W. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 47:66–71. doi:10.1016/j.pupt.2017.07.002

19. Kramer E.L., Madala S.K., Hudock K.M., Davidson C., Clancy J.P. Subacute TGFβ exposure drives airway hyperresponsiveness in cystic fibrosis mice through the PI3K pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020; 62(5):657–667. doi:10.1165/rcmb.2019-0158OC

20. Kadhim Yousif M., Al Muhyi A.A. Impact of weather conditions on childhood admission for wheezy chest and bronchial asthma. *Med. J. Islam. Repub. Iran* 2019; 33:89. doi:10.34171/mjiri.33.89
21. Pan R., Gao J., Wang X., Bai L., Wei Q., Yi W., Xu Z., Duan J., Cheng Q., Zhang Y., Su H. Impacts of exposure to humidex on the risk of childhood asthma hospitalizations in Hefei, China: Effect modification by gender and age. *Sci. Total Environ.* 2019; 691:296–305. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.026
22. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):10131. doi: 10.1038/s41598-018-28466-y
23. Afanaseva E.Yu., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Influence of environmental humidity on clinical and functional features of the course of asthma. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):19–26 (in Russian). doi:10.36604/1998-5029-2020-76-19-26
24. Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dalnauka; 2016 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1627-1
25. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., Hall G.L., Carlsen K.H., Kaminsky D.A., Coates A.L., Cockcroft D.W., Culver B.H., Diamant Z., Gauvreau G.M., Horvath I., de Jongh F.H.C., Laube B.L., Sterk P.J., Wanger J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(5):1801033. doi: 10.1183/13993003.01033-2018
26. Zhou X., Naguro I., Ichijo H., Watanabe K. Mitogen-activated protein kinases as key players in osmotic stress signaling. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1860(9):2037–2052. doi:10.1016/j.bbagen.2016.05.032
27. Kumar R., DuMond J.F., Khan S.H., Thompson E.B., He Y., Burg M.B., Ferraris J.D. NFAT5, which protects against hypertonicity, is activated by that stress via structuring of its intrinsically disordered domain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2020; 117(33):20292–20297. doi: 10.1073/pnas.1911680117
28. Finan J.D., Guilak F. The effects of osmotic stress on the structure and function of the cell nucleus. *J. Cell. Biochem.* 2010; 109(3):460–467. doi:10.1002/jcb.22437
29. Sharif-Naeini R., Ciura S., Zhang Z., Bourque C.W. Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. *Kidney Int.* 2008; 73(7):811–815. doi:10.1038/sj.ki.5002788
30. Murphy R.C., Lai Y., Nolin J.D., Aguilon Prada R.A., Chakrabarti A., Novotny M.V., Seeds M.C., Altemeier W.A., Gelb M.H., Hite R.D., Hallstrand T.S. Exercise-induced alterations in phospholipid hydrolysis, airway surfactant, and eicosanoids and their role in airway hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021; 320(5):L705–L714. doi:10.1152/ajplung.00546.2020
31. Penn R.B. Mast cells in asthma: Here I am, stuck in the middle with you. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1):2001337. doi:10.1183/13993003.01337-2020
32. Page C., O'Shaughnessy B., Barnes P. Pathogenesis of COPD and Asthma. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237:1–21. doi:10.1007/164_2016_61
33. Peng J.B., Suzuki Y., Gyimesi G., Hediger M.A. TRPV5 and TRPV6 Calcium-Selective Channels. In: Kozak J.A., Putney J.W.Jr., editors. Calcium entry channels in non-excitable cells. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2018:241–274. doi:10.1201/9781315152592-13
34. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10):3421. doi:10.3390/ijms21103421
35. Moore C., Liedtke W.B. Osmomechanical-sensitive TRPV channels in mammals. In: Emir T.L.R., editor. Neurobiology of TRP Channels. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2017:85–94. doi: 10.4324/9781315152837-5
36. Tominaga M. The Role of TRP channels in thermosensation. In: Liedtke W.B., Heller S., editors. TRP ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007. Chapter 20. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5244/#
37. O'Neil R.G., Heller S. The mechanosensitive nature of TRPV channels. *Pflugers Arch.* 2005; 451(1):193–203. doi:10.1007/s00424-005-1424-4
38. Nishihara E., Hiyama T.Y., Noda M. Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons. *PLoS One* 2011; 6(7):e22246. doi:10.1371/journal.pone.0022246
39. Ciura S., Liedtke W., Bourque C.W. Hypertonicity sensing in organum vasculosum lamina terminalis neurons: a mechanical process involving TRPV1 but not TRPV4. *J. Neurosci* 2011; 31(41):14669–14676. doi:10.1523/JNEUROSCI.1420-11.2011
40. Lee LY, Gu Q. Role of TRPV1 in inflammation-induced airway hypersensitivity. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009; 9(3):243–249. doi:10.1016/j.coph.2009.02.002
41. Planells-Cases R., Garcia-Sanz N., Morenilla-Palao C., Ferrer-Montiel A. Functional aspects and mechanisms of TRPV1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia. *Pflugers Arch.* 2005; 451(1):151–159. doi:10.1007/s00424-005-1423-5

42. Choi J.Y., Lee H.Y., Hur J., Kim K.H., Kang J.Y., Rhee C.K., Lee S.Y. TRPV1 blocking alleviates airway inflammation and remodeling in a chronic asthma murine model. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10(3):216–224. doi:10.4168/aaair.2018.10.3.216
43. Samivel R., Kim D.W., Son H.R., Rhee Y.H., Kim E.H., Kim J.H., Bae J.S., Chung Y.J., Chung P.S., Raz E., Mo J.H. The role of TRPV1 in the CD4+ T cell-mediated inflammatory response of allergic rhinitis. *Oncotarget* 2016; 7(1):148–160. doi: 10.18632/oncotarget.6653
44. Xia Y., Xia L., Lou L., Jin R., Shen H., Li W. Transient receptor potential channels and chronic airway inflammatory diseases: a comprehensive review. *Lung* 2018; 196(5):505–516. doi:10.1007/s00408-018-0145-3
45. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10):2593–2607. doi:10.1111/bph.12538
46. Gouin O., L'Herondelle K., Lebonvallet N., Le Gall-Ianotto C., Sakka M., Buhé V., Plée-Gautier E., Carré J.L., Le-feuvre L., Misery L., Le Garrec R. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell* 2017; 8(9):644–661. doi:10.1007/s13238-017-0395-5
47. Bonvini S.J., Birrell M.A., Grace M.S., Maher S.A., Adcock J.J., Wortley M.A., Dubuis E., Ching Y.M., Ford A.P., Shala F., Miralpeix M., Tarrason G., Smith J.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: Role of adenosine triphosphate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(1):249–261.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.044
48. McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S., Polley L., McQuaid S., Abdullah H., Ashraf S., McGahon M.K., Curtis T.M., Arron J., Choy D., Warke T.J., Bradding P., Ennis M., Zholos A., Costello R.W., Heaney L.G. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3):704–712.e4. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.016
49. Kotova O.O., Naumov D.E., Afanas'eva E.Yu., Odireev A.N., Perelman Yu.M. Analysis of TRPV gene expression in the respiratory epithelium of asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):40–46 (in Russian). doi:10.36604/1998-5029-2020-78-40-46
50. Smit L. A., Kogevinas M., Antó J. M., Bouzigon E., González J. R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A. E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M. A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir. Res.* 2012; 13(1):26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26
51. Cantero-Recasens G., Gonzalez J. R., Fandos C., Duran-Tauleria E., Smit L. A., Kauffmann F., Antó J. M., Valverde M. A. Loss of function of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) genetic variant is associated with lower risk of active childhood asthma. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(36):27532–27535. doi:10.1074/jbc.C110.159491
52. Zhang L., Sun T., Liu L., Wang L. The research of the possible mechanism and the treatment for capsaicin-induced cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 49:1–9. doi:10.1016/j.pupt.2017.12.008
53. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H., Holt K., Round P., McGarvey L., Ford J., Smith J.A. XEN-D0501, a Novel Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonist, Does Not Reduce Cough in Patients with Refractory Cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(10):1255–1263. doi:10.1164/rccm.201704-0769OC

Информация об авторах:

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

Author information:

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

Поступила 23.07.2021
Принята к печати 30.07.2021

Received July 23, 2021
Accepted July 30, 2021

УДК 616.24-008.811.6-036.12(616.12-005.4+616.132.2-002-089.819):616-036.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-126-134

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА РЕЗУЛЬТАТ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О.В.Атамась^{1,2}, М.В.Антонюк¹

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

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Медицинский центр, 690922, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, корп. 25

РЕЗЮМЕ. Введение. В современном обществе сохраняется высокий уровень заболеваемости, инвалидизации и смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является наиболее частой коморбидной патологией, ухудшающей качество жизни и проспективный прогноз пациентов. **Цель.** Обзор литературы посвящен проблеме эффективности аорто-коронарного шунтирования (АКШ) при ИБС в сочетании с ХОБЛ. **Результаты.** Представлены отечественные и зарубежные данные о частоте встречаемости ХОБЛ у пациентов, перенесших АКШ. Рассмотрены вопросы стратификации риска коморбидных пациентов в кардиохирургии. Показано, что больные ИБС в сочетании с ХОБЛ в большей степени подвержены риску возникновения различных осложнений после АКШ. Наличие ХОБЛ увеличивает риск возникновения осложненного течения госпитального периода в 2,1 раза и летального исхода в отдаленном периоде после аортокоронарного шунтирования в 1,8 раза. Пациенты с ХОБЛ подвергаются более высокому риску развития постоперационной пневмонии, дыхательной недостаточности, инсульта, почечной недостаточности и раневой инфекции грудины. Долгосрочная 5-летняя и 10-летняя выживаемость после АКШ ниже у пациентов с ХОБЛ. Долгосрочный неблагоприятный прогноз зависит от тяжести бронхиальной обструкции. Достижения в области кардиохирургии оказали значительное влияние на результаты оперативных вмешательств при коморбидном течении ИБС и ХОБЛ. Интенсивная легочная реабилитация после операции и эффективная медикаментозная терапия могут улучшить исход после АКШ у пациентов с ХОБЛ. Гибридные операции и малоинвазивные методы реваскуляризации миокарда являются альтернативой АКШ у пациентов высокого риска с ХОБЛ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, аортокоронарное шунтирование.

IMPACT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

O.V.Atamas^{1,2}, M.V.Antonyuk¹

¹Vladivostok 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

²Far Eastern Federal University, Medical Center, 10 Ajax Bay, Building 25, Russky Island, Primorsky Krai, 690922, Russian Federation

Контактная информация

Ольга Владимировна Атамась, 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, 73г. E-mail: atamas.ov@dvfu.ru

Correspondence should be addressed to

Olga V.Atamas, MD, Postgraduate Student, 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, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: atamas.ov@dvfu.ru

Для цитирования:

Атамась О.В., Антонюк М.В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на результат аортокоронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.126–134. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-126-134

For citation:

Atamas O.V., Antonyuk M.V. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):126–134 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-126-134

SUMMARY. Introduction. Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity, disability and mortality in modern society. Coronary artery disease (CAD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are the most common comorbid pathology that worsens the quality of life and prospective prognosis of patients. **Aim.** The literature review is focused on postoperative outcomes of patients with COPD undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABG). **Results.** The review presents national and international data the prevalence of COPD in patients having CABG. The issues of risk stratification of comorbid patients in cardiac surgery are considered. It is shown that patients with CAD in combination with COPD are more at risk of various complications after CABG. COPD increases the chances of a complicated course of the in-hospital period by 2.1 times and risk of death in the long-term period after CAPG by 1.8 times. Patients with COPD are at a higher risk of developing postoperative pneumonia, respiratory failure, stroke, kidney failure, and wound infection of the sternum. Long-term 5-year and 10-year survival after CABG is lower in patients with COPD. The long-term adverse prognosis depends on the severity of the bronchial obstruction. Achievements in the field of cardiac surgery have had a significant impact on the results of surgical interventions in the comorbid course of CAD and COPD. Intensive pulmonary rehabilitation after surgery and effective drug therapy can improve the outcomes after CABG in patients with COPD. Hybrid coronary revascularization and minimally invasive coronary surgery appear to be viable alternatives to conventional CABG, offering a less invasive approach to coronary revascularization, which may be especially beneficial to high-risk patients with COPD.

Key words: coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery bypass grafting.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заболевания сердечно-сосудистой системы являются на протяжении многих десятилетий бесспорным лидером среди причин смертности и инвалидности во всем мире. Число смертей от болезней сердца увеличилось с более 2 млн в 2000 году до почти 8,9 млн в 2019 году. Смертность от ИБС с 2000 года выросла в мире в четыре раза. В Российской Федерации за период январь-октябрь 2020 года по данным Росстата смертность от болезней системы кровообращения составила 620,7 на 100 тыс. человек.

Профилактика и лечение ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений на сегодняшний день остается ведущей проблемой современной кардиологии. Развитие и применение таких технологий в лечении ИБС, как аортокоронарное шунтирование (АКШ), чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ), а также гибридные операции, включающие ЧКВ и миниинвазивную реваскуляризацию миокарда, улучшают качество и продолжительность жизни. Коронарное шунтирование является самой распространенной операцией у пациентов с ИБС, резистентной к медикаментозной терапии.

Распространенность ХОБЛ у пациентов с аортокоронарным шунтированием и стратификация риска

Выявление коморбидных заболеваний у пациентов, готовящихся на АКШ, является одной из важнейших задач предоперационной подготовки. Наиболее часто ИБС сочетается с артериальной гипертензией, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом, ожирением, язвенным поражением желудочно-кишечного тракта [1].

Данные литературы свидетельствуют о высокой частоте сочетаний ИБС и ХОБЛ, но эти показатели крайне вариабельны. По результатам отечественных исследований среди пациентов, поступивших на кардиохирургическое лечение, распространенность ХОБЛ варьировала от 7,6 до 12,3% [1, 2]. По данным зарубеж-

ной литературы ХОБЛ также является частым сопутствующим заболеванием у пациентов, перенесших АКШ. При этом распространенность коморбидной патологии колеблется от 6,4 до 21% [3, 4]. По сведениям государственной программы Medicare (США) пациенты с ХОБЛ составляют 20,2% [5]. В исследовании J.V.Leavitt et al. [6], основанном на ретроспективном анализе 33137 случаев АКШ, ХОБЛ имела место у 10,6% больных. Аналогичные данные по распространенности этой патологии были опубликованы Т.Копесну et al. [7]: из 14 346 случаев реваскуляризации миокарда 2001 пациент (13,9%) страдал ХОБЛ. По данным D.Samim et al. [8] этот показатель составил 14%.

Пациенты с коморбидными заболеваниями требуют тщательной оценки риска, подбора адекватной медикаментозной терапии, подготовки к операции и послеоперационной реабилитации, поскольку это влияет на результаты хирургического вмешательства [9].

Для оценки степени риска смерти и послеоперационных осложнений были предложены различные прогностические шкалы. В настоящее время в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (EACTS) используются две основные шкалы: EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) и шкала STS (The Society of Thoracic Surgeons) [9]. При помощи этих шкал на основе клинических параметров, сопутствующей патологии (сахарный диабет, ХОБЛ, почечная дисфункция) определяют риск внутригоспитальной или 30-дневной летальности. Шкалы позволяют предварительно оценить риск возникновения таких послеоперационных осложнений как почечная, дыхательная недостаточность, сепсис.

Госпитальная летальность и послеоперационные осложнения

Больные ИБС в сочетании с ХОБЛ в большей степени подвержены риску возникновения различных осложнений после АКШ. Для оценки результатов в

раннем послеоперационном периоде в большинстве клиник используются следующие критерии: госпитальная летальность, неврологические осложнения, развитие сердечной и дыхательной недостаточности, нарушения ритма сердца, бронхолегочные осложнения, возникновение инфекций грудины.

При плановых кардиохирургических операциях госпитальная летальность составляет 1-3% [10]. За последние десятилетия идет тенденция к уменьшению частоты госпитальной летальности. В 1999-2000 гг. госпитальная летальность составляла 4,07%, в 2011-2012 – 2,44%. Однако, годовичная смертность сохраняется на прежнем уровне: в 1999-2000 гг. – 6,5%, в 2011-2012 – 6,25% [11]. По данным крупного общенационального (Дания) когортного исследования, в котором участвовало 47415 пациентов, перенесших АКШ, 30-дневная смертность составила 3,2%. Основными ее причинами были инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [3].

Факт влияния ХОБЛ на ранние результаты АКШ подтверждается в мета-исследовании H.Zhao et al. [4], где были проанализированы данные 18369 пациентов, из них 21,5% составили случаи с ХОБЛ. Убедительно доказано, что больные с коморбидной патологией имели неблагоприятный 30-дневный прогноз. Так, смертность составила 6,1% у пациентов с ХОБЛ против 0,8% у пациентов без таковой. Легкая и умеренная степень тяжести заболевания не влияла на смертность, а только тяжелая степень способствовала худшему прогнозу.

В другом исследовании выявлено, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ госпитальная смертность выше и находится в обратной пропорциональной зависимости от объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Так у больных с ОФВ₁ >80% смертность составила 0,9%, с ОФВ₁ 60-80% – 0,4%, ОФВ₁ 40-59% – 10,8%, а ОФВ₁ <40% – 54% случаев [12]. По некоторым данным ранняя послеоперационная летальность наблюдалась у 7% пациентов с ОФВ₁ <75% [13].

По данным H.Z.Saleh et al. [14] общая 30-дневная летальность после АКШ составляет 1,7%, тогда как при ХОБЛ средней степени тяжести – 2,9%, ХОБЛ тяжелой степени – 5,7% случаев.

Одними из послеоперационных осложнений, ведущих к инвалидизации, являются неврологические нарушения. По тяжести осложнений они делятся на два типа: первый – фатальное или нефатальное ОНМК и преходящие нарушения мозгового кровообращения, второй – ухудшение когнитивных функций, снижение памяти, энцефалопатия, дезориентация пациентов [15]. По данным ряда авторов послеоперационный инсульт встречается с частотой от 1,4 до 3,8%. Среди основных факторов риска ОНМК у этой категории пациентов рассматривают пожилой возраст, мультифокальный склероз, сахарный диабет, артериальную гипертензию, предыдущий инсульт и женский пол. У больных, ранее

перенесших инсульт, смертность после АКШ повышается в 10 раз [16]. У пациентов с ХОБЛ и поражением брахиоцефальных артерий в 2,1 раза чаще развиваются нарушения церебральных функций (энцефалопатия, когнитивные расстройства) [17] и в 1,7 – ОНМК [14].

Кардиальные осложнения встречаются по некоторым данным у 29% пациентов в раннем периоде после АКШ и приводят к увеличению пребывания в реанимационном отделении и в стационаре [18]. К кардиальным факторам неблагоприятного послеоперационного прогноза относят низкую фракцию выброса левого желудочка, высокую степень дилатации и ремоделирования полости левого и/или правого желудочков, многососудистое поражение коронарного русла, неполную реваскуляризацию, продолжительность искусственного кровообращения, интраоперационную ишемию миокарда [19], а также нарушения ритма сердца. К наиболее опасным кардиальным осложнениям относятся острая сердечная недостаточность и периперационный ИМ, частота которых в последние годы уменьшилась и составляет от 2 до 10%, соответственно [19]. По данным H.Z.Saleh et al. 30-дневная летальность у пациентов с АКШ составляет 1,4%, а у больных с периперационным ИМ – 9% [14]. Развитие ИМ в ранние сроки после вмешательства у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести составило 2,3% и тяжелой степени – 3,6% случаев. Инотропная поддержка потребовалась пациентам с тяжелой степенью ХОБЛ в 45,7% (в общей группе – 30,7%) [19].

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное нарушение ритма сердца после кардиохирургических вмешательств [20, 21], которое регистрируется в раннем послеоперационном периоде по некоторым данным у 17,4% больных, по другим данным – в 30% случаев [22, 23]. Пик пароксизмов приходится на 2-4-й послеоперационный день. ФП связана с увеличенным риском инсульта у 20% пациентов, большей заболеваемостью и 30-дневной смертностью [21]. В долгосрочной перспективе больные при эпизоде послеоперационной ФП имеют двукратное увеличение сердечно-сосудистой смертности и существенно возросший риск будущей ФП и ишемического инсульта по сравнению с пациентами, у которых сохраняется синусовый ритм после операции [21, 23, 24]. Предикторами пароксизмов ФП являются возраст, женский пол, ожирение, сниженная фракция выброса, увеличение левого предсердия, ХОБЛ. Послеоперационная ФП также может привести к гемодинамической нестабильности и необходимости повторной интубации [20]. Наличие сопутствующей ХОБЛ увеличивает риск развития ФП после АКШ в 2,1 раза [17]. При ХОБЛ тяжелой степени ФП возникает чаще и составляет 31,9-36% [19, 24].

Ведущей причиной послеоперационной заболеваемости остаются бронхолегочные осложнения. Сообщалось, что у больных, перенесших кардиохирургические операции, смерть, вызванная респираторными ослож-

нениями, встречается чаще, чем смерть от кардиальных причин (7% против 3,3%) [25]. У пациентов с ХОБЛ чаще возникают послеоперационные легочные осложнения, такие как пневмония, плеврит, трахеит, острый респираторный дистресс-синдром, ателектаз, плевральные эффузии, диафрагмальная дисфункция, пневмоторакс, сегментарный коллапс легкого, медиастинит и инфекции грудины, отек легких [20, 22]. Согласно данным, приведенных в обзоре М.В.Спринджук и соавт. [26], структуру легочных осложнений после оперативного лечения на сердце можно представить следующим образом: паралич диафрагмального нерва – 30-75%, ателектаз легких – 16,6-88%, диафрагмальная дисфункция – 2-54%, пневмонии – 2-22%, формирование плевральных эффузий – 27-95%, легочная эмболия – 0,3-9,5%, острый респираторный дистресс-синдром – 0,4-2,5% и развитие пневмоторакса 0,7-1,7%

Респираторные осложнения после АКШ были проанализированы в исследовании М.Маск et al. с участием 15351 пациентов: острый респираторный дистресс-синдром и отек легких составили 4,86%, пневмонии – 0,78%, другие легочные осложнения – 2,96% [27].

Дыхательная дисфункция является одной из самых частых и тяжелых осложнений послеоперационного периода и связана с повышенной смертностью [28, 29]. У пациентов после кардиохирургических оперативных вмешательств наблюдается снижение всех показателей функции легких, особенно таких параметров дыхания как объемные показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), жизненная емкость вдоха (ЖЕЛ) и интегральный показатель бронхиальной проходимости – ОВФ₁. Более выраженная дыхательная дисфункция в послеоперационном периоде выявляется у пациентов с исходно сниженными показателями и в некоторых случаях требует более длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), или в позднем периоде госпитализации возникает необходимость реинтубации [28, 30].

Аналогичные результаты были продемонстрированы рядом других исследователей, когда у пациентов с ХОБЛ требовалось проведение более длительной ИВЛ, в результате чего увеличивался срок пребывания в отделении реанимации [17, 28, 31–33]. По данным J.T.Efird et al. [28] у пациентов с ХОБЛ после АКШ длительная ИВЛ в госпитальном периоде через год ассоциировалась с более высоким риском летального исхода. Исследования S.M. Hussain et al. [10] показали неблагоприятную связь между длительным периодом пребывания в отделении интенсивной терапии и выживаемостью в течение 3 лет после кардиохирургических операций.

На снижение параметров дыхания влияют продолжительность искусственного кровообращения, ИВЛ, время пережатия аорты и длительность оперативного вмешательства [22]. Легочная дисфункция регистрируется как в раннем, так и в отдаленном послеоперацион-

ном периодах. По данным H.Rouhi-Boroujeni et al., через 4 месяца после операции у пациентов сохранялись сниженные показатели ЖЕЛ и ОВФ₁ на 6 и 13%, соответственно, от предоперационных значений [22]. S.G.Wannamethee et al. указывают на то, что показатели ЖЕЛ и ОВФ₁ связаны с повышенным уровнем биохимических маркеров повреждения миокарда и риском развития сердечной недостаточности [34].

По данным M.Y.Rady et al. респираторная дисфункция была связана с послеоперационным повышением уровня креатинина в сыворотке крови, неврологическими осложнениями, внутрибольничными инфекциями, более длительной ИВЛ и пребыванием в палате интенсивной терапии и в стационаре, а также влияла на смертность [35]. В небольшом исследовании, проведенном среди больных ХОБЛ, перенесших АКШ либо миниинвазивную реваскуляризацию, утверждалось, что малоинвазивное вмешательство имеет больше преимуществ для пациентов с ХОБЛ вследствие меньшего снижения ОВФ₁ и более ранней экстубации после оперативного лечения [36].

В исследовании R.J.Roche et al. [18] были проанализированы данные 2609 пациентов, перенесших АКШ. В 7,5% случаев возникали послеоперационные бронхолегочные осложнения, которые привели либо к смерти (21%) либо к увеличению госпитализации более 10 дней (64,3%). Кардиальные осложнения у этих больных встречались чаще (29%), но приводили к летальному исходу только в 8% случаев или увеличивали пребывание в стационаре. Кроме того, 6-месячная смертность среди пациентов, более длительно находившихся в отделении интенсивной терапии, была выше в случае сочетания сердечной и дыхательной недостаточности (51%), чем только при дыхательной недостаточности (36%).

Итак, наличие сопутствующей ХОБЛ увеличивает риск возникновения осложненного течения госпитального периода (дыхательная недостаточность, ФП, церебральные расстройства) в 2,1 раза [17] и летального исхода в отдаленном периоде после АКШ в 1,8 раза [7]. При ИБС в сочетании с ХОБЛ пациенты подвергаются более высокому риску развития послеоперационной пневмонии, дыхательной недостаточности, инсульта, почечной недостаточности и раневой инфекции грудины [4].

Долгосрочная 5 и 10-летняя выживаемость после аортокоронарного шунтирования у пациентов с ХОБЛ

По данным регистра Medicare выживаемость пациентов после АКШ через 6 месяцев составляет 93%, через 1 год – 91%, через 3 года – 84% и через 5 лет – 76%. Пятилетняя выживаемость мало изменилась со временем: с 2000 по 2012 гг. диапазон колебаний составил 75-77% [7]. K.Adelborg et al. указывают, что риск смертности был выше у пациентов с ХОБЛ, перенесших АКШ, по сравнению с общей популяцией и со-

ставил в период от 1 до 10 лет 30,7% против 25,8%, от 11 до 20 лет – 51,1% против 35,6% и от 21 до 30 лет – 62,4% против 44,8% [3].

Результаты исследований, посвященных влиянию коморбидной патологии, а именно ХОБЛ, на долгосрочный прогноз у данной категории пациентов, противоречивы [6, 28, 33]. Так, ряд исследователей считают, что наличие бронхолегочной патологии у пациентов с ИБС, подвергшихся плановому АКШ, ассоциируется с более высокой отдаленной смертностью [18, 32, 33, 34]. Одно из исследований продемонстрировало факт значительного сокращения 5- и 10-летней выживаемости после проведенной реваскуляризации миокарда у больных с сопутствующими бронхолегочными заболеваниями [6]. Неблагоприятный прогноз, по мнению L.E.Samuels et al., ассоциирован с наличием умеренной или выраженной бронхиальной обструкции, характерен для пациентов старческого возраста (более 75 лет), получавших кортикостероиды [13]. По данным J.J.DeRose Jr et al. у пациентов с ХОБЛ и низкой фракцией выброса (<25%) 5-летняя выживаемость составила 56%, 10-летняя – 32% [37]. В исследовании V.Medalion et al. 8,6-летняя выживаемость больных ХОБЛ после АКШ составила 65%, в контрольной группе – 92% [38]. В работе В.В.Леавитт et al. показано, что у пациентов с ХОБЛ 5-летняя выживаемость составляет 71%, а выживаемость к 10 годам – 48%. При этом в общей группе аналогичные показатели составили 85 и 66%, соответственно [6]. Аналогичные данные получены J.T.Efird et al., по результатам исследования этих авторов 5-летняя выживаемость пациентов с ХОБЛ и без таковой составляет 73 и 87%, соответственно [39]. D.C.Angouras et al. анализировали 7-летнюю выживаемость: у пациентов с ХОБЛ она составила 65%, без ХОБЛ – 72% [32]. Отмечается, что у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ 10-летняя выживаемость после АКШ составляет 50% [40].

Заключение

У больных ХОБЛ, подвергшихся операции АКШ по поводу стабильной стенокардии напряжения, в раннем и отдаленном послеоперационных периодах наблюдается более высокая частота сердечно-сосудистых, легочных осложнений, а также дыхательная дисфункция. Исход операции у коморбидных пациентов связан с более высокой смертностью, чем у пациентов без ХОБЛ. Долгосрочный неблагоприятный прогноз зависит от тяжести бронхиальной обструкции, возраста больных. Учитывая высокую частоту респираторных осложнений и смертность в результате дыхательной недостаточности, важным является проведение профилактических мероприятий и своевременного лечения нарушений респираторной системы у больных ИБС, планируемых на кардиохирургическое лечение.

В настоящее время пациентам с ИБС и тяжелой степенью ХОБЛ все чаще проводятся современные вмешательства на сердце, такие как гибридные операции либо малоинвазивные методы реваскуляризации миокарда. За последние десятилетия достижения в области хирургии и анестезиологии оказали значительное влияние на результаты кардиохирургических вмешательств. Интенсивная легочная реабилитация после операции и эффективная медикаментозная терапия могут улучшить исход после АКШ у пациентов с ХОБЛ.

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. Эфрос Л. А., Самородская И. В. Особенности структуры и влияние сопутствующих заболеваний на долгосрочный прогноз после коронарного шунтирования // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2013. Т.14, №1. С.33–41.
2. Барбараш О. Л., Семенов В. Ю., Самородская И. В., Евсеева М. В., Рожков Н.А. Шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров // Российский кардиологический журнал. 2017. Т.143, №3. С.6–13. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13
3. Adelborg K., Horváth-Puhó E., Schmidt M., Munch T., Pedersen L., Nielsen P. H., Bøtker H.E., Sørensen H. T. Thirty-year mortality after coronary artery bypass graft surgery: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2017. Vol. 10, №5. e002708. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002708
4. Zhao H., Li L., Yang G., Gong J., Ye L., Zhi S., Zhang X., Li J. Postoperative outcomes of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery // J. Medicine (Baltimore). 2019. Vol.98, №6. e14388. doi: 10.1097/MD.00000000000014388
5. McNeely C., Markwell S., Vassileva C. Trends in patient characteristics and outcomes of coronary artery bypass grafting in the 2000 to 2012 Medicare Population // Ann. Thorac. Surg. 2016. Vol.102, №1. P.132–138. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.016
6. Leavitt B.J., Ross C. S., Spence B., Surgenor S.D., Olmstead E.M., Clough R. A., Charlesworth D. C., Kramer R.S., O'Connor G.T. Long-Term Survival of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Coronary Artery

- Bypass Surgery // *Circulation*. 2006. Vol.114. P.430–434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943
7. Konecny T., Somers K., Orban M., Koshino Y., Lennon R.J., Scanlon P.D., Rihal C.S. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention // *Chest*. 2010. Vol.138, №3. P.621–627. doi: 10.1378/chest.10-0300
8. Samim D., Tozzi P., Ferrari E. Surgical outcome after isolated on-pump and off-pump anterior descending coronary revascularization // *Swiss Med. Wkly*. 2015. Vol.145. w14239. doi: 10.4414/sm.w.2015.14239
9. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т.24, №8. С.151–226. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>
10. Hussain S.M., Harky A. Complications of coronary artery bypass grafting // *Int. J. Med. Rev*. 2019. Vol.6, №1. P.1–5. doi: 10.29252/IJMR-060101
11. Hansen L. S., Hjortdal V.E., Andreassen J.J., Mortensen P.E., Jakobsen C.J. 30-day mortality after coronary artery bypass grafting and valve surgery has greatly improved over the last decade, but the 1-year mortality remains constant // *Ann. Cardiac. Anaesth*. 2015. Vol.18, №2. P.138–142. doi: 10.4103/0971-9784.154462
12. Fuster R.G., Argudo A.M., Albarova O.G., Sos F.H., López S.C., Codoñer M.B., Miñano J.A., Albarran I.R. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothoracic Surg*. 2006. Vol.29, №2, P.202–209. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.11.015
13. Samuels L.E., Kaufman M.S., Morris R.J., Promisloff R., Brockman S.K. Coronary artery bypass grafting in patients with COPD // *Chest*. 1998. Vol.113, №4. P.878–882. doi: 10.1378/chest.113.4.878
14. Saleh H.Z., Mohan K., Shaw M., Al-Rawi O., Elsayed H., Walshaw M., Chalmers J. A., Fabri B. M. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothoracic Surg*. 2012. Vol.42, №1. P.108–113. doi: 10.1093/ejcts/ezr271
15. Wolman R.L., Nussmeier N.A., Aggarwal A., Kanchuger M.S., Roach G.W., Newman M.F., Mangano C.M., Marschall K.E., Ley C., Boisvert D.M., Ozanne G.M., Herskowitz A., Graham S.H., Mangano D.T. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators // *Stroke*. 1999. Vol.30, №3. P.514–522. doi: 10.1161/01.str.30.3.514
16. Selim M. Perioperative stroke // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol.356, №7. P.706–713. doi: 10.1056/NEJMra062668
17. Клинкова А.С., Каменская О.В., Караськов А.М. Влияние хронической обструктивной болезни легких на послеоперационное течение у больных ишемической болезнью сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2016. Т.132, №4. С.64–69. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-64-69
18. Roche R.J., Farmery A.D., Garrard C.S. Outcome for cardiothoracic surgical patients requiring multidisciplinary intensive care // *Eur. J. Anaesthesiol*. 2003. Vol.20, №3. P.719–725. doi: 10.1017/s0265021503001169
19. Sef D., Szavits-Nossan J., Predrijevac M., Golubic R., Sipić T., Stambuk K., Meier P. Management of perioperative myocardial ischaemia after isolated coronary artery bypass graft surgery // *Open Heart*. 2019. VI.6, №1. e001027. doi: 10.1136/openhrt-2019-001027
20. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Ставенчук Т.В., Е.Д.Космачева. Периоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования при сочетании стабильной стенокардии напряжения и хронической обструктивной болезни легких // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014. Т.145, №3. С.49–52. doi: 10.25207/1608-6228-2014-3-49-53
21. Steinberg B.A., Zhao Y., He X., Hernandez A.F., Fullerton D.A., Thomas K.L., Mills R., Klaskala W., Peterson E.D., Piccini J.P. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: Insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry // *Clin. Cardiol*. 2014. Vol.37, №1. P.7–13. doi: 10.1002/clc.22230
22. Rouhi-Boroujeni H., Rouhi-Boroujeni H., Rouhi-Boroujeni P., Sedehi M. Long-term pulmonary functional status following coronary artery bypass grafting surgery // *ARYA Atheroscler*. 2015. Vol.11, №2. P.163–166.
23. Mariscalco G., Biancarli F., Zanobini M., Cottini M., Piffaretti G., Saccocci M., Banach M., Beghi C., Angelini G.D. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score // *Am. Heart Assoc*. 2014. Vol.3, №2. e000752. doi: 10.1161/JAHA.113.000752
24. Lin M.H., Kamel H., Singer D.E., Wu Y.L., Lee M., Ovbiagele B. Perioperative/Postoperative. Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. A Meta-Analysis // *Stroke*. 2019. Vol.50, №6. P.1364–1371. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023921Stroke
25. Welsby I.J., Bennett-Guerrero E., Atwell D., White W.D., Newman M.F., Smith P.K., Mythen M.G. The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg*. 2002. Vol.94. №5. P.1072–1078. doi: 10.1097/00000539-200205000-00004
26. Спринджук М.В., Адзериho И.Э., Лаптева И.М., Дергачев А.В. Бронхолегочные осложнения в кардиохирургии // *Новости хирургии*. 2008, Т.16, №2. С.149–157.
27. Mack M.J., Brown P.P., Kugelmass A.D. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002:

148,396 surgical and percutaneous procedures // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol.77, №3. P.761–768. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.06.019

28. Efir J.T., Griffin W., O'Neal W.T., Davies S.W., Shue K.Y., Grzybowski M., Kindell L.C., Kypson A.P., Bowling M., Ferguson T.B., Alger L., Crane P.B. Long-term survival after cardiac surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Crit. Care.* 2016. Vol.25, №3. P.266–276. doi: 10.4037/ajcc2016119

29. Rhee K.Y., Sung T.Y., Kim J.D., Kang H., Mohamad N., Kim T.Y. High-dose ulinastatin improves postoperative oxygenation in patients undergoing aortic valve surgery with cardiopulmonary bypass: A retrospective study // *Int. Med. Res.* 2018. Vol.46, №3. P.1238–1248. doi: 10.1177/0300060517746841

30. Баздырев Е.Д. Дисфункция респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового проведения коронарного шунтирования // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017. Т.6, № 2. С.65–78. doi: 10.17802/2306-1278-2017-2-65-78

31. 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

32. Angouras D. C., Anagnostopoulos C. E., Chamogeorgakis T.P., Rokkas C.K., Swistel D.G., Connery C.P., Toupoulis I.K. Postoperative and long-term outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol.89, №4. P.1112–1118. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.009

33. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Рамазанов Д.М., Омаров А.А. Реваскуляризация миокарда у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // *Кардиология.* 2016. Т.56, №1. С.51–55. doi: 10.18565/cardio.2016.1.51-55

34. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Papacosta O., Lennon L., Welsh P., Whincup P.H. Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men—the British Regional Heart Study // *Thorax.* 2016. Vol.71, №6. P.526–534. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206724

35. Rady M.Y., Ryan T.A., Starr N.J. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery // *Crit. Care Med.* 1998. Vol.26, №2. P.225–235. doi: 10.1097/00003246-199802000-00016

36. Güler M., Kirali K., Toker M.E., Bozbuğa N., Omeroğlu S.N., Akinci E., Yakut C. Different CABG methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol.71, №1. P.152–157. doi: 10.1016/S0003-4975(00)02250-5

37. DeRose Jr J.J., Toupoulis I.K., Balaram S.K., Ioannidis J.P., Belsley S., Ashton Jr R.C., Swistel D.G., Anagnostopoulos C.E. Preoperative prediction of long-term survival after coronary artery bypass grafting in patients with low left ventricular ejection fraction // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Vol.129, №2. P.314–321. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.05.022

38. Medalion B., Katz M.G., Cohen A.J., Hauptman E., Sasson L., Schachner A. Long-term beneficial effect of coronary artery bypass grafting in patients with COPD // *Chest.* 2004. Vol.125, №1. P. 56–62. doi: 10.1378/chest.125.1.56

39. Efir J.T., O'Neal W.T., Anderson C.A., O'Neal J.B., Kindell L.C., Ferguson T.B., Chitwood R.W., Kypson A.P. The effect of race and chronic obstructive pulmonary disease on long-term survival after coronary artery bypass grafting // *Front. Public Health.* 2013. Vol.1, №4. P.1–7. doi: 10.3389/fpubh.2013.00004

40. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J., Al-Rawi O., Mohan K., Shaw M., Poullis M. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery // *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2013. Vol.43, №4. P.697–703. doi: 10.1093/ejcts/ezs454

REFERENCES

1. Efros LA, Samorodskaya I.V. Features of the structure and the impact of comorbidities on the long-term prognosis after coronary bypass grafting. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya» (Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases)* 2013; 14(1):33–41 (in Russian).

2. Barbarash N.L., Semjonov V.Yu., Samorodskaya I.V., Evseeva M.V., Rozhkov N.A., Sumin A.N., Barbarash L.S. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology* 2017; (3):6–13 (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13

3. Adelborg K., Horváth-Puhó E., Schmidt M., Munch T., Pedersen L., Nielsen P. H., Bøtker H.E., Sørensen H. T. Thirty-year mortality after coronary artery bypass graft surgery: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2017; (10):e002708. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002708

4. Zhao H., Li L., Yang G., Gong J., Ye L., Zhi S., Zhang X., Li J. Postoperative outcomes of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Journal Medicine (Baltimore)* 2019; 98(6):e14388. doi: 10.1097/MD.00000000000014388

5. McNeely C., Markwell S., Vassileva C. Trends in patient characteristics and outcomes of coronary artery bypass grafting in the 2000 to 2012 Medicare Population. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 102(1):132–138. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.016

6. Leavitt B.J., Ross C.S., Spence B., Surgenor S.D., Olmstead E.M., Clough R. A., Charlesworth D.C., Kramer R.S.,

- O'Connor G.T. Long-Term Survival of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation* 2006; (114):430–434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943
7. Konecny T., Somers K., Orban M., Koshino Y., Lennon R.J., Scanlon P.D., Rihal C.S. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2010; 138(3):621–627. doi: 10.1378/chest.10-0300
8. Samim D., Tozzi P., Ferrari E. Surgical outcome after isolated on-pump and off-pump anterior descending coronary revascularisation. *Swiss Med. Wkly* 2015; (28):145: w14239. doi: 10.4414/sm.w.2015.14239
9. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology* 2019; (8):151–226 (in Russian.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>
10. Hussain S.M., Harky A. Complications of coronary artery bypass grafting. *Int. J. Med. Rev.* 2019; 6(1):1–5. doi: 10.29252/IJMR-060101
11. Hansen L.S., Hjortdal V.E., Andreasen J.J., Mortensen P.E., Jakobsen C.J. 30-day mortality after coronary artery bypass grafting and valve surgery has greatly improved over the last decade, but the 1-year mortality remains constant. *Ann. Cardiac. Anaesth.* 2015; 18(2):138–142. doi: 10.4103/0971-9784.154462
12. Fuster R.G., Argudo A.M., Albarova O.G., Sos F.H., López S.C., Codoñer M.B., Miñano J.A., Albarran I.R. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2006; 29(2):202–209. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.11.015
13. Samuels L.E., Kaufman M.S., Morris R.J., Promisloff R., Brockman S.K. Coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest* 1998; 113(4):878–882. doi: 10.1378/chest.113.4.878
14. Saleh H.Z., Mohan K., Shaw M., Al-Rawi O., Elsayed H., Walshaw M., Chalmers J.A., Fabri B.M. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2012; 42(1):108–113. doi: 10.1093/ejcts/ezr271
15. Wolman R.L., Nussmeier N.A., Aggarwal A., Kanchuger M.S., Roach G.W., Newman M.F., Mangano C. M., Marschall K.E., Ley C., Boisvert D.M., Ozanne G.M., Herskowitz A., Graham S.H., Mangano D.T. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke* 1999; 30(3):514–522. doi: 10.1161/01.str.30.3.514
16. Selim M. Perioperative stroke. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (7):706–713. doi: 10.1056/NEJMra062668
17. Klinkova A.S., Kamenskaya O.v., Karaskov A.M. Influence of the chronic obstructive pulmonary disease on post-operation course in coronary heart disease. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2016; (4):64–69 (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-64-69
18. Roche R.J., Farmery A.D., Garrard C.S. Outcome for cardiothoracic surgical patients requiring multidisciplinary intensive care. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003; 20(3):719–725. doi: 10.1017/s0265021503001169
19. Sef D., Szavits-Nossan J., Predrijevac M., Golubic R., Sipić T., Stambuk K., Meier P. Management of perioperative myocardial ischaemia after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Open Heart* 2019; 6(1):e001027. doi: 10.1136/openhrt-2019-001027
20. Zafiraki V.K., Skaletckii K.V., Stavenchuk T.V., Kosmachova E.D. In patients with stable angina pectoris and chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2014; (3):49–53 (in Russian). doi: 10.25207/1608-6228-2014-3-49-53
21. Steinberg B.A., Zhao Y., He X., Hernandez A.F., Fullerton D.A., Thomas K.L., Mills R., Klaskala W., Peterson E.D., Piccini J.P. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: Insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin. Cardiol.* 2014; 37(1):7–13. doi: 10.1002/clc.22230
22. Rouhi-Boroujeni H., Rouhi-Boroujeni H., Rouhi-Boroujeni P., Sedehi M. Long-term pulmonary functional status following coronary artery bypass grafting surgery. *ARYA Atheroscler.* 2015; 11(2):163–166.
23. Mariscalco G., Biancari F., Zanobini M., Cottini M., Piffaretti G., Saccocci M., Banach M., Beghi C., Angelini G.D. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *Am. Heart Assoc.* 2014; 3(2):e000752. doi: 10.1161/JAHA.113.000752
24. Lin M.H., Kamel H., Singer D. E., Wu Y.L., Lee M., Ovbiagele B. Perioperative/Postoperative. Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. A Meta-Analysis. *Stroke* 2019; 50(6):1364–1371. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023921Stroke
25. Welsby I.J., Bennett-Guerrero E., Atwell D., White W.D., Newman M.F., Smith P.K., Mythen M.G. The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 2002; 94(5):1072–1078. doi: 10.1097/00000539-200205000-00004
26. Sprindzhuk M.V., Adzerikho I.E., Lapteva I.M., Dergachev A.V. Bronchopulmonary complications in cardiac surgery. *Novosti khirurgii* 2008; 16(2):149–157 (in Russian).
27. Mack M.J., Brown P.P., Kugelmass A.D. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77(3):761–768. doi:

10.1016/j.athoracsur.2003.06.019

28. Efir J.T., Griffin W., O'Neal W.T., Davies S.W., Shiue K.Y., Grzybowski M., Kindell L.C., Kypson A.P., Bowling M., Ferguson T.B., Alger L., Crane P.B. Long-term survival after cardiac surgery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Crit. Care* 2016; 25(3):266–276. doi: 10.4037/ajcc2016119

29. Rhee K.Y., Sung T.Y., Kim J.D., Kang H., Mohamad N., Kim T.Y. High-dose ulinastatin improves postoperative oxygenation in patients undergoing aortic valve surgery with cardiopulmonary bypass: A retrospective study. *Int. Med. Res.* 2018; 46(3):1238–1248. doi: 10.1177/0300060517746841

30. Bazdyrev E.D. Dysfunction of respiratory system in patients with coronary artery disease after planned coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2017; (2):65–78 (in Russian). doi: 10.17802/2306-1278-2017-2-65-78

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

32. Angouras D. C., Anagnostopoulos C. E., Chamogeorgakis T.P., Rokkas C.K., Swistel D.G., Connery C.P., Toumpoulis I.K. Postoperative and long-term outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89(4):1112–1118. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.009

33. Zafiraki V.K., Skaletsky K.V., Kosmacheva E.D., Shulzhenko L.V., Ramazanov J.M., Omarov A.A. Myocardial revascularization in patients with chronic ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya* 2016; 56(1):51–55 (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2016.1.51-55

34. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Papacosta O., Lennon L., Welsh P., Whincup P.H. Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men—the British Regional Heart Study. *Thorax* 2016; 71(6):526–534. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206724

35. Rady M.Y., Ryan T.A., Starr N.J. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 1998; 26(2):225–235. doi: 10.1097/00003246-199802000-00016

36. Güler M., Kirali K., Tokar M.E., Bozbuğa N., Omeroğlu S.N., Akinci E., Yakut C. Different CABG methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71(1):152–157. doi: 10.1016/S0003-4975(00)02250-5

37. DeRose Jr J.J., Toumpoulis I.K., Balaram S.K., Ioannidis J.P., Belsley S., Ashton Jr R.C., Swistel D.G., Anagnostopoulos C.E. Preoperative prediction of long-term survival after coronary artery bypass grafting in patients with low left ventricular ejection fraction. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129(2):314–321. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.05.022

38. Medalion B., Katz M.G., Cohen A.J., Hauptman E., Sasson L., Schachner A. Long-term beneficial effect of coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest* 2004; 125 (1):56–62. doi: 10.1378/chest.125.1.56

39. Efir J.T., O'Neal W.T., Anderson C.A., O'Neal J.B., Kindell L.C., Ferguson T.B., Chitwood R.W., Kypson A.P. The effect of race and chronic obstructive pulmonary disease on long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Front. Public Health* 2013; 1(4):1–7. doi: 10.3389/fpubh.2013.00004

40. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J., Al-Rawi O., Mohan K., Shaw M., Poullis M. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2013; 43(4):697–703. doi: 10.1093/ejcts/ezs454

Информация об авторах:

Ольга Владимировна Атамась, 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; врач кардиолог консультативной взрослой поликлиники, Медицинский центр Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: atamas.ov@dvfu.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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Author information:

Olga V. Atamas, MD, Postgraduate Student, 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; Cardiologist, FEFU Medical Center; e-mail: atamas.ov@dvfu.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: antonyukm@mail.ru

Поступила 17.03.2021
Принята к печати 14.04.2021

Received March 17, 2021
Accepted April 14, 2021

УДК 576.31:612-014(.001.5)]778.19:616-076(001.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-135-143

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОНФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ МИКРОСКОПИИ В МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Н.Дорофиенко¹, И.А.Андриевская¹, О.А.Удовиченко²

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

²Филиал №1 Федерального государственного казенного учреждения «411 Военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Ленина, 172

РЕЗЮМЕ. Введение. В обзоре литературы раскрыты результаты научных трудов, относящихся к современному высокотехнологическому методу для проведения морфологических исследований в биологии и медицине – конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Данный метод в сочетании с иммунофлуоресцентной гистохимией может быть использован в разнообразных исследованиях: от быстрой визуализации динамических процессов в живых клетках до тщательного морфологического анализа тканей, пространственного распределения макромолекул в фиксированных или живых клетках, автоматического сбора трехмерных данных, визуализации нескольких меченых образцов и измерения физиологических процессов в живых клетках и тканях органов. Цель. Определить современные возможности и перспективы конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в морфологических исследованиях. **Результаты.** При проведении анализа данных научной литературы представлены возможности и перспективы применения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биомедицинских и морфологических исследованиях. Показано использование конфокального метода диагностики в гинекологии, молекулярной биологии, эндокринологии, эндоскопии. Особое внимание уделено применению данного метода исследования в эмбриологии. Кроме того, приведены сведения о роли конфокальной микроскопии при изучении микробного патогенеза в трехмерном контексте. Представлены данные об истории, основных принципах, технических инновациях и преимуществах конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. **Заключение.** Изучение современной научной литературы показало важность применения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в современных научных исследованиях и диагностике заболеваний в клинических условиях, что позволит по-новому взглянуть на некоторые аспекты в современной морфологии и медицине.

Ключевые слова: конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, медицина, морфология, флуоресценция, клетка.

CURRENT OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF CONFOCAL LASER SCANNING MICROSCOPY IN MORPHOLOGICAL RESEARCH (REVIEW)

N.N.Dorofienko¹, I.A.Andrievskaya¹, O.A.Udovichenko²

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

²Branch No. 1 of the "411 Military Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 172 Lenina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The review discloses the results of scientific works related to a modern high-tech method for conducting morphological studies in biology and medicine – confocal laser scanning microscopy. This method, in

Контактная информация

Николай Николаевич Дорофиенко, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Для цитирования:

Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Удовиченко О.А. Современные возможности и перспективы конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в морфологических исследованиях (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.135–143. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-135-143

For citation:

Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Udovichenko O.A. Current opportunities and prospects of confocal laser scanning microscopy in morphological research (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):135–143 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-135-143

combination with immunofluorescence histochemistry, can be used in a variety of studies: from rapid visualization of dynamic processes in living cells to thorough morphological analysis of tissues, spatial distribution of macromolecules in fixed or living cells, automatic collection of three-dimensional data, visualization of several labeled samples and measurement of physiological processes in living cells and tissues of organs. **Aim.** To determine the current possibilities and prospects of confocal laser scanning microscopy in morphological studies. **Results.** When analyzing scientific literature data, the opportunities and prospects of using confocal laser scanning microscopy in biomedical and morphological studies are presented. The use of the confocal diagnostic method in gynecology, molecular biology, endocrinology, endoscopy is shown. Particular attention is paid to the application of this research method in embryology. In addition, information about the role of confocal microscopy in the study of microbial pathogenesis in a three-dimensional context is provided. Data on the history, basic principles, technical innovations and advantages of confocal laser scanning microscopy are presented. Conclusion. The study of modern scientific literature has shown the importance of using confocal laser scanning microscopy in modern scientific research and diagnosis of diseases in a clinical setting, which will allow to take a new look at some aspects in modern morphology and medicine.

Key words: confocal laser scanning microscopy, medicine, morphology, fluorescence, cell.

На сегодняшний день все большее распространение получает конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, которая стала одним из наиболее распространенных методов флуоресцентной микроскопии для трехмерных структурных исследований биологических клеток и тканей. Гибкость этого подхода позволила применить его в разнообразных исследованиях: от быстрой визуализации динамических процессов в живых клетках до тщательного морфологического анализа тканей и совместной локализации паттернов экспрессии белков [1].

Конфокальный лазерный сканирующий микроскоп был впервые разработан и запатентован в 1957 году профессором Массачусетского технологического университета Marvin Lee Minsky. Однако это изобретение осталось в значительной степени невостребованным из-за отсутствия источников интенсивного света, необходимых для получения изображений, а также компьютерного оснащения, необходимого для обработки больших объемов данных. В конце 1960-х годов David Egger и Mojmir Petran изготовили многолучевой конфокальный микроскоп, где использовал вращающийся диск для исследования неокрашенных срезов мозга и ганглиозных клеток. В последующем David Egger разработал первый механический сканирующий конфокальный лазерный микроскоп и опубликовал первые изображения клеток в 1973 году. В конце 1980-х годов были достигнуты успехи в области компьютерных и лазерных технологий в сочетании с новыми алгоритмами для цифровой визуализации изображения, что привело к растущему интересу к конфокальной микроскопии [2]. Так, Tony Wilson et al. разработали концепцию и продемонстрировали полезность конфокальной визуализации при исследовании флуоресцентных биологических образцов. Первые конфокальные микроскопы появились в 1987 году и уже в 1990-х годах достижения в области оптики и электроники позволили получить более стабильные и мощные лазеры, высокоэффективные сканирующие зеркальные блоки, высокопроизводительную волоконную оптику, улучшенные тонкопленочные диэлектрические покрытия и детекторы с пониженными шумовыми характеристи-

ками. Кроме того, начали синтезировать флуорохромы, которые были более тщательно подобраны к линиям лазерного возбуждения. Разработка высокотехнологичного прибора, использование быстросканирующих зеркал вместо медленного перемещения образца и возможность устранения размытия вне фокуса для получения серии тонких оптических срезов образца в 3D революционизировали флуоресцентную визуализацию с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии [3, 4].

Современные конфокальные микроскопы можно рассматривать как полностью интегрированные электронные системы, в которых оптический микроскоп играет центральную роль в конфигурации, состоящей из одного или нескольких электронных детекторов, компьютера (для отображения, обработки, вывода и хранения изображений) и нескольких лазерных систем, в сочетании с устройствами выбора длины волны и блоком сканирования луча [5].

Конфокальная микроскопия позволила значительно продвинуться в области биологической визуализации, поскольку она представляет собой быстрое и экономичное средство исследования толстых образцов тканей. В большинстве случаев это включает флуоресцентную визуализацию и она все чаще используется в качестве основного инструмента в биомедицинских исследованиях. Конфокальная микроскопия позволяет собирать тонкие оптические срезы без необходимости физического сечения ткани. Кроме того, конфокальные микроскопы обычно могут создавать изображения с большей чувствительностью, контрастом и разрешением, чем те, которые получают с помощью обычных световых микроскопов [6, 7].

Поскольку высококачественные, сфокусированные оптические срезы препаратов толстой ткани могут быть получены быстро, конфокальная микроскопия в сочетании с иммунофлуоресцентной гистохимией теперь можно использовать для изучения сложных трехмерных распределений различных структур в тканях, например, нервы в дыхательных путях. Кроме того, ультрафиолетовая конфокальная микроскопия позволяет оценивать как динамические, так и статические

явления в живых клетках и тканях. Таким образом, в дополнение к визуализации флуоресценции, связанной со структурными элементами, конфокальные микроскопы могут использоваться для количественной оценки распределения и потоков внутриклеточных ионов кальция, натрия и хлора. Скоростные конфокальные микроскопы с линейным сканированием можно использовать для оценки динамических явлений со скоростью от секунд до миллисекунд. Например, впервые стало возможным получение изображений проницаемости микрососудов в дыхательных путях *in vivo* [7] с использованием вращающегося диска Нипкова с микролинзами. В сочетании со сверхвысокой чувствительностью, скоростью и системой камер с высоким разрешением, основанных на лавинном умножении фотопроводимости, это позволило наблюдать чрезвычайно динамичное движение мельчайших пузырьков в живых клетках в режиме реального времени. Расширения систем конфокальной визуализации, такие как конфокальные микроэндоскопы, позволяют получать качественные изображения *in vivo* и в настоящее время применяются для визуализации и диагностики заболеваний в клинических условиях [8, 9].

Конфокальная микроскопия обеспечивает трехмерное разрешение за счет создания так называемых «оптических сечений» с использованием простой геометрической оптики.

В стандартном широкоугольном микроскопе флуоресценция, генерируемая образцом, улавливается линзой объектива и передается непосредственно на детектор. Хотя они и применяются для визуализации тонких образцов, толстые образцы становятся размытыми из-за флуоресценции, генерируемой выше и ниже фокальной плоскости объектива. Напротив, конфокальная микроскопия позволяет делать виртуальные оптические срезы образцов, отклоняя расфокусированный свет для создания трехмерных изображений образцов с высоким разрешением. Конфокальные микроскопы достигают этого за счет использования конфокальной апертуры на пути луча обнаружения. Флуоресценция, собранная объективом от образца, ретранслируется обратно через сканирующие зеркала и через главное дихроичное зеркало, для отражения более коротких длин волн, луча лазерного возбуждения, при прохождении более длинного флуоресцентного излучения со сдвигом Стокса. Этот длинноволновый сигнал флуоресценции затем передается на пару линз по обе стороны от точечного отверстия, расположенного в плоскости, точно сопряженной с фокальной плоскостью линзы объектива. Фотоны, собранные из фокального объема объекта, коллимируются линзой объектива и фокусируются конфокальными линзами через точечное отверстие. Флуоресценция, генерируемая выше или ниже фокальной плоскости, не будет правильно коллимирована и не будет проходить через конфокальное отверстие, соз-

давая оптическое сечение, в котором виден только свет из фокуса микроскопа. Таким образом, точечное отверстие эффективно действует как виртуальная апертура в фокальной плоскости, ограничивая детектируемое излучение только одним ограниченным пространственным местоположением [9–11].

Исходя из принципа использования лазера в качестве источника света, конфокальную лазерную сканирующую микроскопию разделяют на отражательную и флуоресцентную [12–14]. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия нашла практическое применение в производстве приборов, предназначенных для осуществления диагностики и научных исследований. При этом прослеживается четкое соответствие между видом конфокальной микроскопии и способом ее применения: отражательная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия оказалась весьма удобной для использования в диагностике, тогда как флуоресцентная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия прочно заняла свое место в фундаментальных и прикладных научных исследованиях [4, 15–17].

Флуоресцентная конфокальная микроскопия основана на улавливании сигнала, исходящего от возбужденного лазером флуорохрома. Свойствами флуорохрома могут обладать как нативные соединения (свойство аутофлуоресценции, присущее, например, коллагену), так и компоненты, окрашенные флуорохромными красителями или специфическими антителами, несущими такие красители [4].

При флуоресценции светоизлучающая молекула заметна на фоне других молекул, составляющих общую структуру. Если исследуемый образец не содержит такие молекулы (эндогенные флуорофоры), их внедряют в ткань извне – химическим методом или путем трансфицирования флуоресцентных белков в клетку. Чтобы молекула флуоресцировала, она должна поглотить фотон с соответствующим количеством энергии, достаточным для перехода молекулы из основного в возбужденное состояние. С момента появления зеленого флуоресцентного белка в 1960-х годах, были созданы многочисленные флуоресцентные белки с различными фотофизическими и спектральными свойствами, что значительно расширило доступную палитру флуоресцентных зондов для конфокальной микроскопии [18]. Кроме того, недавние улучшения в органических красителях позволили получить более яркие, меньшие по размеру и более светостойкие продукты. Флуорофоры включают синтетические флуорохромы, например красители Alexa и квантовые точки, и встречающиеся в природе флуоресцентные белки, например зеленый флуоресцентный белок (GFP) и его производные, например циановый флуоресцентный белок (CFP) и желтый флуоресцентный белок (YFP). Многие из новых флуоресцентных зондов были разработаны так, чтобы их спектры возбуждения и излучения точно соответствовали длинам волн, доставляемых лазерами. Конфокальная визуализация с использова-

нием флуоресцентного белка, красителей и широкого спектра доступных вторичных антител была использована с большим эффектом для определения локализации белков и структур в целых клетках и тканях, и мониторинга быстрой динамики в живых клетках [19].

В отсутствие необходимых антител или при недостаточной концентрации исследуемого белка применяется трансфекция клеток генетическими конструкциями, которые кроме исследуемого белка кодируют белковые метки (tag-proteins), а для визуализации используются уже антитела к этим заранее известным меткам. Разработано достаточно много флуоресцирующих белков, на основании которых можно получать фьюжн-протеины для конкретных нужд. Использование двух и более меток позволяет одновременно исследовать субклеточную локализацию нескольких белков в живых клетках. Кроме того, оснащение конфокального микроскопа инкубатором, позволяющим контролировать температуру и содержание CO₂, дает возможность длительного наблюдения за различными внутриклеточными процессами. При выборе зондов для любого эксперимента по визуализации следует учитывать квантовую эффективность, яркость, а также спектры возбуждения и излучения, и оптические фильтры должны быть соответствующим образом настроены [19, 20].

Объектами исследования методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в медицине и биологии являются живые клетки (включая культуры клеток человека и животных, а также отдельные микроорганизмы) и фиксированные препараты (как отдельные клетки, полученные из соскобов слизистых покровов или проб крови, так и фрагменты тканей из биоптатов) [21-23]. Предмет исследования методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в медицине и морфологии представляют крупные биомолекулы и органеллы клетки, их структурная организация, внутриклеточный транспорт и межклеточные взаимодействия, позволяющие изучить особенности течения заболеваний на молекулярном уровне [4]. Наиболее частой задачей в биологии, в том числе гидробиологии, изучение количества и состава примесей в воде с применением конфокального микроскопа сегодня стало особенно актуальным. В медицинской деятельности в сфере диагностики, это получение результатов лабораторных исследований и постановка диагноза пациентам. Кроме того, диагностическая конфокальная микроскопия позволяет выявить нарушения в клетках и обнаружить различные заболевания, в том числе онкологические, уже на ранних стадиях их развития. Широко применяется конфокальный метод диагностики по таким направлениям, как офтальмология, проктология, дерматология и эндокринология. В эмбриологии конфокальная микроскопия позволяет наблюдать стадии эмбрионального развития живого организма, а в фармацевтической деятельности дает возможность разрабатывать новые лекарственные пре-

параты [24].

На сегодняшний день конфокальная микроскопия позволяет определить влияние определенных веществ и их количество в цитоплазме или других частях клетки, выявить наличие продуктов метаболизма в организме, сравнить интенсивность процесса метаболизма при различных условиях, а так же определить, как быстро выводятся вещества из клетки и степень влияния канцерогенов на клетки организма человека. С применением данного метода возможно точно определять оптимальную концентрацию того или иного медицинского препарата, исследовать влияние противоопухолевых лекарственных препаратов на клетки организма, выявлять и отличать клетки воспалительного характера от нормальных клеток (широко применяется на ранней стадии диагностики рака шейки матки), а так же упростить процесс биопсийного исследования лимфоузлов в случае определения злокачественной ткани [25, 26].

Флуоресцентная конфокальная микроскопия ввиду ряда причин не используется для диагностики, но имеет большое значение в научных исследованиях. В морфологии флуоресцентная конфокальная микроскопия находит применение в описании структуры органа и его компонентов, а так же в изучении причин и особенностей течения заболеваний на молекулярном уровне.

Пространственное расположение капилляров было изучено M.Jirkovská et al. [27] в терминальных ворсинках плаценты в срок с помощью конфокальной микроскопии и методов различных типов трехмерных реконструкций. Была выполнена топологическая реконструкция капиллярного русла и измерения его числа Эйлера, поверхностная и объемная визуализация, а так же каркасная. По результатам исследования отмечено, что капилляры ворсинок расположены либо в одну петлю, либо в более или менее сложную анастомозирующую систему. Таким образом, метод с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии может привести к получению объемной информации о структуре капиллярного ложе плаценты.

При исследовании действия гормонов щитовидной железы на костные клетки, S.Blouin et al. [28] изучали экспрессию остеокальцина (неколлагеновый белок костного матрикса, синтезируемого остеобластами, является маркером метаболизма костной ткани) в ответ на стимуляцию тиреоидным гормоном Т3. Во время 3D-наблюдения с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии идентифицировали белок остеокальцин, который накапливался в аппарате Гольджи, когда клетки инкубировали при 15°C, но немедленно высвобождался при повышении температуры. Отмечено, что вместо накопления в аппарате Гольджи, остеокальцин быстро секретируется для выполнения своей биологической функции. При исследовании влияния Т3 на морфологию, активность роста и актиновый цитоскелет остеобластов с помощью кон-

фокальной лазерной сканирующей микроскопии, авторами было показано, что ТЗ вызывал остановку пролиферации, но не подавлял синтез ДНК. Эти данные свидетельствуют о том, что ТЗ усиливает апоптоз клеток, что указывает на значимость тироидных гормонов для процесса дифференцировки остеобластов.

В работе J.B.Samarasena et al. [29] с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии на основе иглы, впервые, так как ранее этот неинвазивный метод не был возможен, продемонстрирована возможность неинвазивной визуализации *in vivo* нервной системы желудка, состоящей из подслизистого и миэнтерического сплетения, регулирующего мышечную активность и функцию слизистой оболочки. Флуоресцентная микроскопия срезов слизистой оболочки показала, что введенный *in vivo* флуорофор (NeuroTrace) сохранялся во всех компонентах нервной системы желудка и успешно визуализировал нервные клетки и нервные волокна в характерных образцах изображения.

С использованием метода флуоресцентной конфокальной микроскопии проводятся исследования, связанные с разработкой Ca^{2+} -чувствительных флуоресцентных зондов, для раскрытия сложностей передачи сигналов Ca^{2+} на клеточном и субклеточном уровне. В частности, изучение передачи сигналов Ca^{2+} на уровне отдельной клетки с использованием Ca^{2+} -чувствительного флуоресцентного индикатора. В сочетании с конфокальной микроскопией изучаются другие аспекты внутриклеточной передачи сигналов, такие как иммунофлуоресцентное мечение, использование биосенсоров с флуоресцентной меткой для измерения активности фосфолипазы С и использование лигандов с флуоресцентной меткой, для измерения интернализации рецептора или лиганда [30].

В частности, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия является хорошим методом, который оказался чрезвычайно ценным для изучения микробного патогенеза, поскольку он обеспечивает высокое оптическое разрешение, увеличенный контраст изображения и, что более важно, получение изображений из неразрезанной ткани, где сохраняется ее естественная архитектура. Анализ тканей без разрезов является очень желательной функцией, поскольку он позволяет изучать инфекцию в трехмерном контексте [31].

С появлением и применением флуоресцентной видеомикроскопии органические красители могут быть использованы для маркировки вирусов и механизмов почкования, а также слияния оболочечных вирусов, отслеживаемых в живых клетках [32]. В частности, визуализация транспортного поведения вирусов, меченых флуоресцентными белками, помогла ускорить понимание проникновения вируса, слияния и передачи вируса иммунодефицита человека от клетки к клетке [33]. Использование метода отслеживания одного вируса (SVT), позволило отслеживать отдельные вирусы на разных этапах их жизненного цикла и, таким образом, обеспечить динамическое понимание фундамен-

тальных процессов вирусов, происходящих в живых клетках. SVT обычно основывается на флуоресцентной визуализации и раскрывает ранее неизвестные механизмы заражения. Впоследствии различные виды вирусных компонентов, включая белок оболочки, тегумент и капсид, были генетически помечены флуоресцентными белками, что способствовало визуализации инфекционных процессов непосредственно и динамически в живых клетках и, тем самым, раскрыть механизмы заражения и распространения вируса в клетках-хозяевах с использованием SVT [34]. SVT также использовался для отслеживания поглощения и клеточного распределения искусственных вирусов и носителей доставки лекарств из-за их схожей природы [35].

Обзор изученной современной научной литературы показал, что конфокальная микроскопия – метод оптической визуализации, в котором используется точечное освещение через пространственное точечное отверстие для устранения сигналов, не находящихся в фокусе. В конфокальной микроскопии возбуждающий свет обычно создается лазером для создания высокой интенсивности флуоресценции или отражения от фокального пятна. Флуоресцентная конфокальная микроскопия чаще всего используется в дерматологии, гинекологии и морфологии для анализа образцов *ex vivo* и *in vitro*. Отражательная конфокальная микроскопия может применяться для микроскопии в реальном времени и использует меланин в качестве естественного контрастного вещества. Конфокальная микроскопия имеет множество преимуществ, включая увеличение оптического разрешения и контрастности изображения образца, облегчение реконструкции трехмерных изображений, возможность сбора серийных оптических срезов из толстых образцов, и включение *in vivo* визуализации без артефакта, вызванного обработкой ткани. В дополнение к конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, трехмерные изображения неживых образцов так же могут быть получены с помощью конфокальной сканирующей просвечивающей электронной микроскопии, где для освещения используется электронный луч, что приводит к более высокому разрешению по сравнению с конфокальной микроскопией. Ограничения конфокальной микроскопии включают глубину изображения в толстых образцах ткани и высокую стоимость по сравнению с обычными микроскопами. Проблемы фотообесцвечивания флуоресцентных зондов и фототоксичности, присущие традиционной флуоресцентной микроскопии, также присутствуют при конфокальной микроскопии. Многофотонная микроскопия – альтернативная стратегия флуоресцентной микроскопии, которая предлагает более высокое разрешение, несколько большую глубину изображения и минимальное фотообесцвечивание [36].

Достижения в области физики (многофотонная), химии (зонды) и биологии (модели на животных) пре-

доставили в морфологической дисциплине специализированные инструменты для количественной оценки молекулярных и клеточных механизмов, управляющих различными метаболическими процессами в различных тканях и органах, путем прямой визуализации клеточного поведения в 3-х измерениях с течением времени. Благодаря временному и пространственному разрешению конфокальной микроскопии, морфологи получили новое представление о нормальном гомеостазе в органах и клетках, ответах «хозяина» на патогены, противоопухолевых иммунных ответах и процессах, вызывающих развитие аутоиммунных патологий, путем количественной оценки гистологического анализа. Достижения в области визуализации

глубоких тканей, включая новые флуоресцентные белки, повышенное разрешение, скорость получения изображений, чувствительность, количество сигналов и улучшенные методы анализа данных, обеспечили беспрецедентную возможность количественной оценки патофизиологических процессов на уровне отдельных клеток.

Таким образом, изучение современной научной литературы показало важность применения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в современных научных исследованиях и диагностике заболеваний в клинических условиях, что позволит по-новому взглянуть на некоторые аспекты в современной морфологии и медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bayguinov P.O., Oakley D.M., Shih C.C., Geanon D.J., Joens M.S., Fitzpatrick J-A.J. Modern laser scanning confocal microscopy // *Curr. Protoc. Cytom.* 2018. Vol. 85, №1. Article number: e39. doi: 10.1002/cpsy.39
2. Paddock S.W., Eliceiri K.W. Laser scanning confocal microscopy: history, applications, and related optical sectioning techniques // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol.1075. P.9–47. doi: 10.1007/978-1-60761-847-8_2
3. Amos W.B., White J.G. How the confocal laser scanning microscope entered biological research // *Biol. Cell.* 2003. Vol.95, №6. P.335–342. doi: 10.1016/s0248-4900(03)00078-9
4. Волков И.А., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014. Т.90, №1. С.17–24. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-17-24
5. Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б., Овчинникова А.Ю., Лукашева Н.Н. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия на примере Vivascope 1500: принцип работы и возможности применения в дерматологии // *Российский медицинский форум.* 2008. №2. С. 38–44.
6. Gomes da Costa S., Richter A., Schmidt U., Breuninger S., Hollricher O. Confocal raman microscopy in life sciences // *Morphologie.* 2019. Vol.103, №341. P.11–16. doi: 10.1016/j.morpho.2018.12.003
7. Rigby P.J., Goldie R.G. Confocal microscopy in biomedical research // *Croat. Med. J.* 1999. Vol.40, №3. P.346–52.
8. Gräf R., Rietdorf J., Zimmermann T. Live cell spinning disk microscopy // *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2005. Vol.95. P.57–75. doi: 10.1007/b102210
9. Nichols A.J., Evans C.L. Video-rate scanning confocal microscopy and microendoscopy // *J. Vis. Exp.* 2011. Vol.20, №56. Article number: 3252. doi: 10.3791/3252
10. Callamaras N., Parker I. Construction of a confocal microscope for real-time x-y and x-z imaging // *Cell Calcium.* 1999. Vol.26, №6. P.271–279. <https://doi.org/10.1054/ceca.1999.0085>
11. Elliott A.D. Confocal Microscopy: Principles and Modern Practices // *Curr. Protoc. Cytom.* 2020. Vol.92, №1. Article number: e68. doi: 10.1002/cpsy.68.
12. Fink-Puches R., Hofmann-Wellenhof R., Smolle J., Kerl H. Confocal laser scanning microscopy: a new optical microscopic technique for applications in pathology and dermatology // *J. Cutan. Pathol.* 1995. Vol.22, №3. P.252–259. doi: 10.1111/j.1600-0560.1995.tb00747.x
13. Ono I., Sakemoto A., Ogino J., Kamiya T., Yamashita T., Jimbow K. The real-time, three-dimensional analyses of benign and malignant skin tumors by confocal laser scanning microscopy // *J. Dermatol. Sci.* 2006. Vol.43, №2. P.135–141. doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.05.001
14. Branzan A.L., Landthaler M., Szeimies R-M. In vivo confocal scanning laser microscopy in dermatology // *Lasers Med. Sci.* 2007. Vol.22, №2. P.73–82. doi: 10.1007/s10103-006-0416-8
15. Becker B.E., Gard D.L. Visualization of the cytoskeleton in *Xenopus* oocytes and eggs by confocal immunofluorescence microscopy // *Methods Mol. Biol.* 2006. Vol.322. P.69–86. doi: 10.1007/978-1-59745-000-3_6
16. Wertheim M.S., Mathers W.D., Suhler E.B., Wilson D.J., Rosenbaum J.T. Histopathological features of conjunctival sarcoid nodules using noninvasive in vivo confocal microscopy // *Arch. Ophthalmol.* 2005. Vol.123, №2. P.274–276. doi: 10.1001/archoph.123.2.274
17. Suihko C., Serup J. Fluorescence confocal laser scanning microscopy for in vivo imaging of epidermal reactions to two experimental irritants // *Skin Res. Technol.* 2008. Vol.14, №4. P.498–503. doi: 10.1111/j.1600-0846.2008.00323.x
18. Specht E.A., Braselmann E, Palmer AE. A. Critical and Comparative Review of Fluorescent Tools for Live-Cell Imaging // *Annu. Rev. Physiol.* 2017. Vol.79. P.93–117. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034055
19. Ni M., Zhuo S., So P.T., Yu H. Fluorescent probes for nanoscopy: four categories and multiple possibilities // *J.*

Biophotonics. 2017. Vol.10, №1. P.11–23. doi: 10.1002/jbio.201600042

20. Paddock S.W., Eliceiri K.W. Laser scanning confocal microscopy: history, applications, and related optical sectioning techniques // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol.1075. P.9–47. doi: 10.1007/978-1-60761-847-8_2

21. Kaufman G., Horwitz B.A., Duek L., Ullman Y., Berdicevsky I. Infection stages of the dermatophyte pathogen *Trichophyton*: microscopic characterization and proteolytic enzymes // *Med. Mycol.* 2007. Vol.45, №2. P.149–155. doi: 10.1080/13693780601113618

22. Santoro L., Nolano M., Faraso S., Fiorillo C., Vitiello C., Provitera V., Aurino S., Nigro V. Perioral skin biopsy to study skeletal muscle protein expression // *Muscle Nerve.* 2010. Vol.41, №3. P.392–398. doi: 10.1002/mus.21506

23. Johansson L., Thulin P., Sendi P., Hertzén E., Linder A., Akesson P., Low D.E., Agerberth B., Norrby-Teglund A. Cathelicidin LL-37 in severe *Streptococcus pyogenes* soft tissue infections in humans // *Infect. Immun.* 2008. Vol.76, №8. P.3399–3404. doi: 10.1128/IAI.01392-07

24. Мокрышева Н.Г., Киселев С.Л., Клементьева Н.В., Горбачева А.М., Дедов И.И. Применение конфокальной микроскопии в фундаментальных исследованиях и клинической практике эндокринолога: современные возможности // *Проблемы эндокринологии.* 2019. Т.65, №3. С.174–183. <https://doi.org/10.14341/probl10140>

25. Tovey S.C., Brighton P.J., Willars G.B. Confocal microscopy: theory and applications for cellular signaling // *Methods Mol. Biol.* 2005. Vol.312. P.57–85. doi: 10.1385/1-59259-949-4:057

26. Levi A., Ingber A., Enk D.C. In vivo reflectance-mode confocal laser microscopy: basic principles and clinical and research employments in dermatology // *Harefuah.* 2012. Vol.151, №10. P.576–580.

27. Jirkovská M., Kubínová L., Krekule I., Hach P. Spatial arrangement of fetal placental capillaries in terminal villi: a study using confocal microscopy // *Anat. Embryol. (Berl.).* 1998. Vol.197, №4. P.263–272. doi: 10.1007/s004290050136

28. Blouin S., Roschger A., Varga F., Misof B., Spitzer S., Roschger P., Klaushofer K. Confocal laser scanning microscopy—a powerful tool in bone research // *Wien Med. Wochenschr.* 2018. Vol.168, №11–12. P.314–321. doi: 10.1007/s10354-018-0639-x

29. Samarasena J.B., Ahluwalia A., Shinoura S., Choi K.D., Lee J.G., Chang K.J., Tarnawski A.S. In vivo imaging of porcine gastric enteric nervous system using confocal laser endomicroscopy & molecular neuronal probe // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol.31, №4. P.802–807. doi: 10.1111/jgh.13194

30. Tovey S.C., Brighton P.J., Willars G.B. Confocal microscopy: theory and applications for cellular signaling // *Methods Mol. Biol.* 2005. Vol.312. P.57–85. doi: 10.1385/1-59259-949-4:057

31. Gonzalez R.J. Laser Scanning Microscopy of *Yersinia pestis* Infected Tissues // *Methods Mol. Biol.* 2019. Vol.2010. P.69–84. doi: 10.1007/978-1-4939-9541-7_6

32. Georgi A., Mottola-Hartshorn C., Warner A., Fields B., Chen L.B. Detection of individual fluorescently labeled reovirions in living cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1990. Vol.87, №17. P.6579–6583. doi: 10.1073/pnas.87.17.6579

33. Koch P., Lampe M., Godinez W.J., Müller B., Rohr K., Kräusslich H.G., Lehmann M.J. Visualizing fusion of pseudotyped HIV-1 particles in real time by live cell microscopy // *Retrovirology.* 2009. Vol.18, №6. Article number: 84. doi: 10.1186/1742-4690-6-84

34. Moradpour D., Evans M.J., Gosert R., Yuan Z., Blum H.E., Goff S.P., Lindenbach B.D., Rice C.M. Insertion of green fluorescent protein into nonstructural protein 5A allows direct visualization of functional hepatitis C virus replication complexes // *J. Virol.* 2004. Vol.78, №14. P.7400–7409. doi: 10.1128/JVI.78.14.7400-7409.2004

35. Liu S.L., Wang Z.G., Xie H.Y., Liu A.A., Lamb D.C., Pang D.W. Single-Virus Tracking: From Imaging Methodologies to Virological Applications // *Chem. Rev.* 2020. Vol.120, №3. P.1936–1979. doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00692

36. Nwaneshiudu A., Kuschal C., Sakamoto F.H., Anderson R.R., Schwarzenberger K., Young R.C. Introduction to confocal microscopy // *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol.132, №12. Article number: e3. doi: 10.1038/jid.2012.429

REFERENCES

1. Bayguinov P.O., Oakley D.M., Shih C.C., Geanon D.J., Joens M.S., Fitzpatrick J-A.J. Modern Laser Scanning Confocal Microscopy. *Curr. Protoc. Cytom.* 2018; 85(1):e39. doi: 10.1002/cpcy.39

2. Paddock S.W., Eliceiri K.W. Laser scanning confocal microscopy: history, applications, and related optical sectioning techniques. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1075:9–47. doi: 10.1007/978-1-60761-847-8_2

3. Amos W.B., White J.G. How the confocal laser scanning microscope entered biological research. *Biol. Cell* 2003; 95(6):335–342. doi: 10.1016/s0248-4900(03)00078-9

4. Volkov I.A., Frigo N.V., Znamenskaya L.F., Katunina O.R. Application of Confocal Laser Scanning Microscopy in Biology and Medicine. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2014; 90(1):17–24 (in Russian). doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-17-24

5. Potekaev N.N., Tkachenko S.B., Ovchinnikova A.Yu., Lukashova N.N. Confocal laser scanning microscopy on the example of Vivascope 1500: principle of operation and possibilities of application in dermatology. *Rossiiskiy meditsinskiy forum* 2008; (2):38–44 (in Russian).

6. Gomes da Costa S., Richter A., Schmidt U., Breuninger S., Hollricher O. Confocal Raman microscopy in life

- sciences. *Morphologie* 2019; 103(341):11–16. doi: 10.1016/j.morpho.2018.12.003
7. Rigby P.J., Goldie R.G. Confocal microscopy in biomedical research. *Croat. Med. J.* 1999; 40(3):346–352.
 8. Gräf R., Rietdorf J., Zimmermann T. Live cell spinning disk microscopy. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2005; 95:57–75. doi: 10.1007/b102210
 9. Nichols A.J., Evans C.L. Video-rate scanning confocal microscopy and microendoscopy. *J. Vis. Exp.* 2011; 20(56):3252. doi: 10.3791/3252
 10. Callamaras N., Parker I. Construction of a confocal microscope for real-time x-y and x-z imaging. *Cell Calcium* 1999; 26(6):271–279. <https://doi.org/10.1054/ceca.1999.0085>
 11. Elliott A.D. Confocal Microscopy: principles and modern practices. *Curr. Protoc. Cytom.* 2020; 92(1):e68. doi: 10.1002/cpsy.68
 12. Fink-Puches R., Hofmann-Wellenhof R., Smolle J., Kerl H. Confocal laser scanning microscopy: a new optical microscopic technique for applications in pathology and dermatology. *J. Cutan. Pathol.* 1995; 22(3):252–259. doi: 10.1111/j.1600-0560.1995.tb00747.x
 13. Ono I., Sakemoto A., Ogino J., Kamiya T., Yamashita T., Jimbow K. The realtime, three-dimensional analyses of benign and malignant skin tumors by confocal laser scanning microscopy. *J. Dermatol Science* 2006; 43(2):135–141. doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.05.001
 14. Branzan A.L., Landthaler M., Szeimies R-M. In vivo confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Lasers Med. Sci.* 2007; 22(2):73–82. doi: 10.1007/s10103-006-0416-8
 15. Becker B.E., Gard D.L. Visualization of the cytoskeleton in *Xenopus* oocytes and eggs by confocal immunofluorescence microscopy. *Methods Mol. Biol.* 2006; 322:69–86. doi: 10.1007/978-1-59745-000-3_6
 16. Wertheim M.S., Mathers W.D., Suhler E.B., Wilson D.J., Rosenbaum J.T. Histopathological features of conjunctival sarcoid nodules using noninvasive in vivo confocal microscopy. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123(2):274–276. doi: 10.1001/archophth.123.2.274
 17. Suihko C., Serup J. Fluorescence confocal laser scanning microscopy for in vivo imaging of epidermal reactions to two experimental irritants. *Skin Res. Technol.* 2008; 14(4):498–503. doi: 10.1111/j.1600-0846.2008.00323.x
 18. Specht E.A., Braselmann E., Palmer A.E. A Critical and Comparative Review of Fluorescent Tools for Live-Cell Imaging. *Annu. Rev. Physiol.* 2017; 79:93–117. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034055
 19. Ni M., Zhuo S., So P.T., Yu H. Fluorescent probes for nanoscopy: four categories and multiple possibilities. *J. Biophotonics* 2017; 10(1):11–23. doi: 10.1002/jbio.201600042
 20. Paddock S.W., Eliceiri K.W. Laser scanning confocal microscopy: history, applications, and related optical sectioning techniques. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1075:9–47. doi: 10.1007/978-1-60761-847-8_2
 21. Kaufman G., Horwitz B.A., Duek L., Ullman Y., Berdicevsky I. Infection stages of the dermatophyte pathogen *Trichophyton*: microscopic characterization and proteolytic enzymes. *Med. Mycol.* 2007; 45(2):149–155. doi: 10.1080/13693780601113618
 22. Santoro L., Nolano M., Faraso S., Fiorillo C., Vitiello C., Provitera V., Aurino S., Nigro V. Perioral skin biopsy to study skeletal muscle protein expression. *Muscle Nerve.* 2010; 41(3):392–398. doi: 10.1002/mus.21506
 23. Johansson L., Thulin P., Sendi P., Hertzén E., Linder A., Akesson P., Low D.E., Agerberth B., Norrby-Teglund A. Cathelicidin LL-37 in severe *Streptococcus pyogenes* soft tissue infections in humans. *Infect. Immun.* 2008; 76(8):3399–3404. doi: 10.1128/IAI.01392-07
 24. Mokrysheva N.G., Kiselev S.L., Klementieva N.V., Gorbacheva A.M., Dedov I.I. The use of confocal microscopy in experimental studies and clinical practice of an endocrinologist: modern opportunities. *Problems of Endocrinology* 2019; 65(3):174–183 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl10140>
 25. Tovey S.C., Brighton P.J., Willars G.B. Confocal microscopy: theory and applications for cellular signaling. *Methods Mol. Biol.* 2005; 312:57–85. doi: 10.1385/1-59259-949-4:057
 26. Levi A., Ingber A., Enk D.C. In vivo reflectance-mode confocal laser microscopy: basic principles and clinical and research employments in dermatology. *Harefuah* 2012; 151(10):576–580.
 27. Jirkovská M., Kubínová L., Krekule I., Hach P. Spatial arrangement of fetal placental capillaries in terminal villi: a study using confocal microscopy. *Anat. Embryol. (Berl.)* 1998; 197:263–272. doi: 10.1007/s004290050136
 28. Blouin S., Roschger A., Varga F., Misof B., Spitzer S., Roschger P., Klaushofer K. Confocal laser scanning microscopy – a powerful tool in bone research. *Wien Med. Wochenschr.* 2018; 168:314–321. doi:10.1007/s10354-018-0639-x
 29. Samarasena J.B., Ahluwalia A., Shinoura S., Choi K.D., Lee J.G., Chang K.J., Tarnawski A.S. In vivo imaging of porcine gastric enteric nervous system using confocal laser endomicroscopy & molecular neuronal probe. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 31(4):802–807. doi: 10.1111/jgh.13194
 30. Tovey S.C., Brighton P.J., Willars G.B. Confocal microscopy: theory and applications for cellular signaling. *Methods Mol. Biol.* 2005; 312:57–85. doi: 10.1385/1-59259-949-4:057
 31. Gonzalez R.J. Laser Scanning Microscopy of *Yersinia pestis* Infected Tissues. *Methods Mol. Biol.* 2019; 2010:69–

84. doi: 10.1007/978-1-4939-9541-7_6

32. Georgi A., Mottola-Hartshorn C., Warner A., Fields B., Chen L.B. Detection of individual fluorescently labeled reovirions in living cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990; 87(17):6579–6583. doi: 10.1073/pnas.87.17.6579

33. Koch P., Lampe M., Godinez W.J., Müller B., Rohr K., Kräusslich H.G., Lehmann M.J. Visualizing fusion of pseudotyped HIV-1 particles in real time by live cell microscopy. *Retrovirology* 2009; 18(6):84. doi: 10.1186/1742-4690-6-84

34. Moradpour D., Evans M.J., Gosert R., Yuan Z., Blum H.E., Goff S.P., Lindenbach B.D., Rice C.M. Insertion of green fluorescent protein into nonstructural protein 5A allows direct visualization of functional hepatitis C virus replication complexes. *J. Virol.* 2004; 78(14):7400–7409. doi: 10.1128/JVI.78.14.7400-7409.2004

35. Liu S.L., Wang Z.G., Xie H.Y., Liu A.A., Lamb D.C., Pang D.W. Single-Virus Tracking: From Imaging Methodologies to Virological Applications. *Chem. Rev.* 2020; 120(3):1936–1979. doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00692

36. Nwaneshiudu A., Kuschal C., Sakamoto F.H., Anderson R.R., Schwarzenberger K., Young R.C. Introduction to confocal microscopy. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(12):e3. doi: 10.1038/jid.2012.429

Информация об авторах:

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

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

Олег Алексеевич Удовиченко, начальник терапевтического отделения, Филиал №1 Федерального государственного казенного учреждения «411 Военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: udol71@mail.ru

Author information:

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

Oleg A. Udovichenko, Head of Therapeutic Department of the Branch No. 1 of the "411 Military Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: udol71@mail.ru

Поступила 12.07.2021

Принята к печати 30.07.2021

Received July 12, 2021

Accepted July 30, 2021

УДК 614.23/.252.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-144-149

АККРЕДИТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ МЕДИЦИНСКИМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ

С.В.Ходус, В.С.Олексик, А.С.Зверев

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

РЕЗЮМЕ. Сегодня актуальным является вопрос реформирования не только системы здравоохранения в целом, но и системы подготовки медицинских и фармацевтических кадров. Основным из направлений Национального проекта «Здравоохранение» является решение вопроса обеспечения учреждений здравоохранения квалифицированными кадрами, внедрение системы непрерывного медицинского образования (Национальный проект «Здравоохранение», федеральный проект «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами»). В связи с этим претерпели изменения требования к лицам, освоившим образовательные программы и осуществляющим медицинскую деятельность на территории России. Допуск к медицинской деятельности, согласно современным тенденциям, должен быть объективным, единым и универсальным на всей территории страны. Целью данной статьи является ознакомление специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием с законодательной базой и методикой проведения процедуры аккредитации специалистов. Первичная специализированная и периодическая аккредитация - это сложные организационно-методические и инженерно-технические процессы, требующие грамотного подхода в части планирования, организации и проведения. Обучение работников аккредитационных центров по программам подготовки специалистов медицинского симуляционного обучения, а также тесное взаимодействие с аккредитационной комиссией, безусловно позволяет решить данные проблемы и безупречно обеспечить проведение всех этапов аккредитации специалистов.

Ключевые слова: аккредитация специалистов высшим медицинским и фармацевтическим образованием, непрерывное медицинское образование, объективный структурированный клинический экзамен.

ACCREDITATION OF SPECIALISTS WITH HIGHER MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDUCATION

S.V.Khodus, V.S.Oleksik, A.S.Zverev

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

SUMMARY. The issue of reforming not only the healthcare system as a whole, but also the system of training medical and pharmaceutical personnel is relevant today. The main direction of the National Project "Healthcare" is the solution of the issue of providing healthcare institutions with qualified personnel, the introduction of a system of continuing medical education (the National Project "Healthcare", the federal project "Providing medical organizations of the healthcare system with qualified personnel"). In this regard, the requirements for persons who have mastered educational programs and are engaged in medical activities on the territory of Russia have changed. Admission to medical activity, according to modern trends, should be objective, uniform and universal throughout the country. The aim of this article is familiarization of specialists with higher medical and pharmaceutical education with the legislative framework and methodology for conducting the accreditation procedure for specialists. Primary, primary specialized and periodic accreditation is a complex organizational, methodological and engineering process that requires a competent approach in terms of planning, organization and

Контактная информация

Сергей Васильевич Ходус, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: s.khodus@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Sergey V. Khodus, MD, PhD (Med.), Head of Department of Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: s.khodus@yandex.ru

Для цитирования:

Ходус С.В., Олексик В.С., Зверев А.С. Аккредитация специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.144–149. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-144-149

For citation:

Khodus S.V., Oleksik V.S., Zverev A.S. Accreditation of specialists with higher medical and pharmaceutical education. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):144–149 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-144-149

implementation. The training of employees of accreditation centers according to the programs of training specialists in medical simulation training, as well as close interaction with the accreditation commission, certainly allows us to solve these problems and flawlessly ensure that all stages of accreditation of specialists are carried out.

Key words: accreditation of specialists with higher medical and pharmaceutical education, continuing medical education, objective structured clinical examination.

С января 2016 года в Российской Федерации изменилась система допуска к осуществлению медицинской деятельности специалистов здравоохранения, начался поэтапный переход к аккредитации специалиста. Основным нормативно-правовым актом, устанавливающим необходимость перехода от сертификации к аккредитации специалистов здравоохранения, является Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» (с последующими изменениями и дополнениями).

Документом, регламентирующим регулирование процедуры аккредитации на данный момент, является Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 июня 2016 г. N 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» (с последующими изменениями и дополнениями). Согласно данному приказу, аккредитация специалиста представляет собой процедуру определения соответствия лица, получившего медицинское, фармацевтическое или иное образование, требованиям к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности либо фармацевтической деятельности, которая проводится аккредитационной комиссией по окончании освоения им профессиональных образовательных программ медицинского или фармацевтического образования. Кроме того, документом определяются следующие виды аккредитации:

1. **Первичная аккредитация** – для лиц, освоивших основные образовательные программы (высшего медицинского (фармацевтического) образования, среднего медицинского (фармацевтического) образования, иного образования).

2. **Первичная специализированная аккредитация** проводится в отношении лиц, завершивших освоение программ подготовки кадров высшей квалификации и дополнительных профессиональных программ или получивших образование на территории иностранного государства.

3. **Периодическая аккредитация** проводится в рамках непрерывного совершенствования профессиональных знаний и навыков в течение всей профессиональной деятельности, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение квалификации.

Сроки и этапы аккредитации специалиста определены приказом Министерства здравоохранения РФ от 22 декабря 2017 г. N 1043н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов» (с изменениями от 4 августа 2021 года). К 2021

году полностью внедрена первичная аккредитация, первичная специализированная аккредитация и начата процедура периодической аккредитации. К 2025 году планируется полный переход к аккредитации всех специалистов здравоохранения.

Первичная и первичная специализированная аккредитация включает в себя три этапа.

Первый этап – тестирование. Данный этап включает в себя решение тестовых заданий, состоящих из 60 вопросов, формируемых автоматически, путем случайной выборки из Единой базы оценочных средств, подготовленных федеральным Методическим центром аккредитации специалистов (далее – Центр). На прохождение тестового задания отведено 60 минут, результат формируется автоматически. При 70% и более правильных ответов результат оценивается как «сдано». При успешной сдаче первого этапа аккредитуемый допускается к следующему. В случае правильных ответов менее 70% аккредитуемому предоставляется дополнительная попытка в отдельный отведенный день (до двух пересдач).

Второй этап – оценка практических навыков и умений в симулированных условиях. Оценка навыков и умений проводится при прохождении аккредитуемым станций объективного структурированного клинического экзамена (ОСКЭ) с использованием симуляционного оборудования (тренажеров, манекенов и пр.) и/или с привлечением стандартизированного, либо симулированного пациента. Перечень станций для каждой специальности определяется Центром, паспорта с подробной актуальной, регулярно обновляющейся информацией о них размещены на его сайте (www.fmza.ru). На прохождение одной станции отводится 10 минут. Оценка правильности выполненных действий и алгоритма выполнения практических навыков проводится путем заполнения членами экспертной комиссии чек-листа, полученного из Единой базы оценочных средств. Результаты прохождения всех станций ОСКЭ формируются автоматически и оцениваются аналогично этапу тестирования. Для лиц, которые проходят Первичную аккредитацию, в случае неуспешного прохождения второго этапа предоставляются две дополнительные попытки.

Третий этап – решение ситуационных задач. Аккредитуемому предлагается ответить на вопросы в каждой ситуационной задаче. Комплектование кейсов задач по средствам информационных технологий формируется автоматически. На основании результата решения, сформированного по количеству правильных ответов, комиссия выносит решение «сдано» или «не сдано».

Все три этапа подлежат обязательной аудио- и ви-

деофиксации, технические требования к которым размещены на сайте Центра.

Лица, подлежащие первичной аккредитации, проходят все три этапа аккредитации последовательно, в отдельно отведенные дни. Для лиц, которые проходят первичную специализированную аккредитацию, второй и третий этап проводится в один день и результаты прохождения суммируются (так называемый Практикоориентированный этап), на основании чего выносятся решение о результате прохождения данного этапа аккредитации – «сдано» или «не сдано».

Периодическая аккредитация на сегодняшний день предусматривает формирование индивидуального портфолио на едином Государственном портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России по результатам освоенных образовательных модулей, программ повышения квалификации и образовательных мероприятий. Данное портфолио с приложенным индивидуальным отчетом за пять лет передается на рассмотрение аккредитационной комиссии, которая принимает решение о продлении допуска к медицинской деятельности специалиста.

В данной статье нами будут рассмотрены особенности проведения второго этапа первичной и первичной специализированной аккредитации, а именно этап оценки практических навыков и умений в симулированных условиях.

Как было сказано ранее, второй этап аккредитации проводится с применением технологии ОСКЭ – Объективного структурированного клинического экзамена (англ. – Objective Structures Clinical Examination). Впервые данный метод оценки компетенций был впервые предложен в 1975 году профессором Медицинской школы университета Глазго Роналдом Харденом [1].

За полвека своего существования данный метод оценки доказал свою эффективность и объективность, признан и применяется в большинстве медицинских школ всего мира. Оценка практических навыков и умений с помощью ОСКЭ – один из наиболее точных и надежных методов, имеющихся в арсенале медицинского преподавателя. Он позволяет объективно оценить широкий спектр клинических компетенций в стандартной для всех экзаменуемых среде, на основе одинаковых для всех чек-листов выполнения тестовых заданий. Однако данная система не лишена и недостатков, пожалуй, главным из которых является организационная сложность – для проведения ОСКЭ необходима серьезная предварительная подготовка, обустройство специальных помещений, их оснащение и выделение целого штата экзаменаторов и вспомогательного персонала [2–7].

На сегодняшний день в ходе Первичной и Первичной специализированной аккредитации испытуемым необходимо пройти 5-7 станций, на каждой из которой оценивается определенный практический навык, соответствующий определенной трудовой функции специа-

листа. Все аккредитуемые находятся в равных условиях, одинаково ограничены по времени и обязаны пройти все станции, регламентированные Центром, по единому для всей страны перечню по данной специальности. Действия аккредитационной комиссии, вспомогательного и технического персонала, требования к оснащению и организации станций аккредитации строго регламентированы Центром и едины для всех Аккредитационных центров Российской Федерации. Постоянное обновление, рецензирование паспортов станций аккредитации дают возможность актуализировать как учебный процесс, так и процесс оценки практических навыков, согласно современным нормативно-правовым актам в области здравоохранения в РФ.

Прохождение экзаменационных станций. Каждая станция аккредитации предусматривает самостоятельную работу аккредитуемого и предполагает демонстрацию определенных навыков, либо алгоритмов действий в различных условиях, либо навыков коммуникации со стандартизированным пациентом. Оценка действий аккредитуемых проводится членами аккредитационной комиссии путем заполнения электронных (при невозможности – бумажных) чек-листов, представленных в паспорте станции аккредитации.

Все экзаменационные станции можно условно разделить на три типа. Станции, нацеленные на оценку определенных технических навыков, на оценку алгоритмов действий в различных ситуациях, которые встречаются в практике врача (станция экстренной медицинской помощи, экстренные ситуации в анестезиологии и др.). Третий тип (станции по оценке коммуникативных навыков) направлен на оценку действий аккредитуемого в определенной клинической ситуации (как и клинический сценарий), но основной упор ставится на отработку нетехнических навыков, осуществление взаимодействия и коммуникации с пациентами, родственниками и др. (станция сбора жалоб и анамнеза, станция медицинской консультации и др.) [1, 3, 4, 8].

Одним из важнейших этапов при подготовке к процедуре аккредитации специалиста является обучение членов аккредитационных комиссий (экспертов) работе на станции аккредитации и методике оценки действий аккредитуемых. В план подготовки в обязательном порядке должны быть включены образовательные и консультативные мероприятия с аккредитационной комиссией, включающие в себя четкое распределение обязанностей по оценке тех или иных станций аккредитации, ознакомление с симуляционным и медицинским оборудованием Аккредитационного центра, листами оценки действий аккредитуемого, методикой заполнения электронных и бумажных чек-листов, возможностей технического сопровождения станции (аудио и видеофиксация, обратная аудиосвязь и др.). Кроме того, каждый эксперт должен в полной мере владеть компетенциями, оцени-

ваемыми на станции аккредитации, для чего необходимо, по возможности, включать членов аккредитационной комиссии в циклы повышения квалификации, реализуемые с использованием симуляционных технологий и направленные на освоение необходимых компетенций.

Во время проведения процедуры первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации специалистов все члены аккредитационной комиссии руководствуются инструкциями и рекомендациями по проведению этапов аккредитации, размещенными на официальном сайте Центра.

По завершению первого этапа аккредитации (тестирования) программным обеспечением формируется протокол тестирования. Результаты тестирования формируются автоматически с указанием процента правильных ответов от общего количества тестовых заданий. Протокол тестирования подлежит распечатке на бумажном носителе в одном экземпляре с фиксацией индивидуальных номеров тестовых заданий и индивидуальных вариантов ответов. Член аккредитационной подкомиссии контролирует ознакомление и подписание протокола тестирования аккредитуемым и представляет аккредитуемому лицу на подпись протокол тестирования, а также сам подписывает данный протокол.

Председатель комиссии организует по итогам первого этапа первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации специалистов заседание. Результаты тестирования и решения комиссии отражаются в протоколе заседания, подписываемом в день завершения первого этапа первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации специалистов. Протоколы заседаний аккредитационной подкомиссии сшиваются в книги и передаются ответственным секретарем в архив организации, где проводилась первичная аккредитация и первичная специализированная аккредитация специалистов, не позднее 30 дней после окончания процедуры аккредитации. Протоколы первого этапа первичной и первичной специализированной аккредитации специалистов в течение двух рабочих дней со дня подписания членами аккредитационной подкомиссии размещаются на официальном сайте образовательной (или) научной организации, информационных стендах.

Аккредитуемый, признанный не прошедшим первый этап первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации специалистов (оценен как «не сдано» или подтвержденное документально уважительное обстоятельство о неявке), в целях повторного прохождения первого этапа первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации специалистов вправе представить в комиссию заявление с указанием непройденного этапа о допуске к первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации специалистов в течение 5 рабочих дней с момента признания его таковым.

Аккредитуемый, признанный комиссией «не прошедшим» первый этап первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации специалистов, имеет право подать письменную жалобу в апелляционную комиссию в течение 2 рабочих дней с момента размещения результатов на официальном сайте образовательной организации, на базе которой проходит аккредитация.

Аккредитуемый, признанный 3 раза «не прошедшим» первый этап первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации специалистов, признается комиссией «не прошедшим» первичную аккредитацию и первичную специализированную аккредитацию специалистов.

В день, предшествующий второму этапу аккредитации специалистов, ответственное лицо от образовательной (или) научной организации и председатель аккредитационной подкомиссии осуществляют проверку соответствия предоставляемых помещений Рекомендациям по оснащению, включая: подготовку рабочих мест членов комиссии; подготовку необходимого количества цепочек станций объективного структурированного клинического (фармацевтического) экзамена; подготовку и тиражирование рабочих материалов и др.

Результат выполнения практических заданий формируется с использованием информационных систем автоматически с указанием процента правильных выполненных практических действий от общего количества практических действий. Дальнейшую работу с членами аккредитационной подкомиссии (заседание, решение, подписание протокола) организует Председатель комиссии, аналогично методике, описанной выше.

Кардинально отличается проведение второго этапа первичной специализированной аккредитации специалистов – практико-ориентированный этап, который проводится строго в один день. Порядок выполнения практических заданий и решения ситуационных задач произвольный. По итогам формируется один протокол, оценка совокупная.

Процедура проведения **третьего этапа** аккредитации специалистов (решения ситуационных задач) проходит путем идентификации аккредитуемых, выдачи индивидуальных логинов и паролей и самостоятельной авторизации в Единой базе оценочных средств для автоматического формирования программным обеспечением индивидуального варианта ситуационных задач.

Заключение

Таким образом, процедура аккредитации специалистов с медицинским и фармацевтическим образованием, в том числе второй этап (оценка практических навыков в смоделированных условиях) – сложный организационно-методический и инженерно-технический процесс, требующий грамотного подхода в части планирования, организации и проведения. Обучение работников аккредитационных центров по программам

подготовки специалистов медицинского симуляционного обучения, а также тесное взаимодействие с аккредитационной комиссией, безусловно позволяет решить данные проблемы и безупречно обеспечить проведение всех этапов аккредитации специалистов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Harden R.M., Stevenson M., Downie W.W., Wilson G.M. Assessment of clinical competence using objective structured examination // *Br. Med. J.* 1975. Vol.1, №5955. P.447–451. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5955.447>
2. Motola I., Devine L.A., Chung H.S., Sullivan J.E., Issenberg S.B. Simulation in healthcare education: A best evidence practical guide. AMEE Guide No. 82 // *Med. Teach.* 2013. Vol.35, №10. P.1511–1530. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2013.818632>
3. Алексеева А.Ю., Балкизов З.З., Перельман В., Семенова Т.В., Сизова Ж.М. Объективный структурированный клинический экзамен как инструмент аккредитации медицинских специалистов // *Медицинское образование и профессиональное развитие.* 2018. №1. С.11–53.
4. Балкизов З.З., Семенова Т.В. Объективный структурированный клинический экзамен. Руководство // *Медицинское образование и профессиональное развитие.* 2016. №3. С.27–51.
5. Горшков М.Д., Зарипова З.А., Лопатин З.В., Таривердиев М.Л., Федоров А.В. Клинический симуляционный центр: руководство. М.: РОСОМЕД, 2019. 204 с. ISBN 978-5-6043452-0-7
6. Тимофеева М.В., Турупаев К.А., Широкова Г.В., Казаков А.М., Соломин В.Д., Рябчиков Д.А. Первый опыт проведения первичной специализированной аккредитации онкологов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ // *Виртуальные технологии в медицине.* 2020. №2(24). С.14–19. https://doi.org/10.46594/2687-0037_2020_2_727
7. Ходус С.В., Олексик В.С., Барабаш И.В., Пустовит К.В. Влияние ситуационной тревожности обучающихся на оценку компетенций в симулированных условиях // *Виртуальные технологии в медицине.* 2020. №3(25). С.36–37. https://doi.org/10.46549/2687-0037_2020_3_1245
8. Khan K., Ramachandran S., Gaunt K., Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE): AMEE Guide No. 81. Part I: An historical and theoretical perspective // *Med. Teach.* 2013. Vol.35.№9. P.1437–1446. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2013.818634>

REFERENCES

1. Harden R.M., Stevenson M., Downie W.W., Wilson G.M. Assessment of clinical competence using objective structured examination. *Br. Med. J.* 1975; 1(5955):447–451. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5955.447>
2. Motola I., Devine L.A., Chung H.S., Sullivan J.E., Issenberg S.B. Simulation in healthcare education: A best evidence practical guide. AMEE Guide No. 82. *Med. Teach.* 2013; 35(10):e1511–e1530. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2013.818632>
3. Alekseeva A.Yu., Balkizov Z.Z., Perel'man V., Semenova T.V., Sizova Zh.M. Objective structured clinical examination as a tool for accreditation of medical specialists. *Meditinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie [Medical Education and Professional Development]* 2018; (1):11–53 (in Russian).
4. Balkizov Z.Z., Semenova T.V. Objective structured clinical examination. Guide. *Meditinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie [Medical Education and Professional Development]* 2016; (3):27–51 (in Russian).
5. Gorshkov M.D., Zaripova Z.A., Lopatin Z.V., Tariverdiev M.L., Fedorov A.V. Clinical Simulation Center: a Guide. Moscow: ROSOMED; 2019 (in Russian). ISBN 978-5-6043452-0-7
6. Timofeev M.E., Turupaev K.A., Shirokova G.V., Kazakov A.M., Solomin V.D., Ryabchikov D.A. The first experience in conducting primary specialized accreditation of oncologists at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of oncology named after N.N. Blokhin” Ministry of Health of the Russian Federation. *Virtual Technologies in Medicine* 2020; 1(2):14–19 (in Russian). https://doi.org/10.46594/2687-0037_2020_2_727
7. Khodus S.V., Oleksik V.S., Barabash I.V., Pustovit K.V. Influence of situational anxiety of trainers on the assessment of competencies in simulated conditions. *Virtual Technologies in Medicine* 2020; 1(3):36–37 (in Russian). https://doi.org/10.46549/2687-0037_2020_3_1245
8. Khan K., Ramachandran S., Gaunt K., Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE): AMEE Guide No. 81. Part I: An historical and theoretical perspective. *Med. Teach.* 2013; 35(9):1437–1446. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2013.818634>

Информация об авторах:

Сергей Васильевич Ходус, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: s.khodus@yandex.ru

Владимир Сергеевич Олексик, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amursma@amursma.su

Александр Сергеевич Зверев, специалист по учебно-методической работе, Аккредитационно-симуляционный центр, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amursma@amursma.su

Author information:

Sergey V. Khodus, MD, PhD (Med.), Head of Department of Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy; e-mail: s.khodus@yandex.ru

Vladimir S. Oleksik, MD, Assistant of Department of Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy; e-mail: amursma@amursma.su

Aleksandr S. Zverev, MD, Specialist in Educational and Methodological Work of the Accreditation and Simulation Center, Amur State Medical Academy; e-mail: amursma@amursma.su

*Поступила 16.07.2021
Принята к печати 28.07.2021*

*Received July 16, 2021
Accepted July 28, 2021*



САМСОНОВ ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ

(к 80-летию со дня рождения)

18 августа исполнилось 80 лет Владимиру Петровичу Самсонову – доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному врачу Российской Федерации, главному научному сотруднику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Владимир Петрович родился в 1941 году в Пензенской области. После окончания в 1965 году Омского медицинского института вся его творческая биография и профессиональная деятельность неразрывно связана с медицинской наукой и здравоохранением: в течение трех лет заведовал хирургическим отделением Москаленской районной больницы в Омской области; в период с 1968 по 1972 годы работал ассистентом, а затем проходил обучение в аспирантуре на кафедре хирургии Алтайского медицинского института. В 1971 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Анатомо-экспериментальное и клиническое обоснование инфузии лекарственных препаратов во внутреннюю грудную артерию при хронической коронарной болезни». С 1972 по 1979 годы работал в должности ассистента, а затем доцента кафедры общей хирургии Благовещенского медицинского института. В период с 1980 по 1982 год Владимир Петрович был направлен Министерством здравоохранения СССР в служебную командировку в Гвинейскую народную республику, где работал заведующим кафедрой общей хирургии.

С 1982 года, фактически со дня основания учреждения, и по настоящее время В.П.Самсонов работает в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания. Он внес весомый вклад в становление нового научного учреждения, занимая должности заместителя директора по научной работе с 1982 по 1984 годы и с 1993 по 2005 годы, а в последующем (2005-2016 гг.) – заместителя директора по научной и лечебной работе.

В 1984 году он возглавил научную лабораторию клинко-экспериментальных методов коррекции неспецифических заболеваний легких (в последующем – научную лабораторию изучения механизмов немедикаментозных и хирургических методов коррекции неспецифических заболеваний легких). В 1990 году защитил докторскую диссертацию на тему «Дренажное правого и грудного лимфатических протоков, методы эфферентной терапии и эндолимфатического введения антибиотиков в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких». С 2001 года имеет звание профессора.

В нашей стране и за рубежом широко известны труды профессора В.П.Самсонова по экспериментальной и клинической лимфологии. В возглавляемой им научной лаборатории впервые были изучены пути резорбции бактериального токсина из очагов воспаления легких в эксперименте, определены критерии оценки степени выраженности эндотоксикоза при гнойно-деструктивных заболеваниях легких.

На основе оригинальных клинико-экспериментальных исследований по патофизиологии эндо-токсикозов профессором В.П.Самсоновым дано клинико-патогенетическое обоснование методов дренирования лимфатических протоков с сорбцией и реинфузией лимфы в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких, которые являются приоритетными для отечественной пульмонологии. Им разработаны способы лечения гнойных заболеваний легких и плевры с использованием методов сорбентного дренирования полостей и ран, создан и внедрен в практическое здравоохранение комплекс новых способов, набор инструментов и оригинальных устройств для дренирования лимфатических протоков и чрезлимфатической детоксикации организма, защищенных 15 патентами РФ на изобретения, имеющих высокий уровень клинико-экономической эффективности.

Профессором В.П.Самсоновым и его учениками внесен крупный вклад в решение фундаментальной проблемы хирургии – проблемы шовного материала. Разработан приоритетный принцип создания съемных шовных и дренажных устройств в хирургии, защищенных патентами, позволяющих устранять послеоперационные осложнения, связанные с применением шовного материала. В экспериментально-клинических исследованиях доказано, что применение съемных шовных и дренажных устройств в хирургическом лечении заболеваний легких нетоксично для организма, устраняет послеоперационные осложнения. Владимиром Петровичем успешно решаются научные задачи по изучению влияния патологии верхних дыхательных путей на развитие бронхолегочных заболеваний. В этом аспекте разработаны приоритетные диагностические и лечебные методы, среди которых новые медицинские технологии: «Способ прогнозирования бронхиальной астмы у больных полипозным риносинуситом» и «Способ лечения бронхиальной астмы».

Профессор В.П.Самсонов - один из признанных лидеров отечественной экспериментальной и клинической лимфологии и торакальной хирургии. Его работы и изобретения неоднократно демонстрировались на международных и российских выставках, отмечены серебряной медалью ВДНХ СССР (1989 г.), а приоритетные разработки, защищенные патентами, являются основой для внедрения новых медицинских технологий в практику здравоохранения.

Владимир Петрович обладает замечательными организаторскими способностями. Под его руководством было проведено более 10 научных экспедиций в различные регионы Сибири и Дальнего Востока, ставших эффективной формой организации научно-исследовательской работы и примечательной особенностью научного учреждения на ранних этапах его развития. Научные экспедиции (1985-1995 гг.) на Чукотку, Камчатку, Сахалин, в Ангарск, Норильск, Бурятию, Якутию и в различные районы Амурской области позволили развернуть работу по изучению распростра-

ненности, этиологии и характера течения неспецифических заболеваний дыхательной системы в зависимости от климатогеографических и социально-экономических условий на всей территории Дальневосточного региона. Полученные данные легли в основу представлений об этапах формирования патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов и опубликованы в коллективной монографии.

Важным инструментом интеграции и управления НИР по профилю «пульмонология» в регионе многие годы служила Проблемная комиссия 56.12 «Физиология и патология дыхания» Научного совета №56 РАМН и МЗ РФ по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, возглавляемая учеными Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, как головного учреждения, в работе которой активное участие принимал и профессор В.П.Самсонов.

Результаты научно-исследовательской работы Владимира Петровича представлены более чем в 250 научных публикациях, в том числе 5 монографиях, 40 свидетельствах и патентах на изобретения и учебно-методических пособиях, среди которых одно изобретение запатентовано за рубежом и внесено в реестр центра новых технологий «Сколково». За активное участие в выставках инновационных проектов В.П.Самсонов награжден дипломами и почетными грамотами Правительства Амурской области.

Опыт, творческая энергия и профессиональные знания Владимира Петровича востребованы в самых разных сферах: научной деятельности, подготовки и проведении научно-организационных мероприятий, организации образовательной деятельности научного учреждения, помощи практическому здравоохранению. Многие годы профессор В.П.Самсонов является членом Ученого совета и председателем Лечебного совета Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, членом межведомственной комиссии по борьбе с туберкулезом при правительстве Амурской области, членом редакционной коллегии журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», ответственным за лицензирование медицинской и образовательной деятельности научного учреждения, председателем государственной экзаменационной комиссии в аспирантуре Амурской государственной медицинской академии по специальности «хирургия». Он ведет активную работу по подготовке специалистов высшей квалификации для медицинской науки и здравоохранения, под его руководством защищены три кандидатские диссертации.

Многогранная и неутомимая деятельность Владимира Петровича Самсонова в сфере здравоохранения высоко оценена государством. За заслуги в области организации и оказания лечебно-профилактической помощи больным пульмонологического профиля с

использованием в практической деятельности современных научных достижений Владимиру Петровичу в 1998 году присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», он награжден почетными грамотами Российской академии наук.

Администрация и трудовой коллектив учреждения, научные сотрудники и врачи, многочисленные ученики и его последователи, благодарные пациенты от всей

души поздравляют Владимира Петровича Самсонова с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, дальнейших плодотворных и творческих успехов в научной и врачебной деятельности.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.

Подписано к печати 20.09.2021. Дата выхода из печати 29.09.2021. Дата выхода в свет: 29.09.2021. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 17,7. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н. Одиреев.
Свободная цена.