

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 89

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 2023

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)
Т.В.Заболотских, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
Г.Л.Игнатова, д-р мед. наук, проф. (г. Челябинск)
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. Пушино)
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)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Хайкоу, КНР)
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

Адрес редакции:

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
Телефон (факс) – (8-4162) 77-28-07
E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru
<https://cfpd.elpub.ru/jour>

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

Сведения о журнале публикуются в ведущих отечественных (ВИНИТИ РАН, Российская государственная библиотека, Научная электронная библиотека (eLIBRARY.RU) – индексация в РИНЦ (ядро РИНЦ) и Russian Science Citation Index (RSCI), НЭИКОН – платформа Elpub) и международных (Ulrich's Periodicals Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Lens, Research4Life, Mendeley, Index Copernicus и др.) библиометрических базах данных.

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 89

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 2023

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*)
T.V.Zabolotskikh, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
G.L.Ignatova, MD, PhD, DSc, Professor (*Chelyabinsk, 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*)
B.A.Chernyak, MD, PhD, DSc, Professor (*Irkutsk, Russian Federation*)
X.D.Zhou, MD, PhD, DSc, Professor (*Haikou, 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

- А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Д.Е.Наумов, Ю.М.Перельман.* Популяция фагоцитов в регулируемом интерлейкином-17А и интерфероном-гамма воспалительном паттерне бронхов больных астмой при реакции дыхательных путей на холодовой стимул..... 8
- И.С.Коваленко, Н.В.Бочарова, Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко.* Дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез оксипинонов клетками крови пациентов с бронхиальной астмой в условиях *in vitro*..... 18
- И.Ю.Сугайло, Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, О.О.Котова, Я.Г.Горчакова, Е.Г.Шелудько.* Состояние мембранного потенциала митохондрий в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких 25
- Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, О.О.Котова, И.Ю.Сугайло, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева, Я.Г.Горчакова.* Эффект полиморфизмов гена *TRPV1* на формирование прогрессирующего течения хронической обструктивной болезни легких..... 36
- И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр.* Диагностика нарушений функционального состояния диафрагмы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 44
- И.В.Демко, М.Г.Мамаева, Н.В.Гордеева, М.Н.Чащина, А.А.Новикова, Н.Ю.Павлова.* Ведение пациентов с саркоидозом на амбулаторном этапе в условиях пандемии COVID-19..... 51
- А.О.Голубева, А.П.Бондаренко, Ю.А.Натыкан, О.Е.Троценко, О.П.Курганова, Н.Ю.Пишеничная, Е.К.Таран.* Выделение редкого возбудителя *Chryseobacterium indologenes* у больных пневмонией..... 59

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, D.E.Naumov, J.M.Perelman.* Phagocyte population in the inflammatory pattern of the bronchi of asthma patients regulated by interleukin-17A and interferon-gamma during the airway response to a cold stimulus
- I.S.Kovalenko, N.V.Bocharova, T.P.Novgorodtseva, Yu.K.Denisenko.* Dose-dependent effect of ethanolamine of eicosapentaenoic acid on the synthesis of oxylipins by blood cells of patients with bronchial asthma *in vitro*
- I.Yu.Sugaylo, D.A.Gassan, D.E.Naumov, O.O.Kotova, Y.G.Gorchakova, E.G.Sheludko.* The state of mitochondrial membrane potential in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease
- D.A.Gassan, D.E.Naumov, O.O.Kotova, I.Yu.Sugaylo, E.G.Sheludko, E.Yu.Afanas'eva, Y.G.Gorchakova.* The effect of *TRPV1* gene polymorphism on the development of progressive course of chronic obstructive pulmonary disease
- I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar.* Diagnostics of disturbances in the functional state of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19
- I.V.Demko, M.G.Mamaeva, N.V.Gordeeva, M.N.Chashchina, A.A.Novikova, N.Yu.Pavlova.* Outpatient management of sarcoidosis in the COVID-19 pandemic
- A.O.Golubeva, A.P.Bondarenko, Yu.A.Natykan, O.E.Trotsenko, O.P.Kurganova, N.Yu.Pshenichnaya, E.K.Taran.* Isolation of a rare pathogen *Chryseobacterium indologenes* in patients with pneumonia

- Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, О.А.Лебедько. Межгенные взаимодействия генов ADRB2, ADRB3, FABP2 и PPARG у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением.....* 69
- Г.П.Евсеева, Р.С.Телепнева, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько. Intergenic interactions of ADRB2, ADRB3, FABP2 and PPARG genes in children with asthma associated with obesity*
- Р.С.Телепнева, Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, Е.Н.Супрун, С.В.Супрун, О.А.Лебедько. Изучение ассоциации полиморфизма rs1799883 гена FABP2 у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением* 79
- Р.С.Телепнева, Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, Е.Н.Супрун, С.В.Супрун, О.А.Лебедько. Study of association of the polymorphism rs1799883 of the FABP2 gene in children with bronchial asthma associated with obesity*
- Е.В.Книжжникова, С.В.Пичугина, С.В.Супрун, О.А.Лебедько. Прогнозирование риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.....* 88
- Е.В.Книжжникова, Г.П.Евсеева, С.В.Пичугина, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько. Prognosis of the risk progression of post-inflammatory pneumofibrosis in children with chronic nonspecific lung diseases*
- С.В.Супрун, Н.О.Абдулина, Т.А.Сорвина, О.А.Лебедько. Бронхолегочная дисплазия у детей Приамурья: структура заболевания.....* 95
- С.В.Супрун, Н.О.Абдулина, Т.А.Сорвина, Г.П.Евсеева, О.А.Лебедько. Bronchopulmonary dysplasia in children of the Amur region: the structure of the disease*
- И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, А.В.Прокопенко, А.Г.Судаков, А.В.Гайдарова. Этиология плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре гестации в период эпидемии гриппа А(Н3N2) и пандемического гриппа А(Н1N1)pdm.....* 102
- И.Н.Гориков, В.И.Резник, А.А.Сергиевич, Л.Г.Нахамчен, А.Н.Одиреев, А.В.Прокопенко, Е.С.Тарасюк, А.Г.Судаков, О.Е.Коломиец, А.В.Гайдарова. Etiology of placental insufficiency in women in the second trimester of gestation during the epidemic of influenza A(H3N2) and pandemic influenza A(H1N1)pdm.....*
- И.А.Андриевская, И.Н.Гориков, А.Н.Одиреев, А.В.Прокопенко. Изменение цитокинового статуса у женщин с обострением бронхиальной астмы, обусловленным реактивацией цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности.....* 111
- И.А.Андриевская, Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, Н.А.Ишутина, А.Н.Одиреев, А.В.Прокопенко. Changes in the cytokine status in women with exacerbation of bronchial asthma due to reactivation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy*

- А.Н.Одиреев, И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, А.В.Прокопенко.* Изменение иммунитета во втором триместре беременности у женщин с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции..... 117
- Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, А.Н.Одиреев, А.А.Синюк, Т.В.Смирнова.* Изменение кровотока в маточных и пуповинной артериях во втором триместре беременности при обострении бронхиальной астмы, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции..... 123
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко.* Состав фосфолипидов мембран эритроцитов у новорожденных от матерей, перенесших вирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности..... 129
- A.N.Odireev, I.N.Gorikov, L.G.Nakhamchen, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, A.V.Prokopenko.* Changes in immunity during the second trimester of pregnancy in women with exacerbation of bronchial asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection
- L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, A.N.Odireev, A.A.Sinyuk, T.V.Smirnova.* Changes in the blood flow in the uterine and umbilical arteries during the second trimester of pregnancy in exacerbation of bronchial asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection
- N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko.* Composition of phospholipids of erythrocyte membranes in newborns from mothers with virus pneumonia caused by SARS-CoV-2 in the third trimester of pregnancy

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.В.Войцеховский, А.А.Григоренко, Т.В.Есенина, С.Н.Рощин, Е.А.Филатова, Н.А.Федорова, Т.А.Асташева, М.И.Соловьева, Н.В.Тубольцева.* Клиническое наблюдение мелкоклеточного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи с метастазами в костный мозг, печень, селезёнку..... 135

ОБЗОРЫ

- Е.М.Устинов, И.А.Андриевская, К.С.Лязгиян.* Роль липидных рафтов в иммунной системе и инфицировании клеток SARS-CoV-2..... 146
- А.А.Гаранин, А.О.Рубаненко, И.Д.Шипунов, В.С.Рогова.* Контактные способы регистрации частоты дыхания: возможности и перспективы..... 159

SELECTED REPORTS

- V.V.Voitsekhovskiy, A.A.Grigorenko, T.V.Esenina, S.N.Roshchin, E.A.Filatova, N.A.Fedorova, T.A.Astasheva, M.I.Solovieva, N.V.Tuboltseva.* Clinical observation of small cell neuroendocrine cancer of the tracheal bifurcation zone, with metastasis to the bone marrow, liver, spleen

REVIEWS

- E.M.Ustinov, I.A.Andrievskaya, K.S.Lyazgiyan.* The role of lipid rafts in the immune system and SARS-CoV-2 cell invasion
- A.A.Garanin, A.O.Rubanenko, I.D.Shipunov, V.S.Rogova.* Contact methods for registering respiratory rate: opportunities and perspectives

УДК 611.018.53(578.245+57.083.3):616.233-002]616.248:612.225

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-8-17

**ПОПУЛЯЦИЯ ФАГОЦИТОВ В РЕГУЛИРУЕМОМ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-17А И
ИНТЕРФЕРОНОМ-ГАММА ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПАТТЕРНЕ БРОНХОВ
БОЛЬНЫХ АСТМОЙ ПРИ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ХОЛОДОВОЙ
СТИМУЛ**

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Д.Е.Наумов, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Исходя из общности эффекторных функций полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов как фагоцитирующих клеток, интерес представляет их роль в формировании острой реакции дыхательных путей на холодовой стимул у больных бронхиальной астмой (БА). **Цель.** Исследование содержания фагоцитов, IL-17A и IFN- γ в воспалительном паттерне бронхов больных БА в зависимости от реакции дыхательных путей на холодовой стимул. **Материалы и методы.** Обследовано 129 больных БА. Дизайн исследования включал опрос пациентов с помощью валидизированного вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), сбор индуцируемой и спонтанно продуцируемой мокроты, конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), проведение бронхопровокационной пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) с оценкой реакции дыхательных путей по данным спирометрии форсированного выдоха ($\Delta\text{ОФВ}_1$). **Результаты.** В 1 группу ($n=55$) вошли лица с $\Delta\text{ОФВ}_1$ -10% и ниже, во 2 группу ($n=74$) – с $\Delta\text{ОФВ}_1$ выше -10% : -15 (-21 ; -11) и $-3,7$ ($-6,1$; $-0,38$)%, соответственно ($p=0,0002$). По уровню ACT (17 [13; 21,5] и 19 [14; 22] баллов) и показателям вентилиционной функции легких (ОФВ_1 [93,0 \pm 2,4 и 97,1 \pm 2,4%] и СОС_{25-75} [63,5 \pm 3,5 и 72,0 \pm 3,7%]) больные не имели значимых межгрупповых различий. Паттерн бронхиального воспаления в 1 группе был смешанным (нейтрофилов $\geq 40\%$), во 2 группе – эозинофильным. В ответ на пробу ИГХВ в мокроте больных 1 группы значимо увеличивалось количество нейтрофилов, снижалось число макрофагов и количество структурно целостных эпителиальных клеток, пропорционально этому в КВВ увеличивался уровень IFN- γ и IFN- γ -индуцируемого протеина IP-10 (CXCL10) по отношению к больным 2 группы. Была найдена прямая связь между исходными концентрациями в КВВ IP-10 и IFN- γ ($R_s=0,7$; $p<0,01$). **Заключение.** Реакция дыхательных путей больных БА на холодовой стимул сопровождается функциональной активацией фагоцитирующих клеток с эскалацией нейтрофильного воспаления и уменьшением числа инфильтрирующих бронхи макрофагов, ассоциированных с повышением концентрации IFN- γ , стимулирующего процессы респираторного взрыва и запускающего деструкцию и цитоллиз клеток.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, смешанный паттерн воспаления, фагоциты бронхов, провоспалительные цитокины IL-17A и IFN- γ , Th1/Th17 иммунный ответ.

**PHAGOCYTE POPULATION IN THE INFLAMMATORY PATTERN OF THE BRONCHI
OF ASTHMA PATIENTS REGULATED BY INTERLEUKIN-17A AND
INTERFERON-GAMMA DURING THE AIRWAY RESPONSE TO A COLD STIMULUS**

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, D.E.Naumov, J.M.Perelman

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

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: dncfspd@dncfspd.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: dncfspd@dncfspd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М. Популяция фагоцитов в регулируемом интерлейкином-17А и интерфероном-гамма воспалительном паттерне бронхов больных астмой при реакции дыхательных путей на холодовой стимул // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-8-17

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Naumov D.E., Perelman J.M. Phagocyte population in the inflammatory pattern of the bronchi of asthma patients regulated by interleukin-17A and interferon-gamma during the airway response to a cold stimulus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-8-17

SUMMARY. Introduction. Based on the common effector functions of polymorphonuclear neutrophils and macrophages as phagocytic cells, their role in the formation of an acute reaction of the respiratory tract to a cold stimulus in patients with asthma is of concern. **Aim.** The study of the concentration of phagocytes, IL-17A and IFN- γ in the inflammatory pattern of the bronchi of asthma patients depending on the airway reaction to a cold stimulus. **Materials and methods.** 129 patients with asthma were examined. The design of the study included questioning patients using a validated questionnaire Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), collection of induced and spontaneously produced sputum, exhaled breath condensate (EBC), bronchoprovocation test with a 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA) with an assessment of the airway response (ΔFEV_1) by spirometry. **Results.** Group 1 (n=55) included individuals with ΔFEV_1 -10% and below, group 2 (n=74) – with ΔFEV_1 above -10%: -15 (-21; -11) and -3.7 (-6.1; -0.38)%, respectively (p=0.0002). According to the level of ACT (17 [13; 21.5] and 19 [14; 22] points) and indicators of lung function (FEV_1 [93.0 \pm 2.4 and 97.1 \pm 2.4%] and FEF_{25-75} [63.5 \pm 3.5 and 72.0 \pm 3.7%]), the patients had no significant intergroup differences. The pattern of bronchial inflammation in group 1 was mixed (neutrophils \geq 40%), in group 2 – eosinophilic. In response to the IHCA test, the number of neutrophils significantly increased in the sputum of patients in group 1, the number of macrophages and the number of structurally intact epithelial cells decreased, in proportion to this, the level of IFN- γ and IFN- γ -inducible protein IP-10 (CXCL10) increased in the EBC in relation to patients of the 2nd group. A direct relationship was found between baseline concentrations of IP-10 and IFN- γ ($R_s=0.7$; p<0.01) in EBC. **Conclusion.** The airway response to a cold stimulus of patients with asthma is accompanied by functional activation of phagocytic cells with an escalation of neutrophilic inflammation and a decrease in the number of macrophages infiltrating the bronchi associated with an increase in the concentration of IFN- γ , which stimulates the processes of respiratory burst and triggers cell destruction and cytolysis.

Keywords: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, mixed pattern of inflammation, bronchial phagocytes, pro-inflammatory cytokines IL-17A and IFN- γ , Th1/Th17 immune response.

Синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) клинически проявляется при воздействии на респираторный тракт холодового триггера. Наиболее часто он ассоциируется с неаллергической формой бронхиальной астмы (БА), сопровождается утяжелением клинических симптомов, сложной проблемой контроля над заболеванием и формированием смешанного паттерна воспаления бронхов [1, 2].

Основной движущей силой для рекрутирования и активации нейтрофилов при астме считается гиперпродукция связанных с Th17 цитокинов, включающих генерацию IL-17A и IL-17F [3]. Th17 клетки являются основным источником белков семейства IL-17, но предполагается, что миелоидные клетки, включая нейтрофилы, макрофаги и тучные клетки, также способны экспрессировать IL-17 [4]. У больных тяжелой БА экспрессию IL-17 связывают с явлениями нетоза нейтрофилов, развивающегося по нелинейному или «витальному» пути с образованием «жизненных» NETs (энуклеированных нейтрофильных цитопластов). Это сопровождается высвобождением во внеклеточное пространство сетеподобных структур, ещё сохраняющих свою жизнеспособность и функциональную активность. Они способны индуцировать дифференцировку наивных $CD4^+$ Th0 в субпопуляцию $CD4^+$ T-хелперов 17 (Th17) – продуцентов IL-17 [5, 6].

Согласно исследованиям, наиболее высокое содержание белка IL-17A в дыхательных путях найдено у лиц с тяжелым и среднетяжелым течением БА без признаков атопии, которое сочетается с нейтрофилией легочного экссудата и нейтрофильной инфильтрацией ткани бронхов [6, 7]. С Th1/Th17 иммунным ответом при неаллергической форме астмы связывают увеличение в дыхательных путях уровня провоспалительных

цитокинов, модифицирующих структуру респираторного тракта, включая обструкцию и ремоделирование бронхов, что переводит заболевание в тяжелое неконтролируемое течение [6, 8]. Доминирующая в иммунном ответе активность IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 способствует манифестации кортикостероид-резистентной нейтрофильной БА [9].

Ключевым цитокином, поляризующим иммунный ответ по Th1 типу, является IFN- γ , повышенную экспрессию которого, наряду с экспрессией IL-17, отмечают у больных тяжелой нейтрофильной БА. Провоспалительная роль IFN- γ заключается в дифференцировке $CD4^+$ Th0 в T-клетки воспаления $CD4^+$ Th1, супрессии популяции Th2 в совокупности со стимуляцией процессинга антигенов и экспрессией поверхностных костимулирующих молекул на антигенпрезентирующих клетках, в том числе на макрофагах [10, 11]. Интерстициальные макрофаги легких, взаимодействующие с нейтрофилами в каскаде экспрессируемых Th1 и Th17 цитокинами воспалительных реакций, под влиянием IFN- γ активируются в классический фенотип M1 [12–15]. Интегрируясь в смешанный паттерн бронхиального воспаления и Th1/Th17 иммунный ответ, M1-фенотип макрофагов интенсивно продуцирует IL-1 β , IL-8, RANTES (CCL5), IL-12, IL-15, IL-18, IL-23p40/p19, TNF α , большое количество IFN- γ индуцируемого протеина IP10 (CXCL10), воспалительного белка макрофагов MIP1 α , а также NO и активные формы кислорода [12–18]. Стимулируя продукцию активных форм кислорода за счет транскрипционной индукции мембранной α -субъединицы gp91phox и цитозольного компонента b7phox фагоцитарной NADPH-оксидазы, IFN- γ участвует в прайминге респираторного взрыва, оказывает влияние на

функциональное состояние фагоцитов [10, 19] и инициирует оксидативный стресс.

Исходя из общности эффекторных функций полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов как фагоцитирующих клеток и участников внутриклеточной и внеклеточной секреции активных форм кислорода, воспалительных медиаторов и токсических метаболитов, базирующихся на механизмах респираторного взрыва под контролем провоспалительных цитокинов, интерес представляет их роль в формировании острой реакции дыхательных путей на холодовой стимул у астматиков. Цель работы заключалась в исследовании содержания фагоцитов, IL-17A и IFN- γ в воспалительном паттерне бронхов больных БА в зависимости от реакции дыхательных путей на холодовой стимул.

Материалы и методы исследования

Объектом наблюдательного исследования являлись 129 больных с диагнозом БА неаллергического фенотипа, легкой и среднетяжелой формы [20], обоего пола, в возрасте 18-65 лет, соответствующие критериям отбора для проведения функциональных тестов: ОФВ₁ при базовой спирометрии более 70% должной величины, отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний для проведения бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) [21], подписанное респондентом информированное согласие. Условия функционального тестирования соблюдались в соответствии с существующими международными и российскими протоколами, этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (2013), одобрены локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Дизайн исследования включал опрос с помощью валидизированного вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), сбор индуцируемой и спонтанно продуцируемой мокроты, конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), проведение бронхопровокационной пробы ИГХВ (3 мин; -20°C). Процедура забора биологического материала была стандартизована по времени и последовательности выполнения.

Реакция дыхательных путей на холодовую провокацию оценивалась по результатам спирометрического тестирования, проведенного до и после пробы ИГХВ с анализом изменений ОФВ₁ (Δ ОФВ₁, %) [21]. Синдром ХГДП верифицировали при снижении ОФВ₁ на 10% и более от исходной величины. Для спирометрии использовали аппарат Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария).

Сбор индуцированной мокроты осуществлялся по стандартной методике в первую половину дня за день до проведения пробы ИГХВ под контролем ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола (400 мкг) и после каждой 7-минутной индукции 3, 4 и 5% раствором хлорида натрия. Ингаляция солевого раствора могла быть прекращена после получения удовлетворительного об-

разца мокроты либо падения ОФВ₁ на 10% от исходного значения. Повторный сбор спонтанно продуцируемой мокроты осуществлялся на следующий день через 5 минут после гипервентиляции холодным воздухом. Анализ образцов мокроты проводился не позднее 2 часов от сбора. Оценивали цитоз, определяя количество клеток в 1 мкл мокроты. Мазки мокроты подготавливали стандартным образом, высушивали в термостате ТМ-2 (5-10 минут, 37°C), фиксировали в парах 40% раствора формалина (10 минут), окрашивали в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза (рН 6,8). Для микроскопии использовали светооптический иммерсионный микроскоп, оценивали не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических областях препарата, выражая в процентах от общего числа клеточных элементов [22].

Сбор образцов выдыхаемой газовой смеси осуществляли на аппарате ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) перед и через 5 минут после пробы ИГХВ в течение 20 минут при спокойном произвольном дыхании ртом, исключая носовое дыхание [23]. КВВ собирали в специальный мешок, конденсировали в охлаждающей камере (-20°C). Жидкий КВВ аликвотировали в полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл, замораживали и хранили при температуре -80°C до начала анализа. Перед анализом концентрировали образцы в 15 раз, используя вакуумный концентратор Savant SpeedVac SPD120P2 (Thermo Fisher Scientific, США). Содержание IFN- γ , IP-10 и IL-17A в КВВ (фг/мл) оценивали методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

Статистический анализ полученного материала производили на основе стандартных методов вариационной статистики. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего, а также медианы и квартилей – $Me (Q_1; Q_3)$. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовали непараметрический корреляционный анализ по Спирмену, нелинейную регрессию. В качестве критического уровня значимости (p) принималось значение менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам бронхопровокационной пробы ИГХВ все тестируемые выполнили предложенную холодовую нагрузку с заданным уровнем вентиляции (60% должной максимальной вентиляции легких в течение 3 мин.). При дальнейшем анализе распределение в группы базировалось на изменении ОФВ₁ после холодовой провокации. В 1 группу ($n=55$) вошли лица с величиной Δ ОФВ₁ -10% и ниже, у которых диагностировалась ХГДП, во 2 группу ($n=74$) – больные с Δ ОФВ₁ выше -10% (лица без ХГДП): -15 (-21; -11) и

-3,7 (-6,1; -0,38)%, соответственно ($p=0,0002$).

Больные 1 и 2 групп не имели значимых межгрупповых различий по уровню контроля над астмой (17 (13; 21,5) и 19 (14; 22) баллов АСТ, соответственно, $p>0,05$) и исходным показателям вентиляционной функции легких (ОФВ₁ 93,0±2,4 и 97,1±2,4%; СОС₂₅₋₇₅ 63,5±3,5 и 72,0±3,7%, $p>0,05$).

Клеточный состав мокроты свидетельствовал о присутствии у больных 1 группы смешанного паттерна

воспаления дыхательных путей, характеризующегося высоким числом нейтрофилов в гранулоцитарном профиле, которое повышалось в ответ на пробу ИГХВ. Это сочеталось с увеличением цитоза, снижением количества содержащихся макрофагов, а также уменьшением числа структурно целостных эпителиальных клеток – следствием воспалительного повреждения, деструкции и цитолиза паренхимы бронхов (табл., рис. 1а).

Таблица

Цитоз и эпителиоциты мокроты у больных БА до и после пробы ИГХВ (M±m)

Показатель	1 группа		2 группа	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Цитоз, кл/1 мкл	2,3±0,32	3,2±0,31; $p<0,05$	3,9±0,32	2,9±0,43
Эпителиоциты, %	4,8±0,57	3,41±0,3; $p<0,05$	1,2±0,6; $p_1<0,001$	2,8±0,6

Примечание: p – значимость различий показателя до и после пробы ИГХВ (парный метод); p_1 – значимость различий показателя между 1 и 2 группами.

У больных 2 группы снижение количества макрофагов на фоне неизменного цитоза мокроты после пробы ИГХВ наблюдалось и в эозинофильном паттерне воспаления дыхательных путей, при этом отмечалась тенденция к исходно более высокому содержанию макрофагов во 2 группе по сравнению с 1 группой (табл., рис. 1б).

Падение количества макрофагов у больных 1 группы в результате реакции бронхов на холодовой стимул могло быть связано с одновременным увеличением уровня IFN- γ : более высокая, чем во 2 группе, концентрация IFN- γ в КВВ пациентов 1 группы в ответ на пробу ИГХВ (рис. 2а) свидетельствовала о координирующей роли IFN- γ в развитии и реализации холодowego бронхоспазма и о причастности функции цитокина к динамике пула макрофагов. Уровень IP-10 в ответ на пробу у больных 2 группы не изменялся, у

больных 1 группы возрастал и превышал аналогичный показатель во 2 группе (рис. 2а, 2б). Была найдена прямая связь между исходными концентрациями в КВВ IP-10 и IFN- γ ($R_s=0,7$; $p<0,01$). Увеличение содержания IFN- γ -индуцируемого протеина IP-10 (CXCL10), секретируемого под воздействием IFN- γ макрофагальными клетками и привлекающего в очаг воспаления NK-клетки и Т-лимфоциты, продуцирующие IFN- γ [11], служило подтверждением роли IFN- γ как регулятора функциональной активности макрофагов. Кроме того, применение нелинейного регрессионного анализа позволило выявить гиперболическую зависимость между степенью выраженности реакции бронхов на холодовой триггер и исходной концентрацией IL-17A в КВВ: $\Delta\text{ОФВ}_1 = 0,39-27 / \text{IL-17A}$ со значимостью 95,4%.

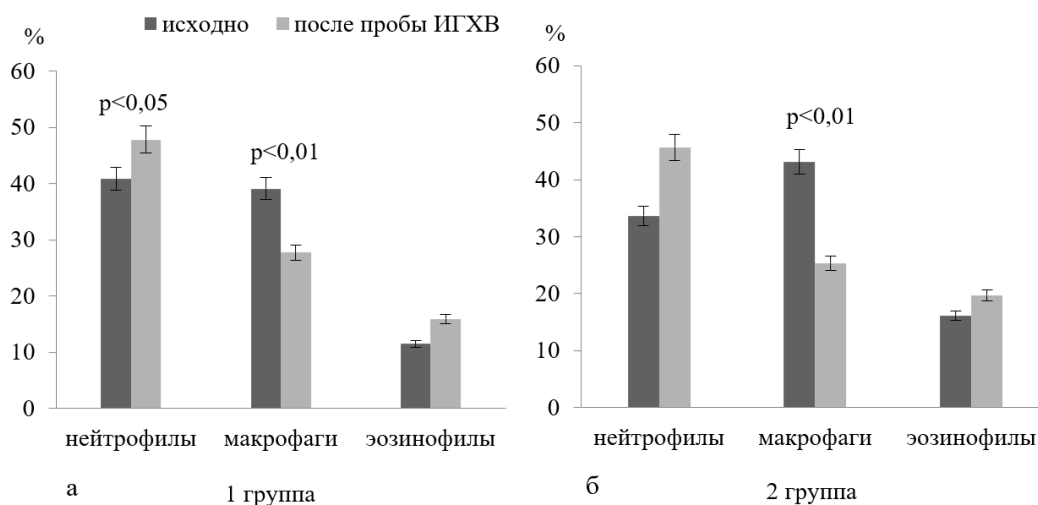


Рис. 1. Средние значения показателей клеточного состава мокроты исходно и после пробы ИГХВ. Примечание: p – значимость различий показателя исходно и после пробы ИГХВ (парный метод).

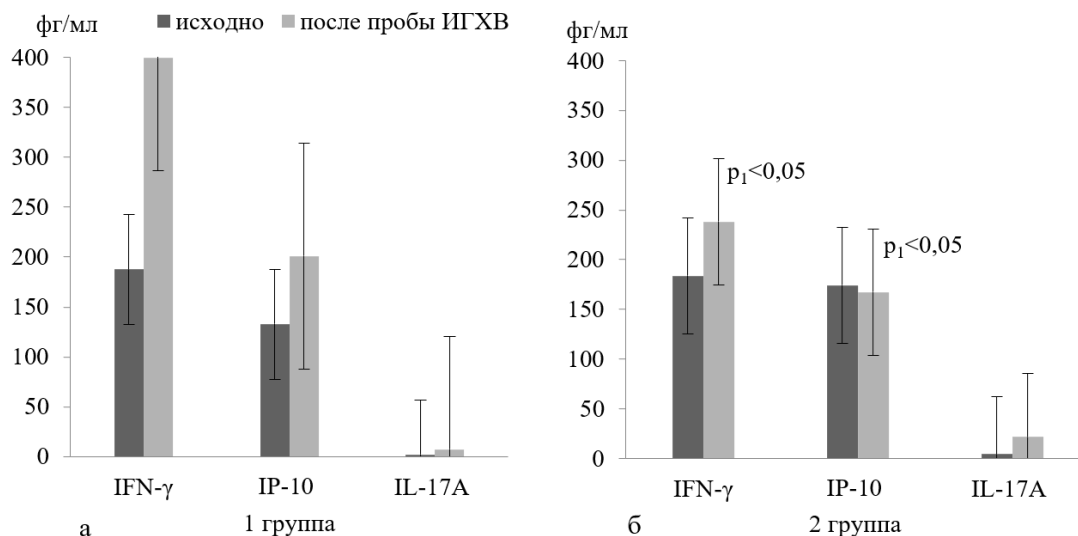


Рис. 2. Медианные значения цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха исходно и после пробы ИГХВ.
Примечание: p_1 – значимость различий показателя между 1 и 2 группами.

Как известно, внутриклеточная сигнализация IFN- γ опосредована активацией транскрипционного фактора STAT1. При связывании IFN- γ с рецептором IFN- γ R и запуске сигналинга активированные Янус-киназы JAK1 и JAK2 (JAK1 взаимодействует с IFN- γ R1 субъединицей рецептора, JAK2 – с субъединицей IFN- γ R2) фосфорилируют латентный STAT1, который, димеризуясь, становится активным. Активные STAT1 гомодимеры транслоцируются в ядро, где связываются с промоторными элементами сайта активации IFN- γ (GAS) и инициируют транскрипцию генов, регулируемых IFN- γ [10, 11]. С сигнальным путем IFN- γ /STAT1 (путь T-bet) в процессе генерации Th1 ассоциируется важнейшее противодействие экспрессии и/или функции GATA-3, супрессирующей дифференцировку клеток CD4⁺Th1 [24]. В макрофагах IL-12-индуцированный IFN- γ участвует в положительной обратной связи, стимулируя синтез IL-12, инициируя и стабилизируя иммунный ответ Th1. При этом он препятствует секреции цитокинов Th2 [10], тем самым активируя M1 фенотип макрофагов.

Активирующее воздействие IFN- γ на макрофаги направлено на стимуляцию путей процессинга и презентации антигена, микробицидных/противоопухолевых функций (вследствие синтеза индуцируемой NO-синтазы (iNOS) и индукции цитозольных компонентов NADPH-оксидазы фагоцитов), экспрессию провоспалительных цитокинов и секрецию оксидантов [10, 11]. Индуцируемое IFN- γ NADPH-зависимое восстановление кислорода до супероксид-аниона $O_2^{2-\cdot}$ в процессе респираторного взрыва сопровождается перемещением к мембране цитозольных компонентов NADPH-оксидазы. Последняя относится к многокомпонентной ферментной системе, способной окислять восстановленный NADPH и передислоцировать электроны с NADPH на молекулярный кислород, с образованием в фаголизосомах активного комплекса,

генерирующего супероксид за счет переноса транспортируемого электрона на молекулярный кислород [10]. Принимая первый электрон, молекула кислорода превращается в супероксид анион-радикал $O_2^{\cdot-}$, при дальнейшем восстановлении происходит присоединение либо иона H^+ с появлением гидропероксид-радикала HO_2^{\cdot} , либо электрона с образованием супероксид-аниона $O_2^{2-\cdot}$. Спонтанно или под действием супероксиддисмутазы происходит удаление агрессивного супероксид анион-радикала. К $O_2^{\cdot-}$ присоединяется либо электрон, либо ион H^+ и образуется гидропероксид-анион HO_2^- , который далее восстанавливается до более устойчивого пероксида водорода H_2O_2 [18]. На этом этапе в респираторный взрыв фагоцитов встраивается высвобождаемая из лизосом миелопероксидаза (МПО), участвующая при взаимодействии с H_2O_2 в синтезе хлорноватистой кислоты HOCl и других высоко-реакционноспособных галогенсодержащих соединений, активных форм галогенов (АФГ) и конвертирующая оксидативный стресс в галогенирующий [25, 26].

В выполненных нами ранее исследованиях пероксидазной активности фагоцитов бронхов больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей к осмотическому стимулу была выявлена сопряженность гиперреактивности с усиленной генерацией фагоцитарной МПО, соответствующей возникающим при бронхоспазме потребностям в активации респираторного взрыва, синтезе токсичных оксидантов и функционировании чрезвычайно токсичной системы «пероксид водорода H_2O_2 – МПО – галогены/АФГ» [23]. При световой микроскопии мазков мокроты, окрашенных по методу Грэхема-Кнолля, у больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов регистрировалось плотное диффузное заполнение цитоплазмы фагоцитов коричнево-черной зернистостью – продуктом реакции окисления пероксидазой бензидаина. Это явление отражало высокую степень активности интенсивно проду-

цируемой МПО, приобретающей реакционную способность и аккумулируемой в лизосомах. Признаки дегрануляции и экзоцитоза пероксидазо-позитивных гранул, приводящих к выбросу МПО в межклеточную среду, сопровождались значительно более выраженным в макрофагах, чем в нейтрофилах, снижением содержания лизосомных гранул, в которых депонировался и активировался фермент. Во многих случаях высокая активность МПО в нейтрофилах по-прежнему маркировалась сливными глыбками окисленного бензидина черной окраски. В опустошенных макрофагах, напротив, реакция на пероксидазу не определялась. Таким образом, лабильность мембран лизосом в интенсивно дегранулирующих и экспортирующих МПО макрофагах запускала процессы деструкции, фрагментации и лизиса цитоплазмы, а затем и ядра клеток, находя завершение в цитолизе.

Если рост числа нейтрофилов при реакции дыхательных путей больных с ХГДП непосредственно указывал на мобилизацию нейтрофильного сегмента воспаления, то снижение количества макрофагов при холодном бронхоспазме скорее всего было связано с усилением дегрануляции, деструктивно-цитолитических процессов и гибелью клеток на фоне эскалации пероксидазной функции, респираторного взрыва, активированного IFN- γ . Динамика пула нейтрофилов в смешанном паттерне бронхиального воспаления таких пациентов, наиболее вероятно, стимулировалась воздействием IL-17.

Широкий спектр провоспалительной активности IL-17A в дыхательных путях больных БА со смешанным фенотипом воспаления не ограничен продукцией хемокинов, рекрутирующих в воспалительный инфильтрат нейтрофилы. IL-17A индуцирует транскрипцию цитокинов, мобилизующих, помимо нейтрофилов, макрофаги и эозинофилы, вызывает накопление в дыхательных путях бронхоконстрикторных лейкотриенов, протеолитических ферментов (нейтрофильной эластазы, металлопротеиназы MMP9), МПО. Кроме того, он способствует гиперсекреции бокаловидного эпителия за счет стимуляции экспрессии гена муцина MUC5B, а также ремоделированию бронхов вследствие активации пролиферации и гипертрофии лейомиоцитов [7, 27, 28].

Результатом взаимодействия IL-17A с трансмембранным рецептором IL-17RA (вторая молекула, определяющая лиганд, связанный с рецептором – IL-17RC) является, как в случае с другими провоспалительными цитокинами, индукция канонического транскрипционного ядерного фактора κB (NF- κB). Последний играет критическую роль в инициации хронического воспаления дыхательных путей, активирующегося в ответ на провоспалительные цитокины, митогены, инфекционные агенты, оксидативный стресс [27], который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, а также экспрессию многочисленных NF- κB -зависимых генов [4]. В основе ка-

нонического пути, активирующего транскрипцию IL-17A-целевых генов, играющих ключевые роли при воспалении, лежит E3-лигазная активность Act1, опосредующая убиквитинирование по Lys63 регулятора TRAF6 (фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей TNF (TNF Receptor-Associated Factor 6) [4, 29]. Модификация TRAF6, который является ключевым компонентом сигнального пути IL-17, приводит к активации NF- κB и путей MAPK. Они включают внеклеточную сигнал-регулируемую киназу (ERK), p38, c-Jun аминоконцевую киназу (JNK), так же, как и путь ССААТ-энхансер-связывающих белков (C/EBPs). Все перечисленные белки являются транскрипционными факторами экспрессии генов провоспалительных цитокинов и хемокинов [4, 29], вызывающими в различных типах клеток образование большого количества провоспалительных молекул, в том числе IL-1 β , IL-6, IL-8, iNOS, индуцибельную циклооксигеназу-2 и молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1, 3, 4, 5, 6 [29].

Поскольку нейтрофилы относятся к клеткам, способным экспрессировать рецепторы из семейства IL-17R [4], скорее всего у больных БА, независимо от типа реакции дыхательных путей на холодный стимул, нейтрофилы, стимулированные IL-17A к продукции провоспалительных цитокинов, участвуют в формировании Th1/Th17 иммунного ответа. Доказательством причастности IL-17A к развитию бронхиального воспаления являлось и то, что нам не удалось обнаружить значимых различий в содержании IL-17A до и после пробы ИГХВ в КВВ в обеих группах больных, а также выявить прямого повышения уровня цитокина в ответ на пробу у лиц с ХГДП. Не исключено, что активность IL-17A представляла собой движущую силу эскалации бронхиального воспаления, лежащую в основе общности клинических и функциональных проявлений БА с разными типами реакции бронхов на холодный стимул. Несмотря на базисную противовоспалительную терапию, получаемую больными, в обеих группах не имелось различий в контроле заболевания и базовых параметрах функции внешнего дыхания. Давая сравнительную оценку фенотипу неатопической астмы у больных 1 и 2 групп, эндотип БА у пациентов с ХГДП можно было бы причислить к Th17-эндотипу, опираясь на смешанный паттерн воспаления и ассоциированной с IL-17A нейтрофильной инфильтрацией бронхов, интенсифицирующейся в ответ на ИГХВ.

Заключение

Реакция дыхательных путей больных БА на холодный стимул сопровождается функциональной активацией фагоцитирующих клеток с эскалацией нейтрофильного воспаления и уменьшением числа инфильтрирующих дыхательные пути макрофагов. Стимулом для увеличения содержания нейтрофилов является активация Th1/Th17 иммунного ответа, ассоциированного с IL-17A и возможным формированием

Th17-эндотипа неаллергического фенотипа астмы. Снижению количества макрофагов способствует повышение концентрации IFN- γ , стимулирующего процессы респираторного взрыва и синтез оксидантов в лизосомах с лабилизацией лизосомальных мембран, запуском деструкции и цитолиза клеток. Индукция эффекторных функций и деструкции пула мононуклеарных фагоцитов при синдроме холод-индуцированного бронхоспазма связана с поляризацией макрофагов по M1 фенотипу, усилением оксидативного/галогенирующего стресса на фоне доминирования активности IFN- γ и генерации Th1 цитокинов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных 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. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмонология. 2016. Т.26, №6. С.701–707. EDN: XXMMER. <https://doi.org/10.18093/086901892016266701707>
2. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol.125, Iss.5. P.1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>
3. Wisam A.R., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol.123, Iss.5. P.1185–1187. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.024>
4. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and structural features, application as a therapeutic target // Biochemistry (Moscow). 2019. Vol.84, Suppl.1. P.193–205. <https://doi.org/10.1134/S0006297919140116>
5. Krishnamoorthy N., Douda D.N., Brüggemann T. R., Ricklefs I., Duvall M.G., Abdunour R.E., Martinod K., Tavares L., Wang X., Cernadas M., Israel E., Mauger D.T., Bleecker E.R., Castro M., Erzurum S. C., Gaston B.M., Jarjour N.N., Wenzel S., Dunican E., Fahy J.V., Irimia D., Wagner D.D., Levy B.D. Neutrophil cytoplasts induce TH17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma // Sci. Immunol. 2018. Vol.3, Iss.26. Article number: eaao4747. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao4747>
6. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution // Allergol. Int. 2019. Vol.68, Iss.2. P.143–149. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>
7. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol.44, Iss.5. P.1319–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>
8. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // J. Asthma Allergy. 2018. Vol.11. P.267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>
9. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И., Корнеев А.В., Туренко В.Н., Каганова М.М., Брылина В.Е., Никонова А.А., Козлов И.Б., Кофиади И.А., Сергеев И.В., Маерле А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах // Иммунология. 2021. Т.42, №6. С.600–614. EDN: FGNUGE. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
10. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol.75, Iss.2. P.163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
11. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т.7, №4. С.10–22. EDN: VTODCZ.
12. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // Гены и Клетки. 2016. Т.11, №1. С.9–17. EDN: WCLIZL.
13. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma // J. Asthma Allergy. 2016. Vol.9. P.101–107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S104508>
14. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких // Медицинская иммунология. 2017. Т.19, №6. С.657–672. EDN: ZTSXDL. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-657-672>
15. Arora S., Dev K., Agarwal B., Das P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary

diseases // Immunobiology. 2018. Vol.223, Iss.4-5. P.383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>

16. Малышев И.Ю., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Вассерман Е.Н. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких // Пульмонология. 2011. Т.21, №3. С.101–107. EDN: NYFOCV. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-101-107>

17. Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Калиш С.В., Малышева Е.В., Ларионов Н.П., Малышев И.Ю. Изменение фенотипа и фенотипической пластичности альвеолярных макрофагов при заболеваниях легких, имеющих воспалительный компонент // Пульмонология. 2012. Т.22, №6. С.83–89. EDN: PYRHKB. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-83-89>

18. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation // J. Leukoc. Biol. 2005. Vol.78, Iss.5. P.1025–1042. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804442>

19. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний // Инфекция и иммунитет. 2017. Т.7, №4. С.327–340. EDN: YNSRGI. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-327-340>

20. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). URL: www.ginasthma.org

21. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN: 978-5-8044-1220-4. EDN: POBRZA.

22. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing // Eur. Respir. J. 2002. Vol.20, Iss.37. P.1–2. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102>

23. 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.

24. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J.J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription // J. Exp. Med. 2006. Vol.203, Iss.3. P.755–766. <https://doi.org/10.1084/jem.20052165>

25. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // Вестник Российской академии медицинских наук. 2010. №1. С.27–39. EDN: MBCLFX.

26. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах // Успехи биологической химии. 2013. №53. С.195–244. EDN: VAQSIL.

27. Fujisawa T., Mann-Jong Chang M., Velichko S., Thai P., Hung Li-Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF- κ B mediates IL-1 β - and IL-17A-induced MUC5B expression in airway epithelial cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011. Vol.45, Iss.2. P.246–252. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0313OC>

28. Chang Y., Al-Alwan L., Risse P.-A., Halayko A. J., Martin J.G., Bagloli C. J., Eidelman D.H., Hamid Q. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation // FASEB J. 2012. Vol.26, Iss.12. P.5152–5160. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208033>

29. Schwandner R., Yamaguchi K., Cao Z. Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (Traf)6 in interleukin 17 signal transduction // J. Exp. Med. 2000. Vol.191, Iss.7. P.1233–1240. <https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1233>

REFERENCES

1. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.M., Prikhodko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A. [Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness]. *Pul'monologiya* 2016; 26(6):701–707 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/086901892016266701707>

2. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5):1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>

3. Wisam A.R., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemie`re C., Hamid Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(5):1185–1187. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.024>

4. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and structural features, application as a therapeutic target. *Biochemistry (Moscow)* 2019; 84(Suppl.1):193–205. <https://doi.org/10.1134/S0006297919140116>

5. Krishnamoorthy N., Doua D.N., Brüggemann T. R., Ricklefs I., Duvall M.G., Abdunour R.E., Martinod K., Tavares L., Wang X., Cernadas M., Israel E., Mauger D.T., Bleecker E.R., Castro M., Erzurum S. C., Gaston B.M., Jarjour N.N., Wenzel S., Dunican E., Fahy J.V., Irimia D., Wagner D.D., Levy B.D. Neutrophil cytoplasts induce TH17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma. *Sci. Immunol.* 2018; 3(26):eaao4747.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao4747>

6. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019; 68(2):143–149. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>

7. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(5):1319–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>

8. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy* 2018; 11:267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>

9. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Yumashev K.V., Vishniakova L.I., Barvinskaia E.D., Kovchina V.I., Korneev A.V., Turenko V.N., Kaganova M.M., Brylina V.E., Nikonova A.A., Kozlov I.B., Kofi adi I.A., Sergeev I.V., Maerle A.V., Petukhova O.A., Kudlay D.A., Khaitov M.R. [Effect of local suppression of Stat3 gene expression in a mouse model of pulmonary neutrophilic inflammation]. *Immunologiya* 2021; 42 (6):600–614 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>

10. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(2):163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>

11. Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. [Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response]. *Journal Infectology* 2015; 7(4):10–22 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/vtodecz>

12. Sarbaeva N.N., Ponomareva J.V., Milyakova M.N. [Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials]. *Genes & Cells* 2016; 11(1):9–17 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/wclizl>

13. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma. *J. Asthma Allergy* 2016; 9:101–107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S104508>

14. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. [Characteristics and role of macrophages in pathogenesis of acute and chronic lung diseases]. *Medical Immunology (Russia)* 2017; 19(6):657–672 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-657-672>

15. Arora S., Dev K., Agarwal B., Das P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology* 2018; 223(4-5):383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>

16. Malyshev I.Yu., Lyamina S.V., Shimshelashvili S.L., Vasserman E.N. [Functions of alveolar macrophages and surfactant protein D in lung disease]. *Pulmonologiya* 2011; (3):101–107 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-101-107>

17. Lyamina S.V., Shimshelashvili S.L., Kalish S.V., Malysheva E.V., Larionov N.P., Malyshev I.Yu. [Changes in phenotype and phenotypic flexibility of alveolar macrophages in inflammatory pulmonary diseases]. *Pulmonologiya* 2012; (6):83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-83-89>

18. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78(5):1025–1042. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804442>

19. Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G. [Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases]. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2017; 7(4):327–340 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-327-340>

20. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Available at: www.ginasthma.org

21. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4.

22. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(37):1s–2s. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102>

23. 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). ISBN: 978-5-8044-1627-1.

24. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J.J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription. *J. Exp. Med.* 2006; 203(3):755–766. <https://doi.org/10.1084/jem.20052165>

25. Panasenko O.M., Sergienko V.I. [Halogenizing stress and its biomarkers]. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2010; (1):27–39 (in Russian). PMID: 20408436.

26. Panasenko O.M., Gorudko I.V., Sokolov A.V. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Biochemistry (Moscow)* 2013; 78:1466–1489. <https://doi.org/10.1134/S0006297913130075>

27. Fujisawa T., Mann-Jong Chang M., Velichko S., Thai P., Hung Li-Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF- κ B mediates IL-1 β - and IL-17A-induced MUC5B expression in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(2):246–252. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0313OC>

28. Chang Y., Al-Alwan L., Risse P.-A., Halayko A. J., Martin J.G., Baglole C. J., Eidelman D.H., Hamid Q. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation. *FASEB J.* 2012; 26(12): 5152–5160. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208033>

29. Schwandner R., Yamaguchi K., Cao Z. Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (Traf)6 in interleukin 17 signal transduction. *J. Exp. Med.* 2000; 191(7):1233–1240. <https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1233>

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

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

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:

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

Denis E. Naumov, 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

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 12.07.2023
Принята к печати 28.07.2023

Received July 12, 2023
Accepted July 28, 2023

УДК 616.248:577.125.33]612.111

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-18-24

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ ЭТАНОЛАМИНА ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИНТЕЗ ОКСИЛИПИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

И.С.Коваленко, Н.В.Бочарова, Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Поиск новых высокоэффективных способов лечения и контроля бронхиальной астмы (БА) – актуальная задача в патофизиологии и фармакологии. Перспективным веществом для регуляции системного хронического воспаления является N-ацил-этаноламин эйкозапентаеновой кислоты (ЕРЕА), проявляющий иммунорегуляторные свойства. **Цель.** В условиях *in vitro* изучить дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез и метаболизм оксипинов клетками крови у пациентов с БА. **Материалы и методы.** Объектом исследования явилась цельная кровь 5 больных БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения и 6 здоровых человек. Эксперимент *in vitro* проводили в стимулированной липополисахаридом (ЛПС) крови после инкубации в течение 30 минут. Затем вносили экспериментальное вещество N-ацил-этаноламин эйкозапентаеновой кислоты (NAE 20:5) в концентрациях 1,0, 5,0 и 10,0 μM и инкубировали при 37°C в течение 6 часов в режиме плавного перемешивания. Уровень оксипинов исследовали методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Экспериментальное воздействие N-ацилэтаноламинов эйкозапентаеновой кислоты имело следующие эффекты. Под действием этаноламина эйкозапентаеновой кислоты в концентрации 1 μM снизился уровень PGE2 на 51% ($p < 0,001$) и увеличилось количество 15-НЕРЕ на 32% ($p < 0,05$) в ЛПС-индуцированной плазме крови относительно значений до воздействия этаноламина. Также ЕРЕА в данной дозировке показал тенденцию к увеличению уровня 18-НЕРЕ. Воздействие ЕРЕА в дозе 5 μM способствовало значительному снижению уровней LTB4 на 34% ($p < 0,001$), PGE2 на 51% ($p < 0,001$), а также увеличению уровней 12-НЕРЕ на 33% ($p < 0,01$), 15-НЕРЕ на 36% ($p < 0,05$) и 18-НЕРЕ на 87% ($p < 0,01$). Под действием ЕРЕА в дозировке 10 μM было выявлено статистически значимое воздействие на весь спектр исследуемых оксипинов. Так, применение данной дозы этаноламина в ЛПС-индуцированной крови продемонстрировало снижение концентрации LTB4 на 37% ($p < 0,001$), LXA4 на 22% ($p < 0,05$), PGE2 на 50% ($p < 0,001$), и увеличение концентрации 5-НЕРЕ на 25% ($p < 0,05$), 12-НЕРЕ на 76% ($p < 0,001$), 15-НЕРЕ на 75% ($p < 0,001$), 18-НЕРЕ на 155% ($p < 0,001$) относительно значений до воздействия ЕРЕА. **Заключение.** Дальнейшее изучение NAE жирных кислот открывает новые перспективы в исследовании таргетных способов коррекции воспалительной реакции при БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, этаноламины жирных кислот, оксипины.

DOSE-DEPENDENT EFFECT OF ETHANOLAMINE OF EICOSAPENTAENOIC ACID ON THE SYNTHESIS OF OXYLIPINS BY BLOOD CELLS OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA *IN VITRO*

I.S.Kovalenko, N.V.Bocharova, T.P.Novgorodtseva, Yu.K.Denisenko

Контактная информация

Иван Сергеевич Коваленко, аспирант, лаборатория биомедицинских исследований, 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: dr.kovalenko.is@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Ivan S. Kovalenko, Postgraduate Student, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

Для цитирования:

Коваленко И.С., Бочарова Н.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез оксипинов клетками крови пациентов с бронхиальной астмой в условиях *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.18–24. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-18-24

For citation:

Kovalenko I.S., Bocharova N.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. Dose-dependent effect of ethanolamine of eicosapentaenoic acid on the synthesis of oxylipins by blood cells of patients with bronchial asthma *in vitro*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):18–24 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-18-24

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

SUMMARY. Introduction. The search for new highly effective methods for the treatment and control of bronchial asthma is an urgent task in pathophysiology and pharmacology. A promising substance for the regulation of systemic chronic inflammation is N-acylethanolamine (EPEA) of eicosapentaenoic acid, which exhibits immunoregulatory properties. **Aim.** To study the dose-dependent effect of eicosapentaenoic acid ethanolamine on the synthesis and metabolism of oxylipins by blood cells in patients with asthma under *in vitro* conditions. **Materials and methods.** The object of the study was the whole blood of 5 patients with controlled mild-to-moderate asthma and 6 healthy people. The *in vitro* experiment was carried out in lipopolysaccharide-stimulated blood after incubation for 30 minutes. Then the experimental substance N-acyl-ethanolamine of eicosapentaenoic acid (NAE 20:5) was added at concentrations of 1.0, 5.0 and 10.0 μM and incubated at 37°C for 6 hours in gentle mixing mode. The level of oxylipins was studied by enzyme immunoassay. **Results.** Experimental exposure to N-acylethanolamines of eicosapentaenoic acid had the following effects. Under the influence of ethanolamine of eicosapentaenoic acid at a concentration of 1 μM , the level of PGE2 decreased by 51% ($p < 0.001$) and the amount of 15-HEPE increased by 32% ($p < 0.05$) in lipopolysaccharide-induced blood plasma relative to the values before exposure to ethanolamine. Also EPEA at this dosage showed a tendency to increase the level of 18-HEPE. Exposure to EPEA at 5 μM resulted in a significant decrease in LTB4 levels by 34% ($p < 0.001$), PGE2 levels by 51% ($p < 0.001$), as well as an increase in 12-HEPE levels by 33% ($p < 0.01$), 15-HEPE by 36% ($p < 0.05$) and 18-HEPE by 87% ($p < 0.01$). Under the influence of EPEA at a dosage of 10 μM , a statistically significant effect on the entire spectrum of the studied oxylipins was revealed. Thus, the use of this dose of ethanolamide in LPS-induced blood showed a decrease in the concentration of LTB4 by 37% ($p < 0.001$), LXA4 by 22% ($p < 0.05$), PGE2 by 50% ($p < 0.001$) and an increase in 5-HEPE concentration by 25% ($p < 0.05$), 12-HEPE by 76% ($p < 0.001$), 15-HEPE by 75% ($p < 0.001$), 18-HEPE by 155% ($p < 0.001$) relative to pre-EPEA values. **Conclusion.** Further study of NAE fatty acids opens up new perspectives in the study of targeted methods for correcting the inflammatory response in bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, inflammation, fatty acid ethanolamines, oxylipins.

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием органов дыхания, характеризуется гетерогенностью, различными клиническими проявлениями и многообразной патофизиологией. У многих больных нарушен контроль над заболеванием, что усложняет терапию и приводит к более тяжелому течению астмы, инвалидизации и смерти [1]. Исходя из вышеперечисленного имеется потребность в исследовании, разработке и внедрении новых способов терапии и контроля над БА.

Важным патогенетическим механизмом БА, приводящим к нарушению контроля и развитию обострений, является системное хроническое воспаление. В развитии хронического воспаления при БА большую роль играют провоспалительные оксипины, такие как лейкотриены, простагландины, тромбоксаны. Оксипины – биологически активные молекулы, образующиеся из полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Различные оксипины обладают как противовоспалительными, так и провоспалительными свойствами. Исходя из этого оксипины являются важным звеном в механизме хронического системного воспаления [2].

Одними из наиболее изученных медиаторов, участвующих в патогенезе БА, являются образующиеся из арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному пути лейкотриены, обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами. Лейкотриены производятся эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами и миелоидными дендритными клетками. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов в рандомизированных клинических исследованиях на больных БА свидетель-

ствует об уменьшении симптомов заболевания и улучшении легочной функции, уменьшении частоты обострений, усилении контроля над заболеванием у взрослых и детей с астмой различной степени тяжести. Эти данные позволяют предположить важность изучения роли других оксипинов в патогенезе БА, и возможности влияния на их синтез для более эффективной терапии пациентов [3].

Именно поэтому новые методы терапии больных БА должны быть направлены на иммунорегуляцию и снижение хронического воспаления, в том числе через регуляцию синтеза и активности провоспалительных оксипинов.

В последние годы научное сообщество заинтересовано в исследовании противовоспалительных свойств N-ацил этаноламинов жирных кислот (NAE от англ. N-acyl ethanolamine). NAE жирных кислот представляют собой производные этаноламина, в которых один из водородов аминной группы замещен ацильной группой различной длины и степени насыщенности. В многочисленных исследованиях NAE жирных кислот показали свои противовоспалительные свойства при различных заболеваниях воспалительного характера [4–7].

Перспективным веществом, способным регулировать системную хроническую воспалительную реакцию, является N ацил-этаноламин эйкозапентаеновой кислоты (EPEA от англ. Eicosapentaenoyl ethanolamide). По данным исследований отмечены его противовоспалительные свойства при различных заболеваниях, но механизм действия при БА остается малоизученным [7, 8].

Цель исследования – в условиях *in vitro* изучить дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез и метаболизм оксипиринов клетками крови у пациентов с БА.

Материалы и методы исследования

Для эксперимента *in vitro* использовалась цельная кровь 5 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения, и 6 здоровых человек. Всеми добровольцами было подписано информированное добровольное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Заболевание диагностировалось на основании данных анамнеза, объективного осмотра, физикальных, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Цельную кровь в соотношении 1:5 разбавляли культуральной средой RPMI 1640 (Среда RPMI 1640, без глутамин, с феноловым красным, без ХЕПЕС, Thermo Fisher Scientific, США). Для стимуляции иммунного ответа в концентрации 10 мкг/мл в биоматериал добавляли липополисахарид (LPS – от англ. Lipopolysaccharide) (LPS серотип 0111:B4, Sigma-Aldrich) и инкубировали в термостате при 37°C в течение 30 минут в режиме плавного перемешивания. Затем вносили экспериментальное вещество N-ацил-этанолламин эйкозапентаеновой кислоты (NAE 20:5) в концентрациях 1,0, 5,0 и 10,0 мМ и инкубировали при 37°C в течение 6 часов в режиме плавного перемешивания. N-ацил-этанолламин предоставлен лабораторией фармакологии ФГБНУ «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» ДВО РАН. Для контроля действия этаноламина инкубировались образцы крови по такому же протоколу без нагрузки веществами. После инкубации биоматериал центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали и замораживали при -80°C для хранения и последующего использования.

Супернатант отбирали и замораживали при -80°C для хранения и последующего использования.

В плазме методом иммуноферментного анализа исследовали уровень данных оксипиринов: 12-гидроксиэйкозапентаеновая кислота (12-HEPE от англ. Hydroxyeicosapentaenoic acid), 5-гидроксиэйкозапентаеновая кислота (5-HEPE), 15-гидроксиэйкозапентаеновая кислота (15-HEPE), 18-гидроксиэйкозапентаеновая кислота (18-HEPE), простагландин E2 (PGE2 от англ. Prostaglandin E2), липоксин A4 (LXA4 от англ. Lipoxin A4), лейкотриен B4 (LTB4 – от англ. Leukotriene B4) (наборы BlueGene, КНР). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в программе Statistica 6.1. Количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Множественное сравнение между группами проведено с использованием критерия Краскела-Уоллиса. В качестве пост-хок теста использован тест Данна.

Результаты исследования

Для установления особенностей оксипиринового статуса у больных БА проведено исследование содержания про- и противовоспалительных эйкозаноидов в сравнении с группой здоровых лиц. Обнаружено, что у больных БА наблюдается повышение уровня провоспалительного медиатора LTB4 на 28% ($p < 0,01$) относительно здоровых лиц (рис. 1). При этом отмечено значительное снижение противовоспалительных оксипиринов 5-HEPE на 30% ($p < 0,01$), 12-HEPE на 35% ($p < 0,05$), 15-HEPE на 63% ($p < 0,001$), 18-HEPE на 42% ($p < 0,001$) относительно значений, установленных в группе здоровых лиц. Также была отмечена тенденция к повышению LXA4 на 14%. Данные результаты могут свидетельствовать о наличии у больных БА хронического системного воспаления, а также об истощении пула проразрешающих медиаторов, что не позволяет уменьшить или контролировать системную воспалительную реакцию.

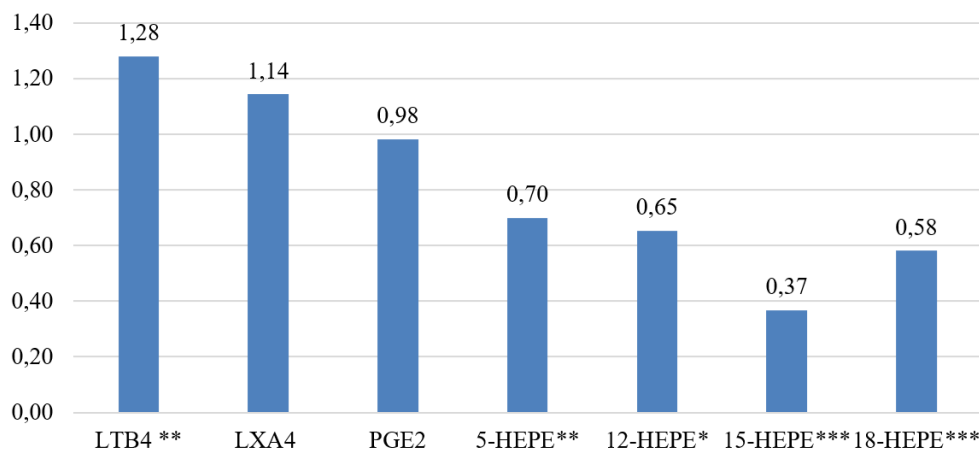


Рис. 1. Относительные изменения уровней оксипиринов у больных БА относительно здоровых лиц (уровни оксипиринов здоровых лиц приняты за единицу). Статистическая значимость: * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$).

Для исследования влияния *in vitro* N-ацилэтанолламинов п-3 ПНЖК использовалась стимулированная липополисахаридом кровь больных БА. Действие LPS на клетки экспериментальной крови пациентов вызвало увеличение уровня LTB4 на 34% ($p < 0,001$), PGE2 на 109% ($p < 0,001$) и снижение противовоспалительного эйкозаноида 5-HEPE на 17% ($p < 0,05$) относительно

значений до стимуляции LPS (рис. 2). После оценки данных результатов можно сделать вывод, что воздействие LPS на кровь больных БА вызвало индукцию синтеза провоспалительных медиаторов (LTB4, LXA4, PGE2) и снижение содержания противовоспалительного медиатора (5-HEPE).

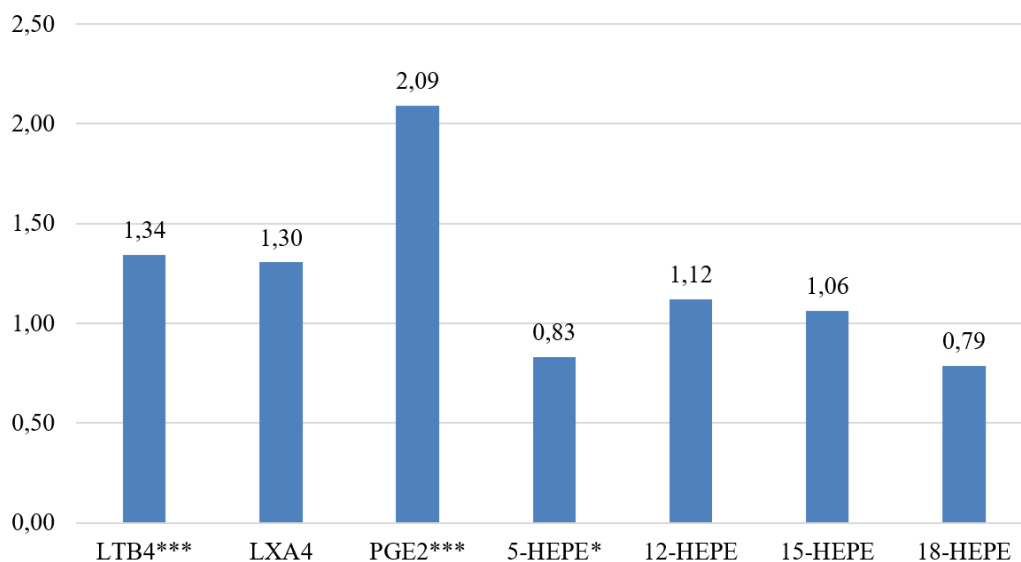


Рис. 2. Относительное изменение содержания оксипинов под воздействием ЛПС-стимуляции. Значения оксипинов плазмы крови до ЛПС-стимуляции приняты за единицу. Статистическая значимость: * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$).

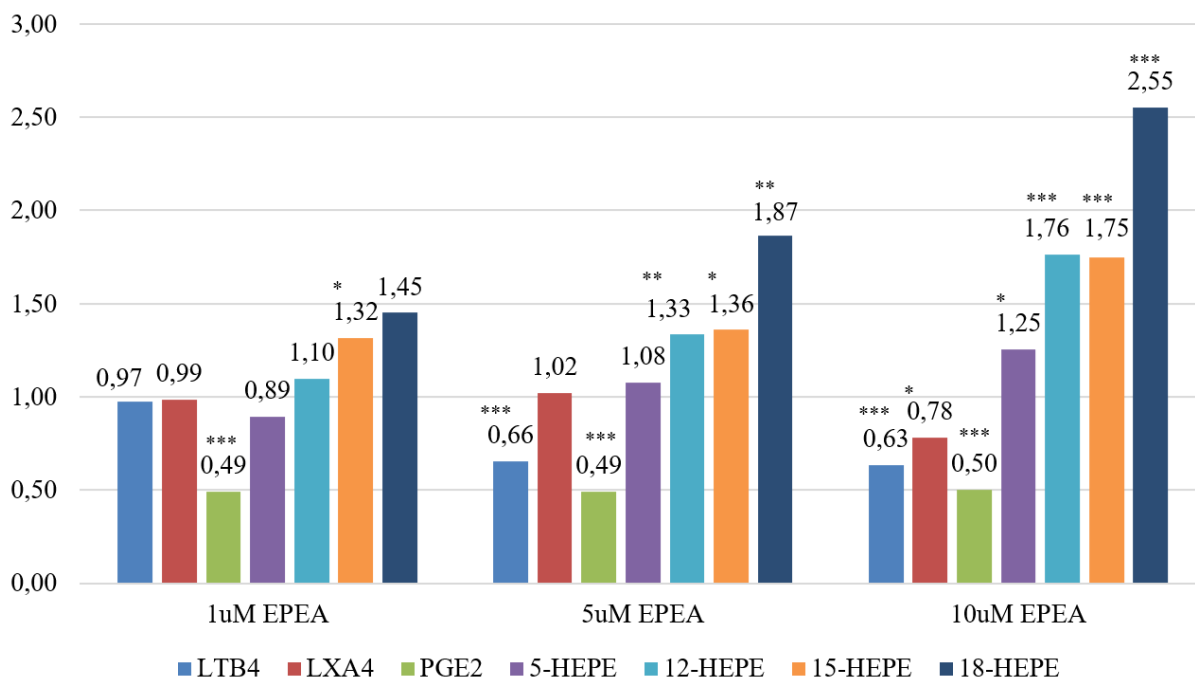


Рис. 3. Изменения уровней оксипинов под воздействием EPEA в ЛПС-индуцированной крови больных БА. Значения оксипинов в ЛПС-стимулированной плазме крови приняты за единицу. Статистическая значимость: * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$).

Экспериментальное воздействие N-ацилэтанолamina n-3 ПНЖК имело следующие эффекты. Под действием этаноламина эйкозапентаеновой кислоты в концентрации 1 μM снизился уровень PGE2 на 51% ($p < 0,001$) и увеличилось количество 15-НЕРЕ на 32% ($p < 0,05$) в LPS-индуцированной плазме крови относительно значений до воздействия этаноламина (рис. 3). Также EPEA в данной дозировке показал тенденцию к увеличению уровня 18-НЕРЕ. Воздействие EPEA в дозе 5 μM способствовало значительному снижению уровней LTB4 на 34% ($p < 0,001$), PGE2 на 51% ($p < 0,001$), а также увеличению уровней 12-НЕРЕ на 33% ($p < 0,01$), 15-НЕРЕ на 36% ($p < 0,05$) и 18-НЕРЕ на 87% ($p < 0,01$). Под действием EPEA в дозировке 10 μM было выявлено статистически значимое воздействие на весь спектр исследуемых оксипинов. Так, применение данной дозы этаноламина эйкозапентаеновой кислоты в LPS-индуцированной крови продемонстрировало снижение концентрации: LTB4 на 37% ($p < 0,001$); LXA4 на 22% ($p < 0,05$); PGE2 на 50% ($p < 0,001$); и увеличение концентрации 5-НЕРЕ на 25% ($p < 0,05$); 12-НЕРЕ на 76% ($p < 0,001$); 15-НЕРЕ на 75% ($p < 0,001$); 18-НЕРЕ на 155% ($p < 0,001$) относительно значений до воздействия EPEA.

Таким образом, в эксперименте *in vitro* на LPS-индуцированных клетках крови пациентов с БА выявлен противовоспалительный дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты, проявляющийся при воздействии EPEA во всех концентрациях. В максимальной степени этот эффект наблюдался при воздействии исследуемого вещества в дозе 10 μM . Данное вещество способно ингибировать синтез провоспалительных и стимулировать синтез противовоспалительных оксипинов.

Обсуждение результатов исследования

На данный момент общеизвестно, что системное хроническое воспаление у больных БА приводит к утяжелению заболевания, а также к потере контроля над ним. В настоящий момент актуальной проблемой является поиск новых способов контроля над иммунной системой у больных БА [9]. Одним из таких регуляторов могут выступать N-ацилэтаноламины жирных кислот, которые широко представлены в природе и

выполняют множество функций – от регуляции поведения до контроля иммунных процессов [10]. В нашей работе было исследовано действие одного из представителей семейства NAE жирных кислот – этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на активность липидных медиаторов воспалительного процесса в условиях БА.

Результаты исследования показали, что EPEA оказывает противовоспалительный дозозависимый эффект, проявляющийся при воздействии EPEA во всех концентрациях. В максимальной степени этот эффект наблюдался при воздействии исследуемого вещества в дозе 10 μM . Под действием EPEA в дозировке 10 μM было выявлено статистически значимое воздействие на весь спектр исследуемых оксипинов. Так, применение данной дозы этаноламина эйкозапентаеновой кислоты в LPS-индуцированной крови продемонстрировало снижение концентрации LTB4, LXA4 и PGE2, и увеличение концентрации 5-НЕРЕ, 12-НЕРЕ, 15-НЕРЕ и 18-НЕРЕ относительно значений до воздействия EPEA.

Все полученные в ходе эксперимента данные демонстрируют, что NAE жирных кислот являются эффективными агентами регуляции хронического системного воспаления при заболеваниях органов дыхания. Они обладают противовоспалительными свойствами и являются перспективными веществами для терапии системного хронического воспаления. Мы считаем, что полученные результаты исследования открывают новые способы воздействия на иммунные процессы при БА. Необходимы дальнейшие исследования для определения клеточно-молекулярного механизма действия этаноламина эйкозапентаеновой кислоты у больных БА.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: <https://ginasthma.org>
2. Misheva M., Johnson J., McCullagh J. Role of Oxylipins in the Inflammatory-Related Diseases NAFLD, Obesity, and Type 2 Diabetes // *Metabolites*. 2022. Vol.12, Iss.12. Article number: 1238. <https://doi.org/10.3390/metabo12121238>
3. Trinh H.K.T., Lee S.H., Cao T.B.T., Park H.S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019. Vol.13, Iss.12. P.1169–1178. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1670640>
4. Saturnino C., Popolo A., Ramunno A., Adesso S., Pecoraro M., Plutino M.R., Rizzato S., Albinati A., Marzocco S., Sala M., Iacopetta D., Sinicropi M.S. Anti-Inflammatory, Antioxidant and Crystallographic Studies of N-Palmitoyl-ethanol Amine (PEA) Derivatives // *Molecules*. 2017. Vol.22, Iss.4. Article number: 616. <https://doi.org/10.3390/molecules22040616>
5. Liang L., Takamiya R., Miki Y., Heike K., Taketomi Y., Sugimoto N., Yamaguchi M., Shitara H., Nishito Y., Ko-

bayashi T., Hirabayashi T., Murakami M. Group IVE cytosolic phospholipase A2 limits psoriatic inflammation by mobilizing the anti-inflammatory lipid N-acyl ethanolamine // *FASEB J.* 2022. Vol.36, Iss.5. Article number: e22301. <https://doi.org/10.1096/fj.202101958R>

6. Balvers M.G., Verhoeckx K.C., Plastina P., Wortelboer H.M., Meijerink J., Witkamp R.F. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol.1801, Iss.10. P.1107–1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2010.06.006>

7. McDougale D.R., Watson J.E., Abdeen A.A., Adili R., Caputo M.P., Krapf J.E., Johnson R.W., Kilian K.A., Holinstat M., Das A. Anti-inflammatory ω -3 endocannabinoid epoxides // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2017. Vol.114, Iss.30. E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>

8. Carnevale L.N., Das A. Novel Anti-inflammatory and Vasodilatory ω -3 Endocannabinoid Epoxide Regioisomers // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol.1161. P.219–232. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21735-8_17

9. Кытjikова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т.15, №4. С.9–14. EDN: ZAQBJ. <https://doi.org/10.14341/omet9578>

10. Patel D., Witt S.N. Ethanolamine and Phosphatidylethanolamine: Partners in Health and Disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol.2017. Article number: 4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org>

2. Misheva M., Johnson J., McCullagh J. Role of Oxylipins in the Inflammatory-Related Diseases NAFLD, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Metabolites* 2022; 12(12):1238. <https://doi.org/10.3390/metabo12121238>

3. Trinh H.K.T., Lee S.H., Cao T.B.T., Park H.S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13(12):1169–1178. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1670640>

4. Saturnino C., Popolo A., Ramunno A., Adesso S., Pecoraro M., Plutino M.R., Rizzato S., Albinati A., Marzocco S., Sala M., Iacopetta D., Sinicropi M.S. Anti-Inflammatory, Antioxidant and Crystallographic Studies of N-Palmitoyl-ethanol Amine (PEA) Derivatives. *Molecules* 2017; 22(4):616. <https://doi.org/10.3390/molecules22040616>

5. Liang L., Takamiya R., Miki Y., Heike K., Taketomi Y., Sugimoto N., Yamaguchi M., Shitara H., Nishito Y., Kobayashi T., Hirabayashi T., Murakami M. Group IVE cytosolic phospholipase A2 limits psoriatic inflammation by mobilizing the anti-inflammatory lipid N-acyl ethanolamine. *FASEB J.* 2022; 36(5):e22301. <https://doi.org/10.1096/fj.202101958R>

6. Balvers M.G., Verhoeckx K.C., Plastina P., Wortelboer H.M., Meijerink J., Witkamp R.F. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1801(10):1107–1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2010.06.006>

7. McDougale D.R., Watson J.E., Abdeen A.A., Adili R., Caputo M.P., Krapf J.E., Johnson R.W., Kilian K.A., Holinstat M., Das A. Anti-inflammatory ω -3 endocannabinoid epoxides Anti-inflammatory ω -3 endocannabinoid epoxides. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2017; 114(30):E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>

8. Carnevale L.N., Das A. Novel Anti-inflammatory and Vasodilatory ω -3 Endocannabinoid Epoxide Regioisomers. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1161:219–232. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21735-8_17

9. Кытjikова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. [Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity]. *Obesity and metabolism* 2018; 15(4):9–14 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet9578>

10. Patel D., Witt S.N. Ethanolamine and Phosphatidylethanolamine: Partners in Health and Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017:4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>

Информация об авторах:

Иван Сергеевич Коваленко, аспирант, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

Наталья Владимировна Бочарова, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: natellav@inbox.ru

Author information:

Ivan S. Kovalenko, Postgraduate Student, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

Natalia V. Bocharova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: natellav@inbox.ru

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: nauka@niivl.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Tatiana P. Novgorodtseva, PhD, DSc (Biol.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: nauka@niivl.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: karaman@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Yulia K. Denisenko, PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: karaman@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

*Поступила 15.08.2023
Принята к печати 31.08.2023*

*Received August 15, 2023
Accepted August 31, 2023*

УДК 577.352.53:576.311.347.3:616-002-008.953-092:616.24-036.12-02

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-25-35

СОСТОЯНИЕ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.Ю.Сугайло, Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, О.О.Котова, Я.Г.Горчакова, Е.Г.Шелудько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Поддерживая оптимальный трансмембранный электрохимический градиент ($\Delta\psi_m$), не допускающий избыточного образования активных форм кислорода (АФК), митохондрии обеспечивают энергетический гомеостаз клетки. Однако в условиях патологии нормальная работа митохондрий нарушается, что может приводить к дефициту АТФ и/или повышенной продукции АФК. **Цель.** Изучить показатели $\Delta\psi_m$ и их взаимосвязь с экспрессией каналов TRP в лейкоцитах периферической крови у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В исследование было включено 23 больных ХОБЛ различной степени тяжести, 8 курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции и 9 здоровых, никогда не куривших добровольцев. Всем испытуемым проведена спирометрия для оценки вентиляционной функции легких. Уровень $\Delta\psi_m$ определяли, окрашивая клетки этиловым эфиром тетраметилродамина (TMRE) и измеряя флуоресцентный сигнал с помощью проточной цитометрии, в базальных условиях и на фоне провоспалительной стимуляции с форбол-12-мириостат-13-ацетатом (РМА). **Результаты.** Мы обнаружили, что больные ХОБЛ характеризуются значимым увеличением базального $\Delta\psi_m$ моноцитов (161,8 [153,8; 206,8] против 129,3 [75,5; 161,8], $p=0,03$) и лимфоцитов (209,7 [184,7; 257,8] против 122,5 [67,9; 164,3], $p=0,003$) по сравнению с лицами контрольной группы. Стимуляция клеток РМА приводила к разнонаправленным изменениям $\Delta\psi_m$, при этом его увеличенный уровень при ХОБЛ сохранялся. В моноцитах больных ХОБЛ чаще отмечалось снижение $\Delta\psi_m$ в ответ на стимуляцию РМА (75%), тогда как у большинства (53,9%) лиц контрольной группы $\Delta\psi_m$, напротив, возрастал ($p=0,08$). Кроме того, среди больных ХОБЛ возрастание $\Delta\psi_m$ в моноцитах сопровождалось повышенной экспрессией TRPV4, а в группе контроля у лиц с положительной динамикой $\Delta\psi_m$ экспрессия TRPV4 была, наоборот, снижена. **Заключение.** Повышенный уровень $\Delta\psi_m$ в мононуклеарах больных ХОБЛ согласуется с обнаруженным ранее увеличением продукции АФК, однако не поддерживает предположение о наличии энергетического дефицита в клетках. Выявленные различия во взаимосвязи экспрессии TRPV4 с динамикой $\Delta\psi_m$ могут свидетельствовать о наличии патологических особенностей сигналинга каналов TRP у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: дисфункция митохондрий, TRP каналы, ХОБЛ, курение, лейкоциты.

THE STATE OF MITOCHONDRIAL MEMBRANE POTENTIAL IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.Yu.Sugaylo, D.A.Gassan, D.E.Naumov, O.O.Kotova, Y.G.Gorchakova, E.G.Sheludko

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

SUMMARY. Introduction. Mitochondria provide energy homeostasis of the cell by maintaining an optimal trans-

Контактная информация

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, 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: ivanka_888@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), 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: ivanka_888@mail.ru

Для цитирования:

Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Состояние мембранного потенциала митохондрий в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 89. С. 25–35. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-25-35

For citation:

Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Naumov D.E., Kotova O.O., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. The state of mitochondrial membrane potential in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):25–35 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-25-35

membrane electrochemical gradient ($\Delta\Psi_m$), which does not allow excessive formation of reactive oxygen species (ROS). However, under conditions of pathology, the normal functioning of mitochondria is disrupted, which can lead to ATP deficiency and/or increased production of ROS. **Aim.** The aim of this study was to investigate the $\Delta\Psi_m$ parameters and their relationship with the expression of TRP channels in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** The study included 23 patients with COPD of varying severity, 8 smokers without signs of bronchial obstruction and 9 healthy volunteers who had never smoked. All subjects underwent spirometry to assess the lung function. $\Delta\Psi_m$ was determined by staining the cells with tetramethylrhodamine ethyl ester (TMRE) and measuring the fluorescent signal by flow cytometry, under basal conditions and pro-inflammatory stimulation with phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA). **Results.** We found that COPD patients were characterized by a significant increase in basal $\Delta\Psi_m$ of monocytes (161.8 [153.8; 206.8] vs. 129.3 [75.5; 161.8], $p=0.03$) and lymphocytes (209.7 [184.7; 257.8] vs. 122.5 [67.9; 164.3], $p=0.003$) as compared with the control group. Stimulation of cells with PMA led to multidirectional changes in $\Delta\Psi_m$, while its increased level was still preserved in COPD. In monocytes of COPD patients, a decrease in $\Delta\Psi_m$ in response to PMA stimulation was prevalent (75%), while in the majority (53.9%) of individuals in the control group $\Delta\Psi_m$, on the contrary, increased ($p=0.08$). In addition, among COPD patients, an increase in $\Delta\Psi_m$ in monocytes was accompanied by an enhanced expression of TRPV4, while in the control group, among individuals with positive dynamics of $\Delta\Psi_m$, TRPV4 expression was, on the contrary, reduced. **Conclusion.** The increased level of $\Delta\Psi_m$ in the mononuclears of COPD patients is consistent with previously detected enhanced ROS production, but does not support the assumption about energy deficit in the cells. The revealed differences in the relationship between TRPV4 expression and $\Delta\Psi_m$ dynamics may indicate the presence of pathological features in TRP signaling in COPD patients.

Keywords: mitochondrial dysfunction, TRP channels, COPD, smoking, leukocytes.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, занимающее лидирующие позиции среди причин смертности и экономических потерь. Так, пятилетний уровень смертности от ХОБЛ среди мужчин и женщин составляет в среднем 29,9 и 19,1%, соответственно [1]. Ожидается, что к 2050 году распространенность ХОБЛ возрастет на 36% и достигнет 645,6 млн человек [2]. При этом суммарные мировые экономические потери от заболевания за аналогичный период обойдутся в 4,326 (3,327-5,516) трлн долларов США [3].

Известно, что в патогенезе ХОБЛ, как и при других хронических заболеваниях респираторного тракта, большое значение играет окислительный стресс, что проявляется повышенным образованием активных форм кислорода (АФК). Действительно, ранее мы обнаружили более высокие внутриклеточные уровни АФК в лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ по сравнению с лицами, не имевшими признаков бронхиальной обструкции. Курение как таковое также способствовало развитию окислительного стресса, что отражалось в повышенном уровне АФК у курильщиков по сравнению с некурящими участниками исследования [4]. Учитывая, что основным источником АФК в клетке являются митохондрии, интерес исследователей вызывает изучение функционального состояния данных органелл в условиях патологии.

Установлено, что, являясь энергетическими станциями клетки, митохондрии потребляют до 90% поступающего кислорода. Окисление субстратов (жиров или углеводов) генерирует восстановительные эквиваленты (NADH и FADH₂), которые окисляясь, отдают электроны в митохондриальную транспортную цепь, состоящую из четырех типов белковых комплексов, закрепленных на внутренней мембране: NADH-коэнзим Q редуктазы (I), сукцинат дегидрогеназы (II), коэнзим

Q-цитохром С редуктазы (III) и цитохром С оксидазы (IV). Перемещение электронов в комплексах I, III и IV напрямую ассоциировано с перекачкой протонов из митохондриального матрикса в пространство между наружной и внутренней мембраной. Избыток протонов в межмембранном пространстве дает положительный заряд по сравнению с матриксом, который становится заряжен отрицательно, за счет чего создается электрохимический протонный градиент или мембранный потенциал митохондрии ($\Delta\Psi_m$), в норме приблизительно равный 180 мВ. В комплексе V, представленном F₁F₀ АТФ-синтазой, протоны переходят обратно из межмембранного пространства в митохондриальный матрикс, и их энергия используется для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) – основного энергетического субстрата для всех клеточных ферментов. В свою очередь, электроны могут случайным образом покидать транспортную цепь на различных участках, перемещаясь в матрикс, и там, реагируя с молекулами кислорода, формировать супероксид анионы, которые являются короткоживущими первичными АФК [5, 6]. С одной стороны, более высокий $\Delta\Psi_m$ теоретически сопряжен с увеличенной способностью производить АТФ, с другой – при высоких значениях $\Delta\Psi_m$ также начинает существенно возрастать продукция АФК. Низкий $\Delta\Psi_m$ также вреден для клетки, поскольку при этом производство АТФ и кислородных радикалов недостаточно для поддержания биологических процессов на должном уровне. Таким образом, оптимальным режимом работы митохондрий можно считать тот, при котором продукция АТФ не страдает, а образование АФК остается на достаточно низком уровне [7].

Имеющиеся в литературе данные указывают на типичное формирование дисфункции митохондрий при различных патологических состояниях организма, при этом под дисфункцией понимается нарушение нор-

мального хода любых процессов, связанных с работой митохондрий на разных этапах. Примечательно, что митохондрии не только являются основными источниками АФК, но и могут служить мишенями для оксидативного повреждения, возникающего за счет разрывов и модификаций митохондриальной ДНК, нарушения нормальной работы белков, обеспечивающих перенос электронов в транспортной цепи и гомеостаз кальция, а также сопутствующего возрастания проницаемости внутренней мембраны с невозможностью эффективно поддерживать протонный градиент [8].

В качестве вспомогательных регуляторов функции митохондрий могут рассматриваться каналы с транзитным рецепторным потенциалом (TRP). Данные каналы экспрессируются как внеклеточно, на плазматической мембране, так и внутриклеточно, на различных органеллах. В том числе, TRP были обнаружены на митохондриях, где данные каналы вовлечены в регуляцию гомеостаза кальция. Ряд TRP каналов привлекает внимание как сенсоры редокс-статуса и может опосредовать некоторые эффекты оксидативного стресса на митохондрии по принципу обратной связи. Например, установлено, что такие каналы как TRPV1, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM2 и TRPC5, TRPM8 являются чувствительными к АФК и/или азота [9]. Экспериментальные данные указывают на то, что некоторые TRP каналы способны опосредовать митохондриальную дисфункцию, в том числе, активируясь локально продуцируемыми АФК. Так, обнаружено, что стимуляция TRPM8 приводит к росту продукции кислородных радикалов в митохондриях при одновременном снижении $\Delta\psi_m$ [10]. С. Tian et al. также установили, что TRPA1 опосредует продукцию АФК в митохондриях и снижение $\Delta\psi_m$ в макрофагах, дифференцированных из клеточной линии THP-1, под действием лизофосфатидилхолина [11]. Аналогичные эффекты обнаружены для TRPV1: в митохондриях его активация сопряжена с нарастанием уровня ионов кальция и деполяризацией внутренней мембраны, но увеличением митохондриальной продукции АФК [12]. В отношении функциональной роли канала TRPV4 на митохондриях Т-клеток были получены менее однозначные результаты. Активация Т-клеток сопровождалась накоплением кальция в митохондриях, что частично предотвращалось блокированием TRPV4, что указывает на вклад данного канала в происходящие изменения. В то же время, в покоящихся Т-клетках TRPV4 оказывал влияние на $\Delta\psi_m$, при этом активация канала вызывала снижение поляризации внутренней мембраны и продукции АТФ. В активированных же клетках TRPV4 вызывал увеличение синтеза АТФ, но не влиял на $\Delta\psi_m$ [13].

Целью настоящей работы было исследовать особенности мембранного потенциала митохондрий во взаимосвязи с экспрессией каналов TRPV1, TRPV4, TRPM8 и TRPA1 в лейкоцитах периферической крови у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили 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 МЗ РФ от 01.04.2016. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

В исследование было включено 23 больных ХОБЛ различной степени тяжести (60,8±1,64 лет), 8 курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции (56,0±3,55 лет) и 9 здоровых, никогда не куривших добровольцев (50,7±3,18 лет). Больные ХОБЛ были значительно старше, чем некурящие лица контрольной группы (p=0,006). Все обследованные были лицами мужского пола. Большинство (65,2%) больных ХОБЛ имели III стадию заболевания согласно GOLD, в меньшей степени были представлены больные с I-II (26%) и IV стадией (8,8%). Индекс курения в группе больных ХОБЛ составил 40,0 (30,0; 60,0) пачка-лет, в группе здоровых курильщиков – 31,5 (23,5; 35,0) пачка-лет (p=0,07).

С целью оценки степени бронхиальной обструкции всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) на фоне действия бронхолитика.

Периферическую венозную кровь отбирали в пробирку, содержащую ЭДТА, эритроциты лизировали 15 минут с буфером BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США) и однократно отмывали фосфатно-солевым буфером для получения суспензии лейкоцитов. Осадок лейкоцитов ресуспендировали в растворе солей Хэнкса (HBSS) без фенолового красного, содержащем 100 нМ этилового эфира тетраметилродамина (TMRE, ООО «Люмипроб РУС», Россия). TMRE – положительно заряженный липофильный флуоресцентный краситель, который, проникая в клетку, накапливается в отрицательно заряженном матриксе митохондрий. Таким образом, концентрация красителя в митохондриях и уровень измеряемого сигнала прямо пропорциональны величине $\Delta\psi_m$. К дополнительной аликвоте клеток добавляли форбол-12-миристат-13-ацетат (PMA) до конечной концентрации 0,1 нг/мл с целью оценки анализируемых параметров на фоне провоспалительной активации. Клетки инкубировали в термостате при 37°C 30 мин., после чего анализировали на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Популяции моноцитов, лимфоцитов и гранулоцитов гейтировали на графиках FSC и SSC. Величину сигнала измеряли на канале PE. Результат выражали в

виде нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI). Дополнительно рассчитывали производные величины – абсолютное и относительное (выраженное в процентах от исходного уровня) изменение в уровне сигнала на фоне стимуляции РМА.

Уровень экспрессии TRP каналов определяли с помощью непрямой проточной цитометрии. Лейкоциты фиксировали и пермеабелизовали в буфере, содержащем 3% параформальдегида и 0,5% сапонина в течение 30 мин. при 4°C, инкубировали с первичными кроличьими поликлональными антителами к TRPA1, TRPM8, TRPV1, TRPV4 (Alomone Labs, Израиль) или изотопическими антителами в эквивалентной концентрации, а затем с вторичными антителами к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 647 (Abcam, Великобритания). Величину экспрессии белков TRP определяли по сравнению с соответствующим изотипическим контролем на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson, США) и выражали в виде процента положительно окрашенных клеток или нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в формате $M \pm m$ – среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего, либо $Me (Q_1; Q_3)$

– медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни или критерия Вилкоксона (для зависимых выборок). Наличие и силу корреляций оценивали с помощью рангового корреляционного коэффициента r Спирмена. Ассоциации для качественных переменных определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

ХОБЛ была ассоциирована с более высокими величинами $\Delta\Psi_m$ в моноцитах и лимфоцитах по сравнению с клетками лиц, не имевших бронхиальной обструкции, как до, так и после стимуляции РМА, причем различия в $\Delta\Psi_m$ лимфоцитов были наиболее значимыми. При этом уровни $\Delta\Psi_m$ в гранулоцитах значимо не отличались (табл. 1). Обращает на себя внимание, что в то время как в контрольной группе исходный $\Delta\Psi_m$ в гранулоцитах был выше, чем в моноцитах и лимфоцитах, среди больных ХОБЛ гранулоциты отличались наиболее низкими значениями $\Delta\Psi_m$. Также, гранулоциты как больных лиц, так и группы контроля, реагировали на стимуляцию РМА заметным снижением $\Delta\Psi_m$.

Таблица 1

Показатели мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$) в лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и лиц контрольной группы в базальных условиях и на фоне стимуляции РМА

Показатель (nMFI)	Больные ХОБЛ (n=23)	Лица без бронхиальной обструкции (n=17)	Значимость различий (p)
$\Delta\Psi_m$, моноциты	161,8 (153,8; 206,8)	129,3 (75,5; 161,8)	0,03
$\Delta\Psi_m$ + РМА, моноциты	172,6 (151,3; 190,1)	107,2 (64,7; 160,6)	0,04
	$p_s=0,03$	$p_s=0,87$	
$\Delta\Psi_m$, лимфоциты	209,7 (184,7; 257,8)	122,5 (67,9; 164,3)	0,003
$\Delta\Psi_m$ + РМА, лимфоциты	204,3 (176,4; 234,8)	105,4 (75,6; 152,3)	0,008
	$p_s=0,09$	$p_s=0,68$	
$\Delta\Psi_m$, гранулоциты	132,5 (71,7; 234,5)	194,0 (90,4; 232,4)	0,73
$\Delta\Psi_m$ + РМА, гранулоциты	81,8 (50,3; 181,6)	123,6 (67,8; 195,6)	0,37
	$p_s=0,005$	$p_s=0,04$	

Примечание. Здесь и в таблице 2: p_s – значимость различий $\Delta\Psi_m$ в стимулированных и нестимулированных клетках.

При том, что статистически значимые различия между $\Delta\Psi_m$ лейкоцитов куривших и не куривших лиц без бронхиальной обструкции отсутствовали, можно заметить, что медианные значения $\Delta\Psi_m$ в моноцитах и лимфоцитах были выше у курильщиков, а $\Delta\Psi_m$ гра-

нулоцитов, напротив, снижалась при курении (табл. 2). Воздействие РМА не приводило к достоверным изменениям $\Delta\Psi_m$, хотя для гранулоцитов прослеживалась отрицательная динамика $\Delta\Psi_m$ вне зависимости от статуса курения.

Таблица 2

Показатели мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$) в лейкоцитах периферической крови курильщиков без бронхиальной обструкции и никогда не куривших здоровых добровольцев в базальных условиях и на фоне стимуляции РМА

Показатель (nMFI)	Курильщики без бронхиальной обструкции (n=8)	Никогда не курившие лица (n=9)	Значимость различий (p)
$\Delta\Psi_m$, моноциты	129,8 (91,4; 149,6)	107,1 (75,5; 164,9)	0,99
$\Delta\Psi_m$ + РМА, моноциты	140,8 (57,7; 162,8)	99,2 (65,4; 160,6)	0,96
	$p_s=0,67$	$p_s=0,37$	
$\Delta\Psi_m$, лимфоциты	130,6 (91,3; 169,9)	100,4 (67,9; 164,3)	0,67
$\Delta\Psi_m$ + РМА, лимфоциты	127,8 (75,3; 151,3)	103,5 (75,6; 163,7)	0,67
	$p_s=0,88$	$p_s=0,67$	
$\Delta\Psi_m$, гранулоциты	163,8 (57,6; 233,7)	206,0 (94,4; 232,4)	0,54
$\Delta\Psi_m$ + РМА, гранулоциты	136,9 (60,9; 209,6)	122,2 (67,8; 195,6)	0,99
	$p_s=0,16$	$p_s=0,14$	

Мы не выявили статистически значимых различий в абсолютной и относительной реакции $\Delta\Psi_m$ на РМА между больными ХОБЛ и лицами контрольной группы (табл. 3). Несмотря на это, в моноцитах и, особенно, в лимфоцитах больных ХОБЛ $\Delta\Psi_m$ имел большее

свойство снижаться в ответ на стимуляцию. При этом для гранулоцитов амплитуда снижения $\Delta\Psi_m$ была приблизительно одинаковой как среди больных, так и среди здоровых лиц, не имевших бронхиальной обструкции.

Таблица 3

Абсолютная и относительная динамика показателей мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$) в лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и лиц контрольной группы в ответ на стимуляцию РМА

Показатель	Больные ХОБЛ (n=23)	Лица без бронхиальной обструкции (n=17)	Значимость различий (p)
Динамика $\Delta\Psi_m$ абс. (моноциты)	-4,1 (-8,9; -0,2)	0,1 (-10,1; 6,8)	0,31
Динамика $\Delta\Psi_m$ отн. (моноциты)	-3,4 (-7,9; -0,04)	0,1 (-13,4; 8,9)	0,39
Динамика $\Delta\Psi_m$ абс. (лимфоциты)	-9,5 (-22,1; 5,3)	1,4 (-6,0; 11,4)	0,14
Динамика $\Delta\Psi_m$ отн. (лимфоциты)	-7,2 (-11,7; 2,7)	1,1 (-3,8; 9,5)	0,18
Динамика $\Delta\Psi_m$ абс. (гранулоциты)	-30,7 (-52,9; -2,7)	-27 (-53,3; -8,6)	0,96
Динамика $\Delta\Psi_m$ отн. (гранулоциты)	-22,6 (-49,7; -3,6)	-20,9 (-55,2; -5,1)	0,87

Среди лиц без бронхиальной обструкции не обнаруживалось достоверных различий динамики $\Delta\Psi_m$ в

ответ на стимуляцию РМА (табл. 4).

Таблица 4

Абсолютная и относительная динамика показателей мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$) в лейкоцитах периферической крови курильщиков без признаков бронхиальной обструкции и здоровых некурящих лиц в ответ на стимуляцию РМА

Показатель	Курильщики без бронхиальной обструкции (n=8)	Никогда не курившие лица (n=9)	Значимость различий (p)
Динамика $\Delta\Psi_m$ абс. (моноциты)	5,1 (-10,7; 16,3)	-0,9 (-10,1; 1,2)	0,28
Динамика $\Delta\Psi_m$ отн. (моноциты)	6,6 (-14,7; 10,7)	-0,6 (-13,4; 3,7)	0,32
Динамика $\Delta\Psi_m$ абс. (лимфоциты)	1,8 (-12,1; 13,0)	-0,7 (-2,8; 4,4)	0,96
Динамика $\Delta\Psi_m$ отн. (лимфоциты)	3,1 (-16,3; 10,1)	-0,4 (-3,0; 6,2)	0,96
Динамика $\Delta\Psi_m$ абс. (гранулоциты)	-31,4 (-42,1; -10,9)	-22,6 (-78,6; -2,4)	0,81
Динамика $\Delta\Psi_m$ отн. (гранулоциты)	-17,2 (-46,8; -4,1)	-25,0 (-55,2; -5,1)	0,89

С целью более точной характеристики динамики $\Delta\Psi_m$ мы проанализировали индивидуальную направленность изменений данного показателя в исследуемых подгруппах как качественный признак. Было установлено, что в моноцитах большинства (75%) больных ХОБЛ $\Delta\Psi_m$ снижался в ответ на стимуляцию, тогда как у большей части (53,9%) лиц контрольной группы он, напротив, возрастал. Различия не были статистически значимы, но характеризовались как тенденция ($p=0,08$). В лимфоцитах направленность динамики $\Delta\Psi_m$ практически полностью воспроизводила особенности, наблюдаемые в моноцитах: для ХОБЛ было в большей степени характерно снижение показателя (70%), в то время как у лиц без бронхиальной обструкции он чаще (52,9%) увеличивался ($p=0,16$). В отличие от моноцитов и лимфоцитов, стимуляция гранулоцитов не приводила к появлению каких-либо особенностей в динамике $\Delta\Psi_m$, которые позволили бы отличить больных ХОБЛ от здоровых лиц. В группах ХОБЛ и лиц без бронхиальной обструкции $\Delta\Psi_m$ в гранулоцитах снижался на 80 и 82,3% случаев, соответственно ($p=0,86$). При сравнении качественной динамики $\Delta\Psi_m$ в лейкоцитах курильщиков без бронхиальной обструкции и никогда не куривших лиц статистически значимых различий найдено не было.

Исследуя взаимосвязь экспрессии каналов TRP с $\Delta\Psi_m$ и его динамикой на фоне стимуляции РМА, мы обнаружили ряд ассоциаций. В моноцитах больных ХОБЛ наиболее значимые корреляции были найдены между абсолютной или относительной динамикой $\Delta\Psi_m$ и экспрессией TRPV4 ($\rho=0,47$, $p=0,07$ и $\rho=0,55$, $p=0,03$, соответственно). Кроме этого, мы заметили, что больные, у которых $\Delta\Psi_m$ возрастал в ответ на стимуляцию, отличались более высокой экспрессией каналов TRPV4 (74,0 [60,3; 87,8]% против 45,8 [33,8; 60,9]%, $p=0,05$) и TRPA1 (99,9 [99,6; 100,0]% против 99,0 [98,3; 99,5]%, $p=0,03$) по сравнению с теми, у кого $\Delta\Psi_m$ снижался. В лимфоцитах больных ХОБЛ подобная взаимосвязь была установлена для канала TRPV1 ($\rho=0,55$, $p=0,03$ и $\rho=0,56$, $p=0,02$ для абсолютной и относительной динамики $\Delta\Psi_m$, соответственно). Аналогичным образом, экспрессия TRPV1 была выше среди тех, у кого отмечался прирост значения $\Delta\Psi_m$ (99,3 [98,5; 99,5]% против 97,9 [95,0; 98,3]%, $p=0,04$). В отличие от моноцитов и лимфоцитов, на гранулоцитах не было найдено корреляций экспрессии TRP со значениями и динамикой $\Delta\Psi_m$.

Несмотря на то, что в контрольной группе не было обнаружено значимых взаимосвязей экспрессии TRP каналов с динамикой $\Delta\Psi_m$, что может быть обусловлено малой численностью группы, у здоровых лиц, в отличие от больных ХОБЛ, корреляционные отношения TRPV1 или TRPV4 с динамикой $\Delta\Psi_m$ были обратными. Кроме того, в моноцитах лиц контрольной группы экспрессия TRPV4, напротив, была выше у обследованных со снижением $\Delta\Psi_m$ в ответ на РМА (66,8 [6,6; 68,4]% против 6,2 [0,8; 26,1]%, $p=0,23$), а при ана-

лизе значений nMFI различия демонстрировали устойчивую тенденцию (1,97 [1,37; 2,43] против 1,14 [0,90; 1,51], $p=0,07$).

Показатели $\Delta\Psi_m$ и их производные в лейкоцитах больных ХОБЛ не были связаны с индексом курения, тяжестью заболевания и степенью бронхиальной обструкции.

Таким образом, в проведенном исследовании мы не выявили снижения $\Delta\Psi_m$ в лейкоцитах больных лиц, напротив, он был значимо выше, чем в группе контроля. Несмотря на отсутствие достоверных различий, у курильщиков $\Delta\Psi_m$ также был выше, чем у некурящих лиц контрольной группы, но ниже по сравнению с больными ХОБЛ. С одной стороны, полученные результаты согласуются с ранее выявленным увеличением продукции АФК в лейкоцитах при ХОБЛ [4]. Кроме того, можно выдвинуть предположение о причинном факторе и сигнальном механизме, индуцирующих обнаруженные отклонения. Так, известно, что вентиляционные нарушения у больных ХОБЛ сопровождаются развитием хронической гипоксии. O.Pak et al. экспериментально показали, что гипоксия приводит к даунрегуляции UCP2 – белка, снижающего $\Delta\Psi_m$, продукцию АФК и разобщающего окислительное фосфорилирование и синтез АТФ. Ожидается, наряду со сниженной экспрессией UCP2, авторы обнаружили повышение $\Delta\Psi_m$ и продукции АФК в гладкомышечных клетках легочной артерии под действием гипоксии [14]. Наконец, у больных ХОБЛ действительно было обнаружено опосредованное гипоксией снижение экспрессии UCP2 [15]. Все эти данные в совокупности поддерживают и объясняют найденное нами увеличение $\Delta\Psi_m$ в лимфоцитах и моноцитах, а также продукцию АФК у больных ХОБЛ.

С другой стороны, в литературе имеются и альтернативные наблюдения, указывающие на снижение энергетического потенциала митохондрий при ХОБЛ. Например, в митохондриях скелетных и дыхательных мышц больных ХОБЛ было отмечено значимое снижение потребления кислорода и продукции АТФ на фоне повышенного образования АФК [16]. Мононуклеары больных ХОБЛ также отличались сниженным потреблением кислорода и образованием АТФ, при этом непосредственного измерения $\Delta\Psi_m$ в клетках не проводили [17]. Кроме этого, в мононуклеарах при ХОБЛ отмечали снижение концентрации супероксиддисмутазы, сукцинатдегидрогеназы и сукцината, что свидетельствует о нарушении антиоксидантной защиты и энергообмена в митохондриях [18].

В своем эксперименте для дополнительной стимуляции клеток мы использовали РМА, эффект которого опосредован активацией протеинкиназы С (PKC). Данный выбор обоснован патогенетической значимостью PKC при ХОБЛ. Показано, что ингибирование PKC эффективно предотвращает индуцированную действием TNF α и опосредованную NF- κ B продукцию таких медиаторов воспаления, как CCL2, CCL20, CSF2, CXCL1,

CXCL10, IL1 β и TNF α , в линии макрофагов U937 [19]. Таким образом, действие РМА на клетки можно рассматривать как модель обострения заболевания.

Несмотря на то, что изменение $\Delta\Psi_m$ под действием РМА было разнонаправленным, после стимуляции мононуклеары больных ХОБЛ по-прежнему отличались повышенными значениями $\Delta\Psi_m$. Тем не менее, мы обнаружили, что у большинства больных ХОБЛ активация РКС приводила к некоторому снижению $\Delta\Psi_m$ в моноцитах, и, в меньшей мере, в лимфоцитах, тогда как у лиц контрольной группы подобная отрицательная динамика наблюдалась существенно реже. При этом интересно, что даже на фоне снижения $\Delta\Psi_m$ продукция АФК все равно нарастала у всех обследованных. Полученные результаты подтверждаются данными Y.Wang et al., которые показали, что РМА индуцирует перераспределение альфа и дельта изоформ РКС в митохондрии, что сопровождается снижением $\Delta\Psi_m$, активности комплекса I и пируват дегидрогеназы, а также повышенной продукцией АФК [20]. В целом, необходимо заметить, что представления о том, что интенсивность генерации АФК напрямую зависит от величины $\Delta\Psi_m$, верны лишь отчасти. Продукция АФК также может возрастать и при снижении $\Delta\Psi_m$, что, вероятно, опосредуется белками МРТ (mitochondrial permeability transition pore) и ИМАС (inner membrane anion channel). Данные каналы, расположенные на внутренней мембране, способны активироваться в условиях нарастания уровня АФК, при этом $\Delta\Psi_m$ снижается. Их неконтролируемое открытие приводит к апоптозу, в то время как контролируемое или частичное увеличение проницаемости помогает снизить перегрузку митохондрий ионами кальция, и, тем самым, предотвратить гибель клетки [21, 22]. Таким образом, у больных ХОБЛ на фоне исходного увеличения $\Delta\Psi_m$ и продукции АФК, дальнейшая стимуляция клеток, вероятно, приводит к облегченной активации МРТ/ИМАС, что позволяет спасти клетки от апоптоза, однако провоцирует дополнительный выброс АФК и может сопровождаться каскадной деполяризацией митохондрий [23].

Мы установили, что направленность изменений $\Delta\Psi_m$ в ответ на РМА имеет определенные взаимосвязи с экспрессией каналов TRP, при этом данные взаимосвязи различны у больных ХОБЛ и здоровых лиц. В особенности были заметны корреляции с динамикой $\Delta\Psi_m$ для TRPV4 на моноцитах и TRPV1 на лимфоцитах. Известно, что РМА, активируя РКС, способствует фосфорилированию остатков Ser502 и Ser801 в аминокислотной последовательности TRPV1 и остатков

Ser162, Thr175 и Ser189 в последовательности TRPV4, что приводит к сенсбилизации данных катионных каналов. Аналогичным эффектом обладает АТФ, действуя через P2Y2 пуриnergические рецепторы, а также другие медиаторы, способные активировать РКС [24, 25]. Учитывая способность TRPV1 и TRPV4 снижать $\Delta\Psi_m$, можно ожидать увеличения экспрессии данных каналов у лиц, для которых характерна деполяризация митохондрий под действием РМА, и действительно, подобные особенности были обнаружены, но лишь в контрольной группе. При этом у больных ХОБЛ мы отмечали обратную зависимость, что может свидетельствовать о наличии специфических нарушений сигналинга TRP каналов в митохондриях, и, вероятно, вносит дополнительный вклад в высокую продукцию АФК при данной патологии.

Выводы

Ориентируясь на значения $\Delta\Psi_m$, мы не обнаружили косвенных признаков дефицита продукции АТФ в лейкоцитах больных ХОБЛ, при этом увеличение $\Delta\Psi_m$, по-видимому, вносит вклад в генерацию высоких уровней АФК. Тем не менее, в теории продукция АТФ может страдать в периоды обострений заболевания. Кроме этого, дефицит АТФ при повышенном $\Delta\Psi_m$ может иметь место при дефектах в работе АТФ-синтазы, например, при ее ингибировании фактором IF1. В этом случае $\Delta\Psi_m$ не сможет быть конвертирован в АТФ, однако образование АФК будет увеличено. В любом случае, в дальнейших исследованиях с целью уточнения наличия энергетического дефицита у больных ХОБЛ предпочтительно использовать методы прямой люминесцентной или флуоресцентной детекции уровня АТФ в клетках. Отдельного внимания заслуживает выяснение особенностей сигналинга каналов TRPV1 и TRPV4 у больных ХОБЛ и их роли в регуляции работы митохондрий в условиях хронического воспаления и гипоксии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных 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. Park S.C., Kim D.W., Park E.C., Shin C.S., Rhee C.K., Kang Y.A., Kim Y.S. Mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population based cohort study // Korean J. Intern. Med. 2019. Vol.34, Iss.6, P.1272–1278. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.428>
2. Boers E., Barrett M., Vuong V., Benjafield A., Su J., Kaye L., Tellez D., Nunez C., Malhotra A. An estimate of the global COPD prevalence in 2050: Disparities by income and gender // Eur. Respir. J. 2022. Vol.60, Suppl.66. Article

number: 4608. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.4608>

3. Chen S., Kuhn M., Prettner K., Yu F., Yang T., Bärnighausen T., Bloom D.E., Wang C. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study // *Lancet Glob. Health*. 2023. Vol.11, Iss.8. e1183–e1193. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00217-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00217-6)

4. Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Оксидативный стресс в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023. Вып.87. С.62–70. EDN: DPSEOF. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>

5. Harper M.E., Bevilacqua L., Hagopian K., Weindruch R., Ramsey J.J. Ageing, oxidative stress, and mitochondrial uncoupling // *Acta Physiol. Scand*. 2004. Vol.182, Iss.4. P.321–331. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2004.01370.x>

6. Antunes M.A., Lopes-Pacheco M., Rocco P.R.M. Oxidative Stress-Derived Mitochondrial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Concise Review // *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021. Vol. 2021. Article number: 6644002. <https://doi.org/10.1155/2021/6644002>

7. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Pevzner I.B., Jankauskas S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balakireva A.V., Juhaszova M., Sollott S.J., Zorov D.B. Mitochondrial membrane potential // *Anal. Biochem*. 2018. Vol.552. P.50–59. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.009>

8. Guo C., Sun L., Chen X., Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases // *Neural Regen. Res*. 2013. Vol.8, Iss.21. P.2003–2014. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.21.009>

9. Ogawa N., Kurokawa T., Mori Y. Sensing of redox status by TRP channels // *Cell Calcium*. 2016. Vol.60, Iss.2. P.115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.02.009>

10. Baş E., Nazıroğlu M., Pecze L. ADP-Ribose and oxidative stress activate TRPM8 channel in prostate cancer and kidney cells // *Sci. Rep*. 2019. Vol.9, Iss.1. Article number: 4100. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37552-0>

11. Tian C., Huang R., Tang F., Lin Z., Cheng N., Han X., Li S., Zhou P., Deng S., Huang H., Zhao H., Xu J., Li Z. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Contributes to Lysophosphatidylcholine-Induced Intracellular Calcium Regulation and THP-1-Derived Macrophage Activation // *J. Membr. Biol*. 2020. Vol.253, Iss.1. P.43–55. <https://doi.org/10.1007/s00232-019-00104-2>

12. Juárez-Contreras R., Méndez-Reséndiz K.A., Rosenbaum T., González-Ramírez R., Morales-Lázaro S.L. TRPV1 Channel: A Noxious Signal Transducer That Affects Mitochondrial Function // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol.21, Iss.23. Article number: 8882. <https://doi.org/10.3390/ijms21238882>

13. Acharya T.K., Kumar S., Rokade T.P., Chang Y.T., Goswami C. TRPV4 regulates mitochondrial Ca²⁺-status and physiology in primary murine T cells based on their immunological state // *Life Sci*. 2023. Vol.318. Article number: 121493. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121493>

14. Pak O., Sommer N., Hoeres T., Bakr A., Waisbrod S., Sydykov A., Haag D., Esfandiary A., Kojonazarov B., Veit F., Fuchs B., Weisel F.C., Hecker M., Schermuly R.T., Grimminger F., Ghofrani H.A., Seeger W., Weissmann N. Mitochondrial hyperpolarization in pulmonary vascular remodeling. Mitochondrial uncoupling protein deficiency as disease model // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2013. Vol.49, Iss.3. P.358–367. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0361OC>

15. Wang M., Li G., Yang Z., Wang L., Zhang L., Wang T., Zhang Y., Zhang S., Han Y., Jia L. Uncoupling protein 2 downregulation by hypoxia through repression of peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes chemoresistance of non-small cell lung cancer // *Oncotarget*. 2017. Vol.8, Iss.5. P.8083–8094. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14097>

16. Puente-Maestu L., Pérez-Parra J., Godoy R., Moreno N., Tejedor A., González-Aragoneses F., Bravo J.L., Alvarez F.V., Camaño S., Agustí A. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients // *Eur. Respir J*. 2009. Vol.33, Iss.5. P.1045–1052. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112408>

17. Agarwal A.R., Kadam S., Brahme A., Agrawal M., Apte K., Narke G., Kekan K., Madas S., Salvi S. Systemic Immuno-metabolic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Res*. 2019. Vol.20, Iss.1. Article number: 171. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1139-2>

18. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В. Развитие вторичной митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом // *Казанский медицинский журнал*. 2018. Т.99, №5. P.741–747. EDN: YATHSX. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-741>

19. Abdel-Halim M., Darwish S.S., ElHady A.K., Hoppstädter J., Abadi A.H., Hartmann R.W., Kierner A.K., Engel M. Pharmacological inhibition of protein kinase C (PKC) ζ downregulates the expression of cytokines involved in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Eur. J. Pharm. Sci*. 2016. Vol.93. P.405–409. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.016>

20. Wang Y., Biswas G., Prabu S.K., Avadhani N.G. Modulation of mitochondrial metabolic function by phorbol 12-myristate 13-acetate through increased mitochondrial translocation of protein kinase Ca in C2C12 myocytes // *Biochem. Pharmacol*. 2006. Vol.72, Iss.7. P.881–892. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.06.032>

21. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. Vol.1757, Iss.5-6. P.509–517. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.04.029>
22. Agudo-López A., Miguel B.G., Fernández I., Martínez A.M. Role of protein kinase C and mitochondrial permeability transition pore in the neuroprotective effect of ceramide in ischemia-induced cell death // *FEBS Lett*. 2011. Vol.585, Iss.1. P.99–103. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.11.015>
23. Brady N.R., Elmore S.P., van Beek J.J., Krab K., Courtoy P.J., Hue L., Westerhoff H.V. Coordinated behavior of mitochondria in both space and time: a reactive oxygen species-activated wave of mitochondrial depolarization // *Biophys. J*. 2004. Vol.87, Iss.3. P.2022–2034. <https://doi.org/10.1529/biophysj.103.035097>
24. Numazaki M., Tominaga T., Toyooka H., Tominaga M. Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase Cepsilon and identification of two target serine residues // *J. Biol. Chem*. 2002. Vol.277, Iss.16. P.13375–13378. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200104200>
25. Fan H.C., Zhang X., McNaughton P.A. Activation of the TRPV4 ion channel is enhanced by phosphorylation // *J. Biol. Chem*. 2009. Vol.284, Iss.41. P.27884–27891. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.028803>

REFERENCES

1. Park S.C., Kim D.W., Park E.C., Shin C.S., Rhee C.K., Kang Y.A., Kim Y.S. Mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide populationbased cohort study. *Korean J. Intern. Med.* 2019; 34(6):1272–1278. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.428>
2. Boers E., Barrett M., Vuong V., Benjafield A., Su J., Kaye L., Tellez D., Nunez C., Malhotra A. An estimate of the global COPD prevalence in 2050: Disparities by income and gender. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(66):4608. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.4608>
3. Chen S., Kuhn M., Prettner K., Yu F., Yang T., Bärnighausen T., Bloom D.E., Wang C. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Glob. Health* 2023; 11(8):e1183-e1193. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00217-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00217-6)
4. Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. [Oxidative stress in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):62–70 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>
5. Harper M.E., Bevilacqua L., Hagopian K., Weindruch R., Ramsey J.J. Ageing, oxidative stress, and mitochondrial uncoupling. *Acta Physiol. Scand.* 2004; 182(4):321–331. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2004.01370.x>
6. Antunes M.A., Lopes-Pacheco M., Rocco P.R.M. Oxidative Stress-Derived Mitochondrial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Concise Review. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021:6644002. <https://doi.org/10.1155/2021/6644002>
7. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Pevzner I.B., Jankauskas S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balakireva A.V., Juhaszova M., Sollott S.J., Zorov D.B. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 2018; 552:50–59. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.009>
8. Guo C., Sun L., Chen X., Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen. Res.* 2013; 8(21):2003–2014. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.21.009>
9. Ogawa N., Kurokawa T., Mori Y. Sensing of redox status by TRP channels. *Cell Calcium.* 2016; 60(2):115–22. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.02.009>
10. Baş E., Nazıroğlu M., Pecze L. ADP-Ribose and oxidative stress activate TRPM8 channel in prostate cancer and kidney cells. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):4100. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37552-0>
11. Tian C., Huang R., Tang F., Lin Z., Cheng N., Han X., Li S., Zhou P., Deng S., Huang H., Zhao H., Xu J., Li Z. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Contributes to Lysophosphatidylcholine-Induced Intracellular Calcium Regulation and THP-1-Derived Macrophage Activation. *J. Membr. Biol.* 2020; 253(1):43–55. <https://doi.org/10.1007/s00232-019-00104-2>
12. Juárez-Contreras R., Méndez-Reséndiz K.A., Rosenbaum T., González-Ramírez R., Morales-Lázaro S.L. TRPV1 Channel: A Noxious Signal Transducer That Affects Mitochondrial Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(23):8882. <https://doi.org/10.3390/ijms21238882>
13. Acharya T.K., Kumar S., Rokade T.P., Chang Y.T., Goswami C. TRPV4 regulates mitochondrial Ca²⁺-status and physiology in primary murine T cells based on their immunological state. *Life Sci.* 2023; 318:121493. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121493>
14. Pak O., Sommer N., Hoeres T., Bakr A., Waisbrod S., Sydykov A., Haag D., Esfandiary A., Kojonazarov B., Veit F., Fuchs B., Weisel F.C., Hecker M., Schermuly R.T., Grimminger F., Ghofrani H.A., Seeger W., Weissmann N. Mitochondrial hyperpolarization in pulmonary vascular remodeling. Mitochondrial uncoupling protein deficiency as disease model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 49(3):358–367. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0361OC>
15. Wang M., Li G., Yang Z., Wang L., Zhang L., Wang T., Zhang Y., Zhang S., Han Y., Jia L. Uncoupling protein 2

downregulation by hypoxia through repression of peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes chemoresistance of non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017; 8(5):8083–8094. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14097>

16. Puente-Maestu L., Pérez-Parra J., Godoy R., Moreno N., Tejedor A., González-Aragoneses F., Bravo J.L., Alvarez F.V., Camaño S., Agustí A. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(5):1045–1052. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112408>

17. Agarwal A.R., Kadam S., Brahme A., Agrawal M., Apte K., Narke G., Kekan K., Madas S., Salvi S. Systemic Immuno-metabolic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res.* 2019; 20(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1139-2>

18. Bel'skikh E.S., Uryas'ev O.M., Zvyagina V.I., Faletrova S.V. [Development of secondary mitochondrial dysfunction of mononuclear blood leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis]. *Kazan Medical Journal* 2018; 99(5):741–747. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-741>

19. Abdel-Halim M., Darwish S.S., ElHady A.K., Hoppstädter J., Abadi A.H., Hartmann R.W., Kierner A.K., Engel M. Pharmacological inhibition of protein kinase C (PKC) ζ downregulates the expression of cytokines involved in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016; 93:405–409. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.016>

20. Wang Y., Biswas G., Prabu S.K., Avadhani N.G. Modulation of mitochondrial metabolic function by phorbol 12-myristate 13-acetate through increased mitochondrial translocation of protein kinase Ca in C2C12 myocytes. *Biochem. Pharmacol.* 2006; 72(7):881–892. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.06.032>

21. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review. *Biochim. Biophys. Acta* 2006; 1757(5-6):509–517. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.04.029>

22. Agudo-López A., Miguel B.G., Fernández I., Martínez A.M. Role of protein kinase C and mitochondrial permeability transition pore in the neuroprotective effect of ceramide in ischemia-induced cell death. *FEBS Lett.* 2011; 585(1):99–103. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.11.015>

23. Brady N.R., Elmore S.P., van Beek J.J., Krab K., Courtoy P.J., Hue L., Westerhoff H.V. Coordinated behavior of mitochondria in both space and time: a reactive oxygen species-activated wave of mitochondrial depolarization. *Biophys. J.* 2004; 87(3):2022–2034. <https://doi.org/10.1529/biophysj.103.035097>

24. Numazaki M., Tominaga T., Toyooka H., Tominaga M. Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase Cepsilon and identification of two target serine residues. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(16):13375–13378. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200104200>

25. Fan H.C., Zhang X., McNaughton P.A. Activation of the TRPV4 ion channel is enhanced by phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(41):27884–27891. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.028803>

Информация об авторах:

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@mail.ru

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

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

Author information:

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

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

Denis E. Naumov, 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

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), 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

Яна Геннадьевна Горчакова, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Yana G. Gorchakova, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

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

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

*Поступила 19.06.2023
Принята к печати 06.07.2023*

*Received June 19, 2023
Accepted July 06, 2023*

УДК 616.24-036:616.24-073.173:575.174.015.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-36-43

**ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *TRPV1* НА ФОРМИРОВАНИЕ
ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, О.О.Котова, И.Ю.Сугайло, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева, Я.Г.Горчакова

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Известно, что течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) может варьировать в зависимости от скорости прогрессирования бронхиальной обструкции. Показано, что каналы TRPV1 играют важную роль в формировании некоторых патологических синдромов, характерных для ХОБЛ. **Цель.** Изучить эффект однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TRPV1* на скорость прогрессирования бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследовано 103 больных ХОБЛ, в том числе 47 человек с быстрым прогрессированием бронхиальной обструкции (снижение $ОФВ_1 \geq 50$ мл/год). ОНП rs460716, rs222749, rs222747 и rs8065080 были генотипированы с помощью LATE-ПЦР. **Результаты.** Установлено, что ОНП rs460716 оказывает значимый эффект на формирование прогрессирующей бронхиальной обструкции при ХОБЛ. Генотип СТ чаще встречался среди больных с прогрессирующим течением заболевания (48,9 против 23,2%), тогда как гомозиготные генотипы были протективными ($p=0,006$). Различия оставались значимыми после коррекции на пол, возраст, индекс курения и исходное значение $ОФВ_1$ (ОШ 3,2; 95%ДИ [1,32; 7,57], $p=0,009$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии носительства гетерозиготного генотипа по ОНП rs460716 гена *TRPV1* на течение ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, прогрессирование бронхиальной обструкции, *TRPV1*, генетический полиморфизм.

**THE EFFECT OF *TRPV1* GENE POLYMORPHISM ON THE DEVELOPMENT
OF PROGRESSIVE COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

D.A.Gassan, D.E.Naumov, O.O.Kotova, I.Yu.Sugaylo, E.G.Sheludko, E.Yu.Afanas'eva, Y.G.Gorchakova

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

SUMMARY. Introduction. It is known that the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may vary depending on the rate of bronchial obstruction progression. It has been shown that TRPV1 channels play an important role in the formation of some pathological syndromes typical for COPD. **Aim.** To study the effect of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *TRPV1* gene on the rate of bronchial obstruction progression in COPD patients. **Materials and methods.** We examined 103 patients with COPD, including 47 with rapid progression of bronchial obstruction (decrease in $FEV_1 \geq 50$ ml/year). SNPs rs460716, rs222749, rs222747, and rs8065080 were genotyped by LATE-PCR. **Results.** We established that rs460716 SNP had a significant effect on the development of progressive bronchial obstruction in COPD. The CT genotype was more common among patients with progressive disease (48.9% versus 23.2%), while the homozygous genotypes were protective ($p=0.006$). Differences remained significant after adjusting for sex, age, pack-year index and baseline FEV_1 (OR 3.2; 95%CI [1.32; 7.57], $p=0.009$). **Conclusion.** The obtained results indicate a negative influence of the heterozygous genotype carriage for *TRPV1* rs460716 SNP on the course of COPD.

Контактная информация

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, 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: dani-shi@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Dina A. Gassan, PhD (Med.), 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: dani-shi@mail.ru

Для цитирования:

Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Котова О.О., Сугайло И.Ю., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Горчакова Я.Г. Эффект полиморфизма гена *TRPV1* на формирование прогрессирующего течения хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.36–43. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-36-43

For citation:

Gassan D.A., Naumov D.E., Kotova O.O., Sugaylo I.Yu., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Gorchakova Y.G. The effect of *TRPV1* gene polymorphism on the development of progressive course of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):36–43 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-36-43

Keywords: COPD, progression of bronchial obstruction, TRPV1, genetic polymorphism.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенная респираторная патология, для которой характерно неуклонное прогрессирующее вентилиационных нарушений, обусловленное нарастающей бронхиальной обструкцией. Несмотря на это, скорость прогрессирования ХОБЛ может быть различной и определяться множеством факторов. Например, в ходе продольного обсервационного исследования, проведенного в Корее, среди 518 больных ХОБЛ было обнаружено, что у четверти скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю сек. ($ОФВ_1$) составляет 6,2% или 100 мл и более в год. Мужской пол, активное курение, эозинофилия крови и высокие значения ФЖЕЛ были определены как независимые факторы ускоренного снижения $ОФВ_1$ [1]. В другом исследовании, с использованием методик машинного обучения, в качестве предикторов быстрой утраты вентилиационной функции легких были идентифицированы более высокий пост-бронходилатационный $ОФВ_1$, положительный ответ на бронхолитик, повышенный объем выдоха по данным компьютерной томографии, высокий балл согласно респираторному опроснику Св. Георгия (SGRQ), сниженный объем легочного сосудистого русла, мужской пол и активное курение [2]. В качестве биохимических маркеров, ассоциированных со снижением $ОФВ_1$, предлагались секреторный белок булавовидных клеток (CC16), растворимые рецепторы конечных продуктов гликирования (sRAGE), фибриноген, С-реактивный белок и интерлейкин-6. По данным анализа 1305 белков в плазме крови и 25 белков в бронхоальвеолярном лаваже установлено, что прогрессирующее снижение $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ также может быть связано с нарушениями в работе системы комплемента [3].

Учитывая важную роль наследственных факторов в формировании ХОБЛ, очевидно предполагать, что характер течения заболевания также может определяться генетическими особенностями больного. Так, ранее нам удалось установить важный вклад однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *TRPM8* в формирование прогрессирующей бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ [4]. Однако рассмотрения в данном аспекте заслуживают и ОНП других генов семейства TRP. Например, многочисленные факты подтверждают участие канала TRPV1 в патогенезе ХОБЛ. Известно, что данный канал играет важную роль в развитии воспалительной реакции, оксидативного стресса и повреждении митохондрий, возникающих под действием сигаретного дыма и пылевых частиц – основных этиологических факторов заболевания [5, 6]. Больные ХОБЛ отличаются повышенной чувствительностью к агонисту TRPV1 – капсаицину [7], что может быть обусловлено относительно высокой экспрессией TRPV1 в легких [8]. При этом степень чувствительности к кап-

саицину коррелирует с уровнем С-реактивного белка и частотой обострений [7], а также служит предиктором госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ [9]. Кроме того, некоторые ОНП *TRPV1* были ассоциированы с риском формирования ХОБЛ среди курильщиков, а также с развитием легочной гипертензии у больных ХОБЛ в популяции Хань (КНР) [10]. Таким образом, целью настоящего исследования было изучить эффект ОНП гена *TRPV1* на скорость прогрессирования бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили 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 МЗ РФ №200н от 01.04.2016. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике.

Обследовано 103 больных ХОБЛ со средним возрастом $63,6 \pm 0,81$ лет (83,5% мужчины). С целью оценки темпов прогрессирования бронхиальной обструкции всем больным было дважды выполнено спирометрическое исследование с бронхолитиком: исходно и через 12 месяцев. При этом оценивали величины объема форсированного выдоха за 1-ю сек. ($ОФВ_1$) и соотношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), рассчитывали разность между двумя измеренными значениями $ОФВ_1$ и при снижении показателя на 50 мл/год и более определяли наличие прогрессирующей бронхиальной обструкции. В итоге было выявлено 47 (45,6%) пациентов с быстрым прогрессированием бронхиальной обструкции и 56 больных с относительно стабильным течением ХОБЛ. Больные с прогрессирующей обструкцией отличались большим индексом курения, преобладанием в структуре GOLD III-IV, и частыми обострениями (табл. 1).

ДНК выделяли из периферической венозной крови коммерческими наборами «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия). ОНП гена *TRPV1* отбирали для исследования на основании следующих критериев: частота минорного аллеля $>0,05$, наличие литературных данных, свидетельствующих о вероятной функциональной значимости, для ОНП регуляторных и кодирующих областей – данные анализа *in silico*. Перечень отобранных для анализа ОНП и их краткая характеристика приведены в таблице 2.

Таблица 1

Клиническо-anamнестическая и функциональная характеристика обследованного контингента

Показатель		Группа пациентов с прогрессированием бронхиальной обструкции (n=47)	Группа пациентов без прогрессирования бронхиальной обструкции (n=56)	Значимость различий (p)
Возраст, лет		64,0 (58,0; 68,0)	61,0 (57,0; 67,0)	0,33
Пол м/ж, %		89/11	79/21	0,14
Активные курильщики, %		63,8	76,8	0,14
Индекс курения, пачка-лет		40,0 (30,0; 50,0)	40,0 (28,0; 43,5)	0,04
Стадии ХОБЛ	GOLD II, %	25,5	50,0	0,04
	GOLD III, %	48,9	35,7	
	GOLD IV, %	25,6	14,3	
Оценочный тест САТ, баллы		27,0 (14,0; 29,0)	13,0 (10,0; 24,5)	0,15
Длительность ХОБЛ, лет		10,0 (6,0; 19,0)	10,0 (5,0; 16,0)	0,80
Обострения ≥ 2 раз/год, %		87,5	12,5	<0,001
ОФВ ₁ , % долж.		46,0 (33,9; 66,0)	55,0 (33,3; 66,1)	0,41
Δ ОФВ ₁ , мл/год		-230,0 (-380,0; -130,0)	10,0 (-10,0; 120,0)	<0,001

Таблица 2

ОНП гена *TRPV1*, отобранные для исследования

ОНП	Позиция	Регион
rs460716 с.-121T>C	chr17:3608514	5'-нетранслируемый регион
rs222749 с.271C>T p.Pro91Ser	chr17:3592080	экзон
rs222747 с.945G>C p.Met315Ile	chr17:3589906	экзон
rs8065080 с.1753A>G p.Ile585Val	chr17:3577153	экзон

ОНП *TRPV1* генотипировали методом асимметричной LATE (Linear-After-the-Exponential) ПЦР с анализом плавления флуоресцентных зондов. Реакционная смесь включала: ДНК-матрица 50 нг, 1x ПЦР-буфер, MgCl₂ 2,5 мМ, dNTP 0,25 мМ, праймеры и флуоресцентно-меченые зонды – в концентрациях, указанных в таблице 3, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., первый блок: 25 циклов – денатурация 92°C/1 сек., отжиг/элонгация при температуре, указанной в таблице 3 (Ta) – 15 сек., второй блок: 45 циклов – денатурация 92°C/1 сек., отжиг/элонгация при температуре, указанной в таблице 3 (Ta) – 15 сек., финальная элонгация – 72°C/5 мин. Анализ плавления зондов вы-

полняли по протоколу: предварительная денатурация при 90°C/3 мин., гибридизация – 30°C/3 мин., плавление с градиентным повышением температуры от 30°C до 70°C с шагом 0,5°C.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в формате Me (Q₁; Q₃) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Оценку ассоциаций генотипов и аллелей с качественными признаками проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (для четырехпольных таблиц). В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Таблица 3
**Олигонуклеотидные последовательности и температура стадий отжига/элонгации (Ta°C),
использованные для генотипирования**

Полиморфизм	Последовательности праймеров и зондов	Конц., мкМ	Ta°C
rs460716	прямой 5'-GCATTGTTCTGAGCAGTGTGATGGAGAGTC-3'	0,02	66/63
	обратный 5'-GGTTTCTCTTTGGCATATCCGA-3'	0,5	
	зонд 5'-FAM-CGCGTCCCTGTGTTCCCCACGCG-BHQ1-3'	0,5	
rs222749	прямой 5'-AGACCCCCTGGATGGAGACCCTAAC-3'	0,02	66/63
	обратный 5'-CCCCTGGCTTTGTGACATTT-3'	0,5	
	зонд 5'-FAM-CGCTGAGACGGCCCCACAGCG-BHQ1-3'	0,5	
rs222747	прямой 5'-GCCGACAACACGAAGTTT-3'	0,5	67/61
	обратный 5'-GCCTGAGCCGAAGCCCCCT-3'	0,02	
	зонд 5'-FAM-CTCGCCCCAGCATCAGAAG-CGAG-BHQ1-3'	0,5	
rs8065080	прямой 5'-ATGATCCTGAGAGACCTGTGCCGTTTC-3'	0,02	65/64
	обратный 5'-TGCCTACCCAGTGCCTTC-3'	0,5	
	зонд 5'-FAM-CCGCTACATCGTCTTCTTGCGG-BHQ1-3'	0,5	

Результаты исследования и их обсуждение

Частоты генотипов для всех исследованных ОНП находились в равновесии Харди-Вайнберга. Значимые взаимосвязи с прогрессирующей бронхиальной обструкцией были обнаружены только для ОНП rs460716 в общей и сверхдоминантной моделях наследования. В последнем случае гетерозиготный генотип являлся фактором риска, а носительство гомозиготных генотипов имело протективный эффект (табл. 4). Ассоциация

оставалась значимой после коррекции на пол, возраст, индекс курения и исходное значение ОФВ₁ (отношение шансов 3,2; 95%ДИ [1,32; 7,57], p=0,009). Снижение ОФВ₁ было в большей степени выражено среди больных, имевших генотип СТ по сравнению с носителями гомозиготных генотипов (-120 [-325; -10] мл/год против -10 [-170; 40] мл/год, p=0,01). Несмотря на связь с прогрессированием ХОБЛ, ОНП rs460716 не оказывал влияния на частоту обострений заболевания.

Таблица 4
Ассоциация ОНП rs460716 с наличием прогрессирующей бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ

Модель наследования	Генотипы и аллели	ХОБЛ с прогрессирующей бронхиальной обструкцией, n (%)	ХОБЛ без прогрессирующей бронхиальной обструкции, n (%)	Значимость различий (p)
Общая	СС	22 (46,8)	36 (64,3)	0,016
	СТ	23 (48,9)	13 (23,2)	
	ТТ	2 (4,3)	7 (12,5)	
Доминантная	СС	22 (46,8)	36 (64,3)	0,07
	СТ+ТТ	25 (53,2)	20 (35,7)	
Сверхдоминантная	СТ	23 (48,9)	13 (23,2)	0,006
	СС+ТТ	24 (51,1)	43 (76,8)	

Канал TRPV1 широко экспрессирован в респираторном тракте, в том числе на нервных окончаниях, эпителиальных клетках, лейкоцитах, гладкомышечных клетках. Помимо пылевых частиц и компонентов сига-

ретного дыма, данный канал активируется повышением температуры >42°C, низким значением pH, активными формами кислорода. В условиях патологии, дополнительная сенсibilизация TRPV1 происходит за

счет действия фактора роста нервов, брадикинина, простагландинов и лигандов различных рецепторов, активируемых протеазами (PAR), таких как тромбин, триптаза тучных клеток или калликреин [11]. Важными агонистами TRPV1 являются эндованиллоиды – анандамид и родственные соединения (ненасыщенные длинноцепочечные N-ацилэтаноламины), ненасыщенные длинноцепочечные N-ацилдофамины и некоторые липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты (12-(S)- и 15-(S)-гидропероксиэйкозатетраеновые кислоты, лейкотриен B4) [12].

В настоящем исследовании мы впервые показали эффект ОНП rs460716 гена *TRPV1* на прогрессирование ХОБЛ. Данный ОНП расположен в 5'-нетранслируемом регионе гена и, вероятно, оказывает влияние на его экспрессию. Гетерозиготное носительство по rs460716 чаще отмечалось у больных ХОБЛ с прогрессирующей бронхиальной обструкцией. Ассоциация в наибольшей степени проявлялась в сверхдоминантной модели наследования, что, хотя и не является типичным, встречается в некоторых случаях. Например, M.Xiong et al. также обнаружили протективный эффект гетерозиготного генотипа по ОНП rs4790521 гена *TRPV1* в отношении развития легочной гипертензии при ХОБЛ [10]. Учитывая такие патологические эффекты TRPV1 в дыхательных путях, как снижение частоты биения ресничек на цилиарных клетках, а также увеличение проницаемости эпителиального барьера [13], логично предположить, что прогрессирование ХОБЛ должно сочетаться с более высокой экспрессией канала у гетерозигот. Действительно, данные N.Okamoto et al. не поддерживают данную гипотезу, поскольку в проведенном исследовании повышенная чувствительность к высокой температуре, напротив, была выявлена у лиц с генотипом СТ по rs460716 [14]. Тем не менее, эффекта rs460716 на чувствительность к капсаицину не было обнаружено, что ставит под сомнение возможность сделать надежные выводы о функциональной значимости данного ОНП. Кроме того, авторы выявили повышенную чувствительность

к капсаицину для GG (V585V) генотипа по ОНП rs8065080, несмотря на то, что ранее для 585V варианта было описано 20-30% снижение функциональной активности [15]. На фоне выявленных противоречий необходима дальнейшая характеристика молекулярных механизмов, опосредующих возможное влияние rs460716 на экспрессию и чувствительность TRPV1, а также верификация взаимосвязи данного ОНП с прогрессированием ХОБЛ на выборках большей численности.

Выводы

Проведенное исследование позволило впервые установить эффект ОНП rs460716 гена *TRPV1* на формирование прогрессирующей бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. Носительство гетерозиготного генотипа СТ чаще отмечалось среди лиц с прогрессирующим снижением ОФВ₁, в то время как гомозиготные генотипы СС и ТТ были ассоциированы со стабильным фенотипом ХОБЛ. Учитывая доказанный блокирующий эффект ряда ингаляционных м-холинолитиков (тиотропий, ипратропий), активно применяемых для терапии ХОБЛ, в отношении TRPV1 [16], изучение новых функциональных генетических вариантов открывает дополнительные возможности для персонализированного назначения препаратов данного класса с целью достижения максимального терапевтического воздействия и улучшения прогноза у больных с быстрыми темпами утраты вентиляционной функции легких.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных 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. Lee H.W., Lee J.K., Lee M.G., Shin K.C., Ra S.W., Kim T.H., Hwang Y.I., Jung K.S., Yoo K.H., Kim D.K. Risk Factors of Rapid FEV1 Decline in a Real-World Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort // *Respiration*. 2022. Vol.101, Iss.12. P.1078–1087. <https://doi.org/10.1159/000525871>
2. Wang J.M., Labaki W.W., Murray S., Martinez F.J., Curtis J.L., Hoffman E.A., Ram S., Bell A.J., Galban C.J., Han M.K., Hatt C. Machine learning for screening of at-risk, mild and moderate COPD patients at risk of FEV1 decline: results from COPDGene and SPIROMICS // *Front. Physiol.* 2023. Vol.14. Article number: 1144192. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1144192>
3. DiLillo K.M., Norman K.C., Freeman C.M., Christenson S.A., Alexis N.E., Anderson W.H., Barjaktarevic I.Z., Barr R.G., Comellas A.P., Bleecker E.R., Boucher R.C., Couper D.J., Criner G.J., Doerschuk C.M., Wells J.M., Han M.K., Hoffman E.A., Hansel N.N., Hastie A.T., Kaner R.J., Krishnan J.A., Labaki W.W., Martinez F.J., Meyers D.A., O'Neal W.K., Ortega V.E., Paine R. 3rd, Peters S.P., Woodruff P.G., Cooper C.B., Bowler R.P., Curtis J.L., Arnold K.B.; SPIROMICS investigators. A blood and bronchoalveolar lavage protein signature of rapid FEV1 decline in smoking-associated COPD // *Sci. Rep.* 2023. Vol.13, Iss.1. Article number: 8228. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32216-0>
4. Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Котова О.О., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю. Влияние полиморфизма TRPM8 на прогрессирование бронхиальной обструкции у больных хронической обструктивной

болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.15–23. EDN: RZQNPG. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-15-23>

5. Dumitrache M.D., Jieanu A.S., Scheau C., Badarau I.A., Popescu G.D.A., Caruntu A., Costache D.O., Costache R.S., Constantin C., Neagu M., Caruntu C. Comparative effects of capsaicin in chronic obstructive pulmonary disease and asthma (Review) // *Exp. Ther. Med.* 2021. Vol.22, Iss.3. Article number: 917. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10349>

6. Lian Z., Qi H., Liu X., Zhang Y., Xu R., Yang X., Zeng Y., Li J. Ambient ozone, and urban PM2.5 co-exposure, aggravate allergic asthma via transient receptor potential vanilloid 1-mediated neurogenic inflammation // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2022. Vol.243. Article number: 114000. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114000>

7. Terada K., Muro S., Ohara T., Haruna A., Marumo S., Kudo M., Ogawa E., Hoshino Y., Hirai T., Niimi A., Mishima M. Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency // *Respirology*. 2009. Vol.14, Iss.8. P.1151–1155. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01620.x>

8. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung // *Thorax*. 2014. Vol.69, Iss.12. P.1080–1089. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205467>

9. Kanemitsu Y., Kurokawa R., Akamatsu T., Fukumitsu K., Fukuda S., Ito Y., Takeda N., Nishiyama H., Ito K., Tajiri T, Mori Y, Uemura T, Ohkubo H, Takemura M, Maeno K, Oguri T, Shirai T., Niimi A. Decreased capsaicin cough reflex sensitivity predicts hospitalisation due to COPD // *BMJ Open Respir. Res.* 2023. Vol.10, Iss.1. Article number: e001283. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001283>

10. Xiong M., Guo M., Huang D., Li J., Zhou Y. TRPV1 genetic polymorphisms and risk of COPD or COPD combined with PH in the Han Chinese population // *Cell Cycle*. 2020. Vol.19, Iss.22. P.3066–3073. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1831246>

11. Li T., Wang G., Hui V.C.C., Saad D., de Sousa Valente J., La Montanara P., Nagy I. TRPV1 feed-forward sensitisation depends on COX2 upregulation in primary sensory neurons // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 3514. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82829-6>

12. Starowicz K., Nigam S., Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol.114, Iss.1. P.13–33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.01.005>

13. Toy H.I., Yildiz A.B., Tasdemir Kahraman D., Ilhan S., Dikensoy O., Bayram H. Capsaicin suppresses ciliary function, while inducing permeability in bronchial epithelial cell cultures of COPD patients // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol.13. Article number: 996046. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.996046>

14. Okamoto N., Okumura M., Tadokoro O., Sogawa N., Tomida M., Kondo E. Effect of single-nucleotide polymorphisms in TRPV1 on burning pain and capsaicin sensitivity in Japanese adults // *Mol. Pain*. 2018. Vol.14. Article number: 1744806918804439. <https://doi.org/10.1177/1744806918804439>

15. 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, Iss.36. P.27532–27535. <https://doi.org/10.1074/jbc.C110.159491>

16. Birrell M.A., Bonvini S.J., Dubuis E., Maher S.A., Wortley M.A., Grace M.S., Raemdonck K., Adcock J.J., Belvisi M.G. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol.133, Iss.3. P.679–687.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.003>

REFERENCES

1. Lee H.W., Lee J.K., Lee M.G., Shin K.C., Ra S.W., Kim T.H., Hwang Y.I., Jung K.S., Yoo K.H., Kim D.K. Risk Factors of Rapid FEV1 Decline in a Real-World Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. *Respiration* 2022; 101(12):1078–1087. <https://doi.org/10.1159/000525871>

2. Wang J.M., Labaki W.W., Murray S., Martinez F.J., Curtis J.L., Hoffman E.A., Ram S., Bell A.J., Galban C.J., Han M.K., Hatt C. Machine learning for screening of at-risk, mild and moderate COPD patients at risk of FEV1 decline: results from COPDGene and SPIROMICS. *Front. Physiol.* 2023; 14:1144192. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1144192>

3. DiLillo K.M., Norman K.C., Freeman C.M., Christenson S.A., Alexis N.E., Anderson W.H., Barjaktarevic I.Z., Barr R.G., Comellas A.P., Bleeker E.R., Boucher R.C., Couper D.J., Criner G.J., Doerschuk C.M., Wells J.M., Han M.K., Hoffman E.A., Hansel N.N., Hastie A.T., Kaner R.J., Krishnan J.A., Labaki W.W., Martinez F.J., Meyers D.A., O'Neal W.K., Ortega V.E., Paine R. 3rd, Peters S.P., Woodruff P.G., Cooper C.B., Bowler R.P., Curtis J.L., Arnold K.B.; SPIROMICS investigators. A blood and bronchoalveolar lavage protein signature of rapid FEV1 decline in smoking-associated COPD. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):8228. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32216-0>

4. Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Kotova O.O., Naumov D.E., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu. [The influence of TRPM8 polymorphism on the progression of bronchial obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):15–23 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-15-23>

5. Dumitrache M.D., Jieanu A.S., Scheau C., Badarau I.A., Popescu G.D.A., Caruntu A., Costache D.O., Costache

R.S., Constantin C., Neagu M., Caruntu C. Comparative effects of capsaicin in chronic obstructive pulmonary disease and asthma (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021; 22(3):917. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10349>

6. Lian Z., Qi H., Liu X., Zhang Y., Xu R., Yang X., Zeng Y., Li J. Ambient ozone, and urban PM_{2.5} co-exposure, aggravate allergic asthma via transient receptor potential vanilloid 1-mediated neurogenic inflammation. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2022; 243:114000. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114000>

7. Terada K., Muro S., Ohara T., Haruna A., Marumo S., Kudo M., Ogawa E., Hoshino Y., Hirai T., Niimi A., Mishima M. Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency. *Respirology* 2009; 14(8):1151–1155. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01620.x>

8. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung. *Thorax* 2014; 69(12):1080–1089. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205467>

9. Kanemitsu Y., Kurokawa R., Akamatsu T., Fukumitsu K., Fukuda S., Ito Y., Takeda N., Nishiyama H., Ito K., Tajiri T., Mori Y., Uemura T., Ohkubo H., Takemura M., Maeno K., Oguri T., Shirai T., Niimi A. Decreased capsaicin cough reflex sensitivity predicts hospitalisation due to COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2023; 10(1):e001283. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001283>

10. Xiong M., Guo M., Huang D., Li J., Zhou Y. TRPV1 genetic polymorphisms and risk of COPD or COPD combined with PH in the Han Chinese population. *Cell Cycle* 2020; 19(22):3066–3073. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1831246>

11. Li T., Wang G., Hui V.C.C., Saad D., de Sousa Valente J., La Montanara P., Nagy I. TRPV1 feed-forward sensitisation depends on COX2 upregulation in primary sensory neurons. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):3514. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82829-6>

12. Starowicz K., Nigam S., Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids. *Pharmacol. Ther.* 2007; 114(1):13–33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.01.005>

13. Toy H.I., Yildiz A.B., Tasdemir Kahraman D., Ilhan S., Dikensoy O., Bayram H. Capsaicin suppresses ciliary function, while inducing permeability in bronchial epithelial cell cultures of COPD patients. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:996046. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.996046>

14. Okamoto N., Okumura M., Tadokoro O., Sogawa N., Tomida M., Kondo E. Effect of single-nucleotide polymorphisms in TRPV1 on burning pain and capsaicin sensitivity in Japanese adults. *Mol. Pain* 2018; 14:1744806918804439. <https://doi.org/10.1177/1744806918804439>

15. 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. <https://doi.org/10.1074/jbc.C110.159491>

16. Birrell M.A., Bonvini S.J., Dubuis E., Maher S.A., Wortley M.A., Grace M.S., Raemdonck K., Adcock J.J., Belvisi M.G. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3):679–687.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.003>

Информация об авторах:

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

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

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Author information:

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

Denis E. Naumov, 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

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), 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

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

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

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

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

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

Яна Геннадьевна Горчакова, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Yana G. Gorchakova, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

*Поступила 10.07.2023
Принята к печати 25.07.2023*

*Received July 10, 2023
Accepted July 25, 2023*

УДК 616.26-008.64:616-07]616.24-008.811.6-036.12:578.834.1"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-44-50

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДИАФРАГМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценка функционального состояния диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), перенесших COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование включено 35 пациентов с ХОБЛ, осложненной компенсированным хроническим легочным сердцем (ХЛС): в 1 группу вошли 15 больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, во 2 группу – 20 пациентов с ХОБЛ. Пациенты обследованы через 3 месяца после перенесенного COVID-19. С помощью ультразвуковой диагностической системы VIVID S70N изучали функциональное состояние диафрагмы. **Результаты.** Наибольшее снижение высоты стояния диафрагмы выявлялось у больных в 1 группе ($p=0,001$). Экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании была увеличена у пациентов в обеих группах, во 2 группе показатель был на 11% больше, чем в 1 группе. Экскурсия диафрагмы при форсированном дыхании была снижена у больных в 1 группе ($p=0,02$). Скорость экскурсии диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном и форсированном дыхании в обеих группах была достоверно увеличена по сравнению с контрольной группой. Однако у пациентов в 1 группе скорость экскурсии диафрагмы на выдохе была выше на 49%. Эти изменения могут свидетельствовать об утомлении дыхательной мускулатуры у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19. Толщина мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном дыхании у больных в обеих группах по сравнению с группой контроля была достоверно выше. Данные показатели в обеих группах достоверно не отличались между собой. Выявлено снижение фракции утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном ($p=0,01$) и форсированном дыхании ($p=0,001$) у пациентов в обеих группах, что указывает на начавшееся утомление мышц диафрагмы больных 2 группы и начальное развитие слабости диафрагмы у пациентов в 1 группе, у которых произошло наибольшее снижение этого показателя при форсированном дыхании. **Заключение.** Ультразвуковые методы диагностики значительно расширяют возможности оценки функционального состояния диафрагмы. Для больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, характерно значительное увеличение толщины диафрагмы, ограничение ее подвижности, замедление скорости расслабления мышечной части диафрагмы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, дисфункция диафрагмы.

DIAGNOSTICS OF DISTURBANCES IN THE FUNCTIONAL STATE OF THE DIAPHRAGM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AFTER COVID-19

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

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

SUMMARY. Aim. Assessment of the functional state of the diaphragm in patients with COPD who underwent COVID-19. **Materials and methods.** The study included 35 patients with COPD complicated by compensated chronic cor pul-

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

Elena V. Magalyas, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: elenamagalias@mail.ru

Для цитирования:

Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В. Диагностика нарушений функционального состояния диафрагмы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.44–50. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-44-50

For citation:

Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V. Diagnostics of disturbances in the functional state of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):44–50 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-44-50

monale (CCP): group 1 included 15 patients with COPD who had COVID-19, group 2 included 20 patients with COPD. Patients were examined 3 months after suffering COVID-19. The functional state of the diaphragm was studied using the VIVID S70N ultrasound diagnostic system. **Results.** The greatest decrease in the diaphragm dome height was detected in the 1st group ($p=0.001$). The excursion of the diaphragm during quiet breathing was increased in both groups, in the 2nd group the indicator was 11% more than in the 1st group. The diaphragm excursion during forced breathing was reduced in the 1st group ($p=0.02$). The rate of diaphragm excursion during inhalation and exhalation during quiet and forced breathing in both groups was significantly increased compared to the control group. However, in the 1st group, the rate of diaphragm excursion on expiration was 49% higher. These changes may indicate respiratory muscle fatigue in COPD patients who have had COVID-19. The thickness of the muscular part of the diaphragm during inhalation and exhalation during quiet breathing in both groups compared to the control group was significantly higher. These indicators in both groups did not significantly differ from each other. There was a decrease in the thickening fraction of the muscular part of the diaphragm during calm ($p=0.01$) and forced breathing ($p=0.001$) in both groups, which indicates the onset of fatigue of the muscles of the diaphragm in the 2nd group and the initial development of weakness of the diaphragm in the 1st group who had the greatest decrease in this indicator during forced breathing. **Conclusion.** Ultrasonic diagnostic methods significantly expand the possibilities for assessing the functional state of the diaphragm. Patients with COPD who have undergone COVID-19 are characterized by a significant increase in the thickness of the diaphragm, limitation of its mobility, and a slowdown in the rate of relaxation of the muscular part of the diaphragm.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, diaphragm dysfunction.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено непрекращающимся загрязнением окружающей среды, усиливающимся табакокурением и повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями. ХОБЛ – заболевание, которое ложится тяжелым бременем на общество и приобретает все большую социальную значимость [1]. В России, по данным Минздрава, ХОБЛ страдают 2,4 млн человек, а по результатам эпидемиологических исследований Российского респираторного общества – около 11 млн, включая не диагностированные случаи [2]. По данным ВОЗ, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания и развитие тяжелой степени дыхательной недостаточности с формированием декомпенсированного хронического легочного сердца (ХЛС) [1, 2].

В функциональном отношении к органам дыхания следует отнести не только легкие, но также и скелет грудной клетки с дыхательной мускулатурой. Ведущую роль при вентиляции легких играет диафрагма, ее вклад в обеспечение вдоха у здорового человека нельзя переоценить. При ХОБЛ диафрагма претерпевает ряд функциональных изменений. Выраженные нарушения бронхиальной проходимости сопровождаются одышкой, повышением нагрузки на респираторные мышцы, работа которых в этих условиях может увеличиться более чем вдвое, по сравнению со здоровыми людьми. Современные представления о важной роли дисфункции дыхательных мышц в развитии и прогрессировании легочно-сердечной недостаточности диктуют необходимость разработки высокоинформативных методов диагностики и лечения нарушений функциональной способности диафрагмы у больных ХОБЛ [3, 4].

В 2019 году в китайском городе Ухань впервые вы-

явили COVID-19, а ровно два года назад Всемирная организация здравоохранения присвоила новой коронавирусной инфекции статус пандемии. Коронавирус характеризовался быстрым ростом числа заболевших пневмонией неизвестной формы с тяжелым протеканием и осложнениями [5]. По статистике, у 10-20% людей, переболевших COVID-19, сохраняются различные симптомы до 3-6 месяцев после перенесенной инфекции. Следует отметить, что стойкость повреждений органов-мишеней при COVID-19 может быть различной. Одышка часто является постоянным симптомом после COVID-19, даже если сердечная и легочная функции в норме [6–8]. Объем легочного повреждения по данным компьютерной томографии не всегда коррелирует с выраженностью дыхательной недостаточности, что требует поиска дополнительных факторов, определяющих развитие дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. При COVID-19 в острой фазе может нарушаться функция диафрагмы, но частота дисфункции диафрагмы после перенесенного COVID-19 остается неизученной [9, 10]. Поэтому раннее выявление дисфункции дыхательной мускулатуры с последующей коррекцией обнаруженных нарушений является важным звеном в комплексном лечении больных ХОБЛ, после перенесенной инфекции, связанной с COVID-19.

Цель исследования – оценить функциональное состояние диафрагмы у больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС, перенесших COVID-19.

Материалы и методы исследования

С целью изучения функционального состояния диафрагмы обследовано 35 пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС, из них мужчин было 71,4%, женщин – 28,6%. Средний возраст больных составил $65,3 \pm 1,9$ лет, длительность ХОБЛ – $16,4 \pm 2,3$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 15 больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, среднетяжелого течения с из-

менениями при компьютерной томографии 1-2, во 2 группу – 20 пациентов с ХОБЛ. Больные обследованы через 3 месяца после перенесённого COVID-19. Контрольную группу составили 20 добровольцев без патологии легких, сопоставимых по полу и возрасту. Пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее клинический и биохимический анализ крови. Сатурация кислорода крови определялась при помощи пальцевого пульсоксиметра Onyx 9500 (США). Выполнялась мультиспиральная компьютерная томография. ЭКГ в 12 стандартных отведениях проводилась на аппарате Nihon Kohden Cardiofax M (Япония). Ультразвуковое исследование сердечно-легочной гемодинамики выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса Toshiba Aplio (Япония). Функцию внешнего дыхания определяли на спирографе Spiroset 3000 (Германия). С помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Vivid S70N (США), с использованием матричного конвексного датчика с несущей частотой 3,5 МГц изображений в В-, М- и анатомическом М-режимах сканирования изучали функциональное состояние диафрагмы. Регистрировали высоту стояния купола диафрагмы (ВД) и экскурсию диафрагмы при спокойном дыхании (ЭД сд) и форсированном дыхании (ЭД фд); скорость экскурсии диафрагмы на вдохе (СЭД ВД сд) и выдохе (СЭД ВЫД сд) при спокойном дыхании; скорость экскурсии диафрагмы на вдохе (СЭД ВД фд) и выдохе (СЭД ВЫД фд) при форсированном дыхании; скорость сокращения (СС сд) и скорость расслабления (СР сд) мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании (СС фд) и (СР фд), соответственно; толщину мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном (ТМД ВД сд) и (ТМД ВЫД сд), и форсированном дыхании (ТМД ВД фд) и (ТМД ВЫД фд). Рассчитывали фракцию утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном (ФУТ МД сд) и форсированном дыхании (ФУТ МД фд).

Диагностика и лечение ХОБЛ проводились с учетом критериев постановки диагноза и лечения рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [1] и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества [2]. Диагноз COVID-19 устанавливали в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 (14.12.2022) [5]. Пациенты давали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica версия 10.0 для Windows. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для параметров, описываемых нормаль-

ным распределением, проводилось определение средней арифметической величины (M), стандартной ошибки среднего значения (m), для непараметрических данных вычислялась медиана, 25-й и 75-й квартили – Me (Q_{25} ; Q_{75}). При парном сравнении независимых групп уровень значимости различий оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента. При наличии отличий от нормальности применялся непараметрический U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью t-критерия для зависимых выборок, а при отклонении от нормального – T-критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs T Test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов обеих групп отмечалось уменьшение ВД ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл.), однако наибольшее снижение выявлялось в 1 группе пациентов ($p = 0,001$). Данные изменения могут быть связаны с нарушениями тканевой подвижности лёгких и иннервации, наблюдающейся у пациентов после перенесенного COVID-19.

ЭД при спокойном дыхании, несмотря на ее уплощение, была увеличена в обеих группах наблюдения, однако у больных 2 группы этот показатель был на 11% больше, чем у пациентов 1 группы. ЭД при форсированном дыхании была достоверно снижена в 1 группе больных на 29% ($p = 0,02$), что может указывать на начальные признаки дисфункции диафрагмальной мышцы в 1 группе пациентов (табл.).

СЭД на вдохе и выдохе при спокойном дыхании в обеих группах наблюдения была достоверно увеличена, соответственно, на 46 и 38%, при этом наибольшее возрастание этих показателей выявлялось у пациентов 2 группы ($p = 0,01$). При измерении СЭД на вдохе и выдохе при форсированном дыхании так же установлено достоверное повышение этих показателей в обеих группах по сравнению с контрольной, при этом в 1 группе пациентов СЭД на выдохе была выше на 49% (табл.). Это свидетельствует о наличии определенного резерва компенсаторных возможностей главной дыхательной мышцы.

Толщина мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном дыхании в обеих группах больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля была достоверно выше. При этом данные показатели в 1 и 2 группах больных достоверно не отличались между собой (рис. 1), что объясняется гипертрофией диафрагмальной мышцы у больных ХОБЛ. При форсированном дыхании на вдохе толщина мышечной части диафрагмы в 1 группе была достоверно выше, по сравнению с группой контроля. Однако на выдохе наблюдалась лишь тенденция к увеличению ($p = 0,05$) этого показателя (рис. 1). Данные изменения могут свидетельствовать об утомлении дыхательной мускула-

туры у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, но пока не являются маркерами ее слабости, так как выдох – процесс менее энергоемкий и дыхательная

мускулатура выполняет работу в более благоприятных условиях.

Таблица

Параметры функционального состояния диафрагмы у больных ХОБЛ

Параметр	Контроль (n=20)	1 группа (n=15)	2 группа (n=20)
	1	2	3
ВСД, см	7,0 (6,94; 7,06)	4,1 (3,96; 4,24) $p_{1-2}=0,001$	4,5 (4,42; 4,58) $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,04$
СЭД ВД сд, см/с	1,5 (1,43; 1,57)	2,3 (2,12; 2,66) $p_{1-2}=0,02$	2,8 (2,67; 2,93) $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$
СЭД ВЫД сд, см/с	1,3 (1,18; 1,42)	1,8 (1,01; 1,97) $p_{1-2}=0,02$	2,1 (1,98; 2,22) $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$
СЭД ВД фд, см/с	3,9 (3,69; 4,11)	6,5 (5,9; 7,1) $p_{1-2}=0,01$	7,4 (6,51; 8,29) $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,04$
СЭД ВЫД фд, см/с	4,0 (3,84; 4,16)	6,9 (5,74; 8,07) $p_{1-2}=0,01$	6,0 (5,28; 6,72) $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,04$
ЭД сд, см	1,3 (0,98; 1,62)	1,9 (1,4; 2,4) $p_{1-2}=0,02$	2,1 (1,85; 2,78) $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$
ЭД фд, см	5,1 (4,18; 6,02)	3,6 (3,33; 3,87) $p_{1-2}=0,001$	4,2 (4,09; 4,31) $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$

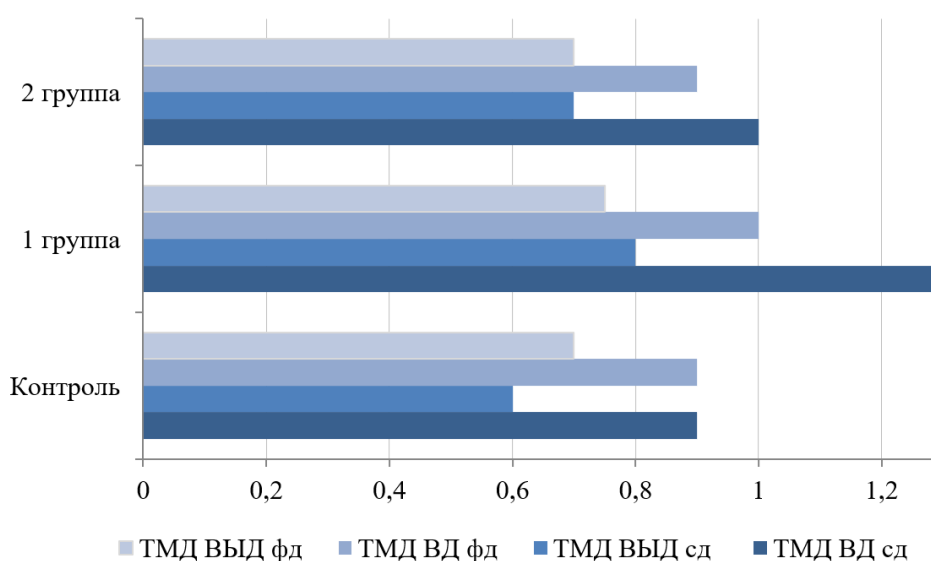


Рис. 1. Толщина мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании (см).



Рис. 2. Скоростные показатели мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании (см/с).

Определение скоростных показателей сокращения и расслабления диафрагмальной мышцы показало, что при спокойном дыхании скорость сокращения была достоверно выше в обеих группах больных ХОБЛ, по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Статистически значимого различия этих параметров в 1 и 2 группах не было. Следовательно, у обследованных больных дыхательная мускулатура еще могла осуществлять повышенную работу, имея некоторый запас выносливости.

Скорость сокращения при форсированном дыхании у пациентов обеих групп имела тенденцию к замедлению по сравнению с контрольной группой ($p=0,05$), значительное снижение СС зарегистрировано у пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19 (рис. 2). Это указывает на развитие дисфункции диафрагмы, ведущей к развитию дыхательной недостаточности, основным признаком которой является прогрессирующая одышка.

При регистрации скорости расслабления мышечной

части диафрагмы при спокойном дыхании наблюдалось статистически значимое ее увеличение в обеих группах больных, по сравнению с группой контроля. При этом наибольшее повышение СР выявлялось во 2 группе пациентов, что на 92% ($p=0,001$) превышало данный показатель в контрольной группе. При форсированном дыхании СР мышц диафрагмы у пациентов 1 группы была снижена на 14% ($p=0,01$), тогда как у больных 2 группы имела лишь тенденцию к замедлению по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Таким образом, процесс расслабления мышц у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, претерпевает большие изменения, чем процесс сокращения. Это еще раз подтверждает существующее мнение о том, что биомеханические и гистохимические процессы, происходящие в волокнах мышц при расслаблении, процесс более сложный и тем самым более уязвимый, чем процесс сокращения, поэтому страдает и нарушается в первую очередь [8].

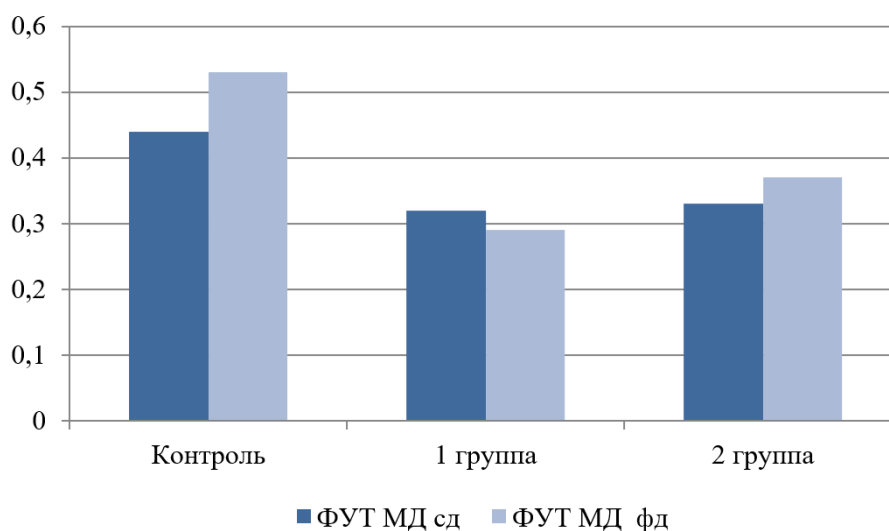


Рис. 3. Фракция утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании.

Сократительную способность диафрагмальной мышцы можно более точно оценить при расчёте фракции утолщения мышечной части диафрагмы. При спокойном дыхании ФУТ мышечной части диафрагмы была снижена в обеих группах (в среднем на 24%, $p=0,01$), по сравнению с группой контроля (рис. 3). При форсированном дыхании зарегистрировано более выраженное снижение ФУТ МД (в среднем на 36%, $p=0,001$). Это указывает на начавшееся утомление мышц диафрагмы у больных 2 группы и уже имеющееся утомление и начальное развитие слабости дыхательных мышц диафрагмы у больных 1 группы, у которых произошло наибольшее снижение ФУТ МД при форсированном дыхании – на 43%.

Выводы

1. Ультразвуковые методы диагностики значительно расширяют возможности оценки функционального состояния диафрагмы, позволяют выявлять ранние признаки дисфункции диафрагмы у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19.

2. Для больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, характерно увеличение толщины диафрагмы, ограниченное ее подвижности при спокойном и форсированном

дыхании.

3. В качестве ранних критериев диагностики нарушений функциональной способности диафрагмы у данных больных следует считать: увеличение толщины мышечной части диафрагмы, уменьшение ее экскурсии при форсированном дыхании и замедление скорости расслабления мышечной части диафрагмы.

4. Снижение фракции утолщения мышечной части диафрагмы у пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, является наиболее информативным показателем нарушения сократительной способности диафрагмальной мышцы.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2020. URL: <https://goldcopd.org>.

2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf.

3. Меньшикова И.Г., Перлей В.Е., Квасникова Ю.В., Скляр И.В., Магальяс Е.В. Коррекция дисфункции диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.64. С.19–22. EDN: YTVLZJ. https://doi.org/10.12737/article_5935fca0ee2974.18739498

4. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы // Терапевтический архив. 2019. Т.91, №3. С.86–92. EDN: ZDFPCX. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000129>

5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 (14.12.2022). 252 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf

6. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F., Soccal P.M., Nicod L.P., von Garnier C. Swiss Recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary Long COVID // Respiration. 2021. Vol.100, Iss.8. P.826–41. <https://dx.doi.org/10.1159/000517255>

7. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X., Solis-Navarro L., Burgos F., Puppo H., Vilaróet J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Pulmonology. 2021. Vol.27, Iss.4. P.328–337. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>

8. Михайлова А.С., Белевский А.С. Постковидный синдром: патогенетические механизмы развития одышки и пути их коррекции // Практическая пульмонология. 2021. №3. С.3–10. EDN: OTHZSZ. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12415>

9. Farr E., Wolfe A.R., Deshmukh S., Rydberg L., Soriano R., Walter J.M., Boon A.J., Wolfe L.F., Franz C.K. Diaphragm dysfunction in severe COVID-19 as determined by neuromuscular ultrasound // Ann. Clin. Transl. Neurol. 2021. Vol.8, Iss.8. P.1745–1749. <https://doi.org/10.1002/acn3.51416>

10. Ferrandi P.J., Alway S.E., Mohamed J.S. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies // J. Appl. Physiol. (1985). 2020. Vol.129, Iss.4. P.864–867. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2020>

REFERENCES

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org>.

2. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines]. 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf.
3. Menshikova I.G., Perley V.E., Kvasnikova Y.V., Sklyar I.V., Magalas E.V. [Correction of diaphragm dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (64):19–22 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5935fca0ee2974.18739498
4. Nekludova G.V., Avdeev S.N. [Possibilities of ultrasound research of the diaphragm]. *Ter. Arkh.* 2019; 91(3):86–92 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000129>. PMID: 31094465.
5. [The prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation, version 17 (12/14/2022)] (in Russian). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf
6. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F., Soccia P.M., Nicod L.P., von Garnier C.; Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary Long COVID. *Respiration* 2021; 100(8):826–41. <https://dx.doi.org/10.1159/000517255>
7. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X., Solis-Navarro L., Burgos F., Puppo H., Vilaróet J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021; 27(4):328–37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
8. Mihaylova A.S., Belevskiy A.S. [Post-COVID syndrome: pathological mechanisms of dyspnea development, and the ways to correct it]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2021; (3):3–10 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12415>
9. Farr E., Wolfe A.R., Deshmukh S., Rydberg L., Soriano R., Walter J.M., Boon A.J., Wolfe L.F., Franz C.K. Diaphragm dysfunction in severe COVID-19 as determined by neuromuscular ultrasound. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021; 8(8):1745–1749. <https://doi.org/10.1002/acn3.51416>
10. Ferrandi P.J., Alway S.E., Mohamed J.S. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2020; 129(4):864–867. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2020>

Информация об авторах:

Author information:

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

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

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

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

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

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

Поступила 13.06.2023
Принята к печати 27.06.2023

Received June 13, 2023
Accepted June 27, 2023

УДК 616-002.182-08-039.57]616-036.21:578.834.1"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-51-58

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

И.В.Демко^{1,2}, М.Г.Мамаева^{1,2}, Н.В.Гордеева^{1,2}, М.Н.Чащина¹, А.А.Новикова², Н.Ю.Павлова^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

РЕЗЮМЕ. Введение. Инфекция COVID-19 изменяет иммунную толерантность организма, что может повлиять на течение системных заболеваний, вызванных изменениями функции иммунитета. У больных саркоидозом, так же как и у пациентов с системными заболеваниями, имеется нарушение функционирования иммунной системы. Они получают иммуносупрессивную терапию, вследствие чего подвержены риску инфекционных заболеваний, в том числе вирусных. **Цель.** Изучение течения саркоидоза в период 2020-2022 гг. и частоты заболевания инфекцией COVID-19 у пациентов, наблюдавшихся у пульмонолога кабинета саркоидоза поликлиники Краевой клинической больницы, оценка частоты случаев саркоидоза после перенесенной COVID-19. **Материалы и методы.** Проанализирована 301 карта амбулаторного больного с диагнозом «саркоидоз». Оценивали анамнестические данные, сведения о вакцинации против COVID-19, результаты физикального обследования, мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в динамике, данные и методы морфологической верификации, объем получаемой терапии по поводу саркоидоза. **Результаты.** Были получены данные, что сочетание активного саркоидоза и COVID-19 не способствовало тяжелому течению вирусной инфекции и прогрессии в течении гранулематоза. У пациентов с исходными умеренными или тяжелыми нарушениями функции легких вследствие саркоидоза и длительным применением системных глюкокортикостероидов не отмечено увеличения частоты неблагоприятных исходов COVID-19. При анализе случаев летальных исходов стало известно, что в первом случае факторами, определяющими неблагоприятный прогноз при COVID-19 явились хроническое рецидивирующее течение саркоидоза и длительный период приема системных глюкокортикостероидов; во втором случае факторами неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции выступили сочетание саркоидоза с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и ожирением. Были получены данные о новых случаях саркоидоза после перенесенной COVID-19, что возможно объясняется взаимодействием вируса SARS-CoV-2 и иммунной системы человека, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, нарушением продукции интерферонов. Однако данное утверждение требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: COVID-19, саркоидоз, иммунная система, системные глюкокортикостероиды.

OUTPATIENT MANAGEMENT OF SARCOIDOSIS IN THE COVID-19 PANDEMIC

I.V.Demko^{1,2}, M.G.Mamaeva^{1,2}, N.V.Gordeeva^{1,2}, M.N.Chashchina¹, A.A.Novikova², N.Yu.Pavlova^{1,2}

¹Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. COVID-19 infection alters the body's immune tolerance, which can affect the course of

Контактная информация

Марина Геннадьевна Мамаева, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Marina G. Mamaeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Для цитирования:

Демко И.В., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Чащина М.Н., Новикова А.А., Павлова Н.Ю. Ведение пациентов с саркоидозом на амбулаторном этапе в условиях пандемии COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.51–58. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-51-58

For citation:

Demko I.V., Mamaeva M.G., Gordeeva N.V., Chashchina M.N., Novikova A.A., Pavlova N.Yu. Outpatient management of sarcoidosis in the COVID-19 pandemic. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):51–58 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-51-58

systemic diseases caused by alterations in immune function. Patients with sarcoidosis, just like patients with systemic diseases, have impaired immune system function. They receive immunosuppressive therapy, so they are at risk of infectious diseases, including the viral ones. **Aim.** To investigate the course of sarcoidosis in the period 2020-2022, the incidence of COVID-19 infection in patients treated by the pulmonologist of the sarcoidosis-polyclinic office of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital and to evaluate the incidence of sarcoidosis after COVID-19. **Materials and methods.** 301 outpatient charts of patients diagnosed with sarcoidosis were analyzed. Anamnestic data, information on vaccination against COVID-19, results of physical examination, multispiral computed tomography of thoracic organs in dynamics, data and methods of morphological verification, the volume of the received therapy for sarcoidosis were assessed. **Results.** There was evidence that the combination of active sarcoidosis and COVID-19 did not contribute to a severe course of viral infection and progression in the course of granulomatosis. In patients with baseline moderate or severe pulmonary function impairment due to sarcoidosis and long-term use of systemic glucocorticosteroids, no increase in the incidence of adverse COVID-19 outcomes was noted. When analyzing fatal cases, it became known that in the first case, chronic recurrent sarcoidosis and prolonged use of systemic glucocorticosteroids were the factors determining the adverse prognosis in COVID-19. In the second case, the combination of sarcoidosis with cardiovascular disease, diabetes mellitus, and obesity were adverse outcome factors. New cases of sarcoidosis after COVID-19 have been reported, this may be explained by the interaction between SARS-CoV-2 and human immune system, imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, disruption of interferon production. However, this statement requires further research.

Keywords: COVID-19, sarcoidosis, immune system, systemic glucocorticosteroids.

Известно, что инфекция COVID-19 изменяет иммунную толерантность организма, что может повлиять на течение системных заболеваний, вызванных изменениями функции иммунитета, в частности, саркоидоз. Пациенты с системными заболеваниями, как правило, подвержены риску присоединения различных инфекций, в том числе вирусных, так как в основе патогенеза лежит нарушение функции иммунной системы и применение иммуносупрессивной терапии. В эту группу можно отнести и пациентов с саркоидозом [1].

Как следует из определения, саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [2]. Лечение саркоидоза в некоторых случаях сопровождается длительным приемом иммуносупрессивных препаратов – кортикостероидов, антимаболических и препаратов биологической терапии.

В период пандемии больные саркоидозом относились к группе риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции из-за их иммунологического фона, поражения легких и применяемой иммуносупрессивной терапии. Особо высокий риск был у пациентов с саркоидозом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической почечной и/или печеночной недостаточностью, а также возрастом более 65 лет.

Было выявлено, что между COVID-19 и саркоидозом имеются общие патогенетические механизмы [1].

Кроме того, пациенты с саркоидозом имели определенные генетические характеристики, которые могли повышать риск заражения SARS-CoV-2 и приводить к тяжелому течению COVID-19. Так, исследователи из Китая, проанализировав случаи тяжелой формы COVID-19 у пациентов с саркоидозом, обнаружили 33

общих DEG (дифференциально экспрессированных генов), характерных для саркоидоза и COVID-19. После чего стало известно об участии DEG в иммунном ответе и активной продукции цитокинов [3].

Легкие обладают высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы и являются ведущим местом синтеза ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2). Ренин-ангиотензиновая система активируется в легких после острого легочного повреждения, чтобы способствовать восстановлению легких. Однако избыток АПФ-2 способствует отеку тканей, приводит к легочному фиброзу, что способствует нарушению функции легких. При саркоидозе уровень АПФ-2 является одним из критериев активности гранулематозного процесса. Значительное повышение содержания АПФ-2 отмечается в результате его активного синтеза эпителиоидными клетками, входящими в состав гранулемы [4]. Вирус SARS-Cov-2 также использует АПФ-2. Связывание SARS-Cov-2 и АПФ-2 приводит к опосредованному ренин-ангиотензиновой системой иммунному ответу, который, в первую очередь, вызывает поражение легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что является важной причиной смерти при инфекции COVID-19 [5].

Возникновение пандемии COVID-19 заставило врачей-пульмонологов задуматься об опасности присоединения коронавирусной инфекции к такому системному заболеванию, как саркоидоз, а также о способности вируса SARS-CoV-2 вызывать гранулематозные процессы в легких и изменять течение саркоидоза.

Целью нашего исследования явилось изучение течения саркоидоза в период 2020-2022 гг., частоты заболевания инфекцией COVID-19 у пациентов, наблюдавшихся у пульмонолога кабинета интерстициальных заболеваний легких поликлиники КГБУЗ «Краевая клиническая больница», оценка частоты случаев саркоидоза после перенесенной COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проанализирована 301 карта амбулаторных больных с диагнозом «саркоидоз», которые находятся под наблюдением врача пульмонолога в консультативно-диагностической поликлинике КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с января 2019 по сентябрь 2022 гг. По периоду обращения пациенты распределены на три группы (табл.).

В процессе анализа медицинской документации оценивали: жалобы, анамнез заболевания, сведения о вакцинации против COVID-19, результаты физикального обследования, МСКТ органов грудной клетки (ОГК) в динамике, данные морфологического исследования, объем получаемой терапии по поводу саркоидоза.

Таблица

Группы наблюдения пациентов с саркоидозом

Пациенты	2020 год	2021 год	2022 год
Количество, абс.	132	45	124
Мужчины, абс. (%)	47 (35%)	11 (24%);	45 (36%)
Женщины, абс. (%)	85 (65%)	34 (76%)	79 (64%)
Медиана возраста, лет	52,0 (40,75; 60,75)	52,0 (40,0; 60,0)	52,0 (39,5; 60,0)

Результаты исследования и их обсуждение

В 2020 году пульмонолога посетили 130 пациентов с ранее установленным диагнозом «саркоидоз» и 2 больных, которым диагноз был установлен впервые. В 2021 году на прием пришли 35 пациентов с ранее установленным диагнозом и 10 человек, у которых диагноз был установлен впервые. В 2022 году посетили пульмонолога 119 человек с ранее установленным диагнозом и 17 человек с впервые диагностированным саркоидозом.

Следует отметить, что в 2020 году у пациентов, посетивших пульмонолога, диагноз «саркоидоз» морфологически верифицирован в 99,2% (131 человек). Морфологическая верификация проводилась различными способами. Диагноз «саркоидоз» в 2020 году установлен с помощью видеоторакоскопии (ВТС) у 65 (49%) пациентов, медиастиноскопии (МС) – у 29 (22%) человек, фибробронхоскопии с чрезбронхиальной биопсией (ФБС с ЧБЛ) – у 25 (19%) пациентов. Лишь в единичных случаях диагноз был установлен при помощи биопсии лимфатического узла. Подобная картина наблюдалась и в 2021 году: ВТС – 23 (49%), МС – 15 (32%), ФБС с ЧБЛ – 4 (9%) и биопсия лимфатического узла – 2(8%) пациента. В 2022 году лидирующая роль принадлежала ВТС – 50 человек (40%), МС проведена в 41 случае (33%), ФБС с ЧБЛ – 26 (21%) человек, биопсия лимфатического узла – 3 (3%) человека. Следует отметить, что ВТС была проведена как в условиях КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер», так и в отделении торакальной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Биопсия лимфатических узлов проводилась хирургами КГБУЗ «Краевая клиническая больница» и онкологами КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И.Крыжановского», медиастиноскопия выполнялась только в условиях онкологического диспансера.

При оценке приверженности терапии было уста-

новлено, что в 2020 году большая часть пациентов – 127 (96%) человек получали назначенное лечение. В 2021 году 44 (98%) пациента принимали назначенную ранее терапию. В 2022 году 117 (94%) больных придерживались назначенного лечения.

В структуре получаемых препаратов на первом месте был токоферола ацетат (витамин Е в дозировке 400 МЕ), его принимала большая часть пациентов: 124 (94%) человека в 2020 году, 43 (95,6%) больных в 2021 году, 117 (94%) пациентов в 2022 году. На втором месте, незначительно уступая токоферолу, стоял пентоксифиллин в дозировке 300-1200 мг. Его получали 119 (90%) больных в 2020 году, 43 (95,6%) человека в 2021 году и 116 (93,5%) в 2022 году. Отказ от его применения у некоторых пациентов был связан с развитием неблагоприятных побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, головных болей. Системные кортикостероиды (СГКС) назначались в 2020 году 37 (28%) больным, в 2021 году – 10 (22%) пациентам и в 2022 году – 36 (29%) больным. В случае рефрактерности к СГКС при генерализованной форме саркоидоза назначался метотрексат. В 2020 году один пациент принимал метотрексат в дозировке 15 мг в неделю. Следует отметить, что применение СГКС при прогрессирующем или генерализованном саркоидозе является единственным методом лечения, одобренным FDA и включенным в инструкцию к преднизолону в России и за рубежом [6]. Однако Американский комитет экспертов рекомендует при стабильном течении саркоидоза ограничить иммуносупрессивную терапию, а именно, снизить дозу глюкокортикостероидов до минимально эффективных доз [7].

В то же время известно, что при инфекции COVID-19 СГКС применяли при тяжелом течении вирусной инфекции с целью профилактики цитокинового шторма и развития ОРДС, и прогрессировании поражения легких по данным МСКТ. Системные кортикостероиды рекомендованы для лечения тяжелых форм

коронавирусной инфекции во временных клинических рекомендациях по лечению инфекции COVID-19, начиная с 4 версии.

Что же касается заболеваемости COVID-19 в нашей популяции больных саркоидозом, то стало известно, что из всех пациентов, посетивших врача-пульмонолога в 2020 году, коронавирусную инфекцию перенесли 15 (11%) человек, в 2021 году инфекцией COVID-19 переболели 18 (40%) человек, в 2022 году COVID-19 перенесли 68 (54,8%) пациентов.

Следует отметить, что небольшое количество пациентов на приеме пульмонолога в 2021 году связано с отсутствием плановых консультаций в очном режиме и увеличением on-line консультаций. В обобщенных результатах зарубежных исследований по ведению больных в условиях пандемии представлены рекомендации для пациентов с саркоидозом, касающиеся необходимости ограничения посещений общественных мест, в частности, медицинских учреждений, а также по коррекции иммуносупрессивной терапии [6].

Нами был проведен анализ случаев заболеваемости COVID-19 пациентов с саркоидозом. Среди всех случаев COVID-19 в 2020 году тяжелое течение коронавирусной инфекции было зарегистрировано у двух больных, страдающих генерализованным саркоидозом. Первая пациентка в возрасте 52 лет, в течение 4 лет принимала СГКС, начиная с дозы 30 мг с постепенным снижением до 5 мг в сутки. На момент заболевания COVID-19 она СГКС не принимала. Течение COVID-19 осложнилось вирусной пневмонией тяжелого течения с объемом поражения легочной ткани КТ 3-4. У этой пациентки был диагностирован тяжелый ОРДС, потребовавший респираторной поддержки (ИВЛ) в условиях отделения реанимации в течение 20 дней. Дальнейшее долечивание в инфекционном отделении Базового инфекционного госпиталя КГБУЗ «Краевая клиническая больница» закончилось клиническим выздоровлением. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с объемом поражения легких КТ 2 по МСКТ ОГК. На приеме у врача-пульмонолога через 2 месяца было выполнено МСКТ ОГК, где отмечалась положительная динамика в виде регресса патологических изменений легких и сохранении ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов. Медиастинальные лимфоузлы определялись в пределах нормы.

У второй пациентки в возрасте 60 лет, с хроническим рецидивирующим течением саркоидоза, наблюдавшейся в поликлинике КГБУЗ «Краевая клиническая больница» в течение 10 лет и принимавшей все это время СГКС в дозе 10-15 мг в сутки, отмечалось тяжелое течение инфекции COVID-19, осложнившейся присоединением двусторонней вирусной пневмонии с объемом поражения КТ 3-4. Больная была госпитализирована в инфекционное отделение Базового инфекционного госпиталя КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Спустя трое суток нарастание дыхательной

недостаточности потребовало респираторной поддержки (ИВЛ) в отделении реанимации. Несмотря на интенсивную терапию и респираторную поддержку, пациентка скончалась на 9 сутки.

В статье немецких исследователей описан случай глюкокортикоид-индуцированного рецидива COVID-19 у пациента с саркоидозом. Были приведены данные, что иммуносупрессия глюкокортикостероидами способна вызывать рецидив COVID-19 даже после клинической ремиссии. При этом повторное заражение было маловероятно из-за строгих соблюдения изоляционных мер. По их мнению, лечение СГКС в дозах, эквивалентных преднизолону 10 мг/сутки или выше, было связано с увеличением частоты госпитализаций при COVID-19 [8].

В 2021 году среди всех пациентов, находящихся под наблюдением, зарегистрирован один летальный исход у пациентки в возрасте 60 лет, страдавшей саркоидозом II с поражением легких и медиастинальных лимфоузлов. В 2020 году на МСКТ ОГК у нее отмечался полный регресс рентгенологической картины саркоидоза (исчезновение легочной диссеминации, уменьшение до нормы медиастинальных лимфоузлов). В связи с клинико-рентгенологической ремиссией, были отменены СГКС. Однако у пациентки имелись сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь III, риск 4, сахарный диабет 2 типа и морбидное ожирение III ст. Согласно полученным данным, сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, сахарный диабет, морбидное ожирение являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 [1]. Таким образом, факторами риска летального исхода в данном случае были не тяжесть поражения легких, не особенности течения саркоидоза (генерализованная форма) и прием СГКС, а сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение, являющиеся факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Испанские исследователи, проанализировавшие клинические наблюдения больных с саркоидозом легких, пришли к выводу, что к факторам риска неблагоприятного исхода инфекции SARS-CoV-2 можно отнести пожилой возраст пациентов с саркоидозом, наличие сердечно-сосудистой патологии, а также хроническую печеночную или почечную недостаточность [9]. Сходный вывод был сделан французскими исследователями, которые в период пандемии COVID-19 в Париже проанализировали данные 199 пациентов с саркоидозом и выяснили, что у всех больных с летальным исходом было, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание – гипертония, диабет, избыточный вес, а у половины было два или более сопутствующих заболеваний [10].

В 2022 году среди больных с саркоидозом летальных исходов не зарегистрировано. Полученные данные можно объяснить циркуляцией в 2022 году штамма вируса SARS-CoV-2 «Омикрон». Новый штамм отли-

чался от предыдущих более высокой контагиозностью, но при этом относительно легким течением заболевания и меньшим процентом поражения легких с редким развитием ОРДС [11].

Новые случаи саркоидоза

Анализ новых случаев саркоидоза в период коронавирусной инфекции в 2020 году показал, что 2 пациента с вновь установленным диагнозом саркоидоза инфекцией COVID-19 не болели. В 2021 году из 10 больных с впервые установленным диагнозом саркоидоза только 2 человека перенесли инфекцию COVID-19. У одной пациентки коронавирусная инфекция была подтверждена методом ПЦР. У нее спустя 2 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, выявлена мелкоочаговая диссеминация и увеличение медиастинальных лимфоузлов на МСКТ органов грудной клетки. Проведение МС позволило верифицировать диагноз «саркоидоз II». У второй пациентки при обследовании методом ИФА были выявлены антитела класса IgG к SARS-CoV-2 в высоком диагностическом титре, что подтверждало перенесенную инфекцию COVID-19. У этой пациентки на МСКТ ОГК была выявлена медиастинальная лимфоаденопатия. При проведении МС гистологически верифицирован саркоидоз внутригрудных лимфоузлов. Обеим пациенткам была рекомендована терапия пентоксифиллином и токоферола ацетатом.

И, наконец, в 2022 году среди 17 пациентов с вновь установленным диагнозом «саркоидоз» инфекцией COVID-19 переболели 11 человек. У этих пациентов в разные сроки, от 3 до 9 месяцев, впервые были обнаружены легочная диссеминация и увеличение медиастинальных лимфоузлов на МСКТ ОГК. При углубленном анализе этих случаев стало известно, что 3 пациента, перенесших COVID-19 в 2020-2022 гг., наблюдаются пульмонологом поликлиники с синдромом легочной диссеминации, у них (по различным причинам) гистологическая верификация отсутствует.

В 8 случаях у пациентов с легочной диссеминацией была проведена морфологическая верификация (у 6 пациентов – ВТС, у 2 – МС). Во всех случаях получена типичная гистологическая картина саркоидоза. В одном случае установлен диагноз генерализованного саркоидоза с поражением лимфоузлов средостения, периферических лимфоузлов и легких, у 7 пациентов – саркоидоз II. Четырём больным были назначены СГКС в суточной дозе 30-40 мг. Четырём пациентам рекомендован прием пентоксифиллина в суточной дозе 1200 мг и токоферола ацетата в суточной дозе 400 МЕ. Полученные результаты диагностики новых морфологически верифицированных случаев саркоидоза у больных, перенесших в 2020-2022 гг. инфекцию COVID-19, требуют дообследования и объяснения.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что коронавирусная инфекция COVID-19 может приводить к дисрегуляции иммунной системы

с развитием аутоиммунных проявлений и заболеваний, в частности саркоидоза [12]. Появились отдельные сообщения о случаях саркоидоза, выявленного в период пандемии COVID-19. Пациенты после выздоровления от COVID-19 обращались в поликлинику, где у них были выявлены симптомы и изменения в легких при рентгенологическом исследовании, характерные для саркоидоза. На основании полученных данных исследователи предположили, что саркоидоз также возможно рассматривать как позднее осложнение COVID-19 [13].

Также известно, что для лечения инфекции COVID-19 применяются препараты интерферона и индукторы интерферонов. В последнее время появились отдельные сообщения о развитии саркоидоза или саркоидоподобных реакций после применения интерферонов [8]. Были опубликованы данные, где описаны клинические случаи развития саркоидоза как после нескольких недель, так и после года приема препаратов интерферона. Диагноз саркоидоза был установлен на основании кожных изменений, результатов рентгенологического исследования и данных КТ органов грудной клетки [14].

Если при саркоидозе интерфероны участвуют в патогенезе образования гранулемы, то при инфекции COVID-19, что следует из проведенных исследований, происходит активация провоспалительных цитокинов, одновременно с подавлением синтеза противовоспалительных цитокинов, включая интерфероны [8].

Заключение

Подводя итоги нашего исследования, можно сделать выводы, что в популяции пациентов, наблюдавшихся у пульмонолога в условиях поликлиники КГБУЗ «Краевая клиническая больница» в период 2020-2022 гг., сочетание активного саркоидоза и COVID-19 не способствовало тяжелому течению вирусной инфекции и прогрессии в течении гранулематоза.

У преобладающего большинства больных саркоидозом не отмечено тяжелого течения инфекции COVID-19. У пациентов с исходными умеренными или тяжелыми нарушениями функции легких вследствие саркоидоза и длительного применения СГКС, не отмечено увеличения частоты неблагоприятных исходов COVID-19.

Анализ случаев летальности от COVID-19 двух пациентов с саркоидозом показал, что в первом случае факторами, определяющими неблагоприятный прогноз при инфекции COVID-19, явились хроническое рецидивирующее течение саркоидоза и длительный период приема СГКС. Во втором случае факторами неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции выступили сочетание саркоидоза с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и ожирением.

По данным литературы, в целом для России характерно более раннее выявление саркоидоза благодаря массовому флюорографическому исследованию и дис-

пансеризации, в связи с чем доля больных, требующих иммуносупрессивной терапии, заметно ниже, чем в западных странах, а применение токоферола ацетата (витамина Е) и пентоксифиллина коррекции дозы не требует [15].

В нашем исследовании были проанализированы случаи диагностики саркоидоза у пациентов, перенесших COVID-19 в 2020–2022 гг. Возможно, это объясняется взаимодействием вируса SARS-CoV-2 и иммунной системы человека, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, нарушением продукции интерферонов. Однако данное утверждение

требует проведения дальнейших исследований.

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. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Амиров Н.Б. COVID-19 и саркоидоз: коморбидность, последствия, причинно-следственные связи. Обзор литературы // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т.15, №4. С.70–79. EDN: AQIKDG. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(4\).70-79](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(4).70-79)
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №6. С.806–833. EDN: GZUCCX. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>
3. Fu L., Yao M., Liu X., Zheng D. Using bioinformatics and systems biology to discover common pathogenetic processes between sarcoidosis and COVID-19 // Gene Reports. 2022. Vol.27. Article number: 101597. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101597>
4. Zhao M., Tian C., Cong S., Di X., Wang K. From COVID-19 to Sarcoidosis: How Similar Are These Two Diseases? // Front. Immunol. 2022. Vol.13. Article number: 877303. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.877303>
5. Визель А.А., Визель И.Ю., Костинов М.П., Амиров Н.Б. Саркоидоз. Новая инфекция COVID-9 и вопросы вакцинации // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т.14, №4. С.48–57. EDN: HQDDJY. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(4\).48-57](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(4).48-57)
6. Визель А.А., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р. Саркоидоз в период пандемии новой инфекции COVID-19 // Медицинский алфавит. 2020. №19. С.65–69. EDN: FOFLYO. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-65-69>
7. Добин В.Л., Панин И.В. Саркоидоз и COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. 2021. Т.99, №8. С.7–12. EDN: CMSBVC. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-7-12>
8. Györfi A.H., Kopp M., May M., Vetter M., Uder M., Kremer A.E., Schett G., Harrer T., Distler J.H.W. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol.2020. P.218–258. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218258>
9. Saketkoo L.A., Jensen K., Nikolettou D., Newton J.J., Rivera F.J., Howie M., Reese R.K., Goodman M., Hart P.B., Bemby W., Russell A., Lian I., Lammi M.R., Scholand M.B., Russell A.M. Sarcoidosis Illuminations on Living During COVID-19: Patient Experiences of Diagnosis, Management, and Survival Before and During the Pandemic // J. Patient Exp. 2022. Vol.9. Article number: 23743735221075556. <https://doi.org/10.1177/23743735221075556>
10. Lommatzsch M., Rabe K.F., Taube C., Joest M., Kreuter M., Wirtz H., Blum T.G., Kolditz M., Geerdes-Fenge H., Otto-Knapp R., Häcker B., Schaberg T., Ringshausen F.C., Vogelmeier C.F., Reinmuth N., Reck M., Gottlieb J., Konstantinides S., Meyer J., Worth H., Windisch W., Welte T., Bauer T. Risk Assessment for patients with chronic respiratory conditions in the context of the SARS-CoV-2 pandemic statement of the German Respiratory Society with the support of the German Association of Chest Physicians // Respiration. 2022. Vol.101, Iss.3. P.307–320. <https://doi.org/10.1159/000518896>
11. Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Жанибеков Ж.Ж., Руженцова Т.А. Вопросы этиотропной терапии в условиях распространения штамма «омикрон» SARS-CoV-2: реальная практика // Медицинский алфавит. 2022. №14. С.27–30. EDN: ПТСРЗ. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-27-30>
12. Gracia-Ramos A.E., Martin-Nares E., Hernandez-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis // Cells. 2021. Vol.10, Iss.12. Article number: 3592. <https://doi.org/10.3390/cells10123592>
13. Somboonviboon D., Wattanatham A., Keorochana N., Wongchansom K. Sarcoidosis developing after COVID-19: A case report // Respirol. Case Rep. 2022. Vol.10, Iss.9. Article number: e01016. <https://doi.org/10.1002/rcr2.1016>
14. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз и интерфероны: звенья патогенеза и ятрогения // Практическая пульмонология. 2017. №1. С.44–50. EDN: YUBPSL.
15. Демко И.В., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Зеленый С.В. Редкий вариант

течения саркоидоза // Сибирское медицинское обозрение. 2019. №6(120). С.112–116. EDN: RKQIRE. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-6-112-116>

REFERENCES

1. Vizel A.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Amirov N.B. [COVID-19 and sarcoidosis: comorbidity, consequences, cause-and-effect relationships. Literature review]. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2022; 15(4):70–79 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(4\).70-79](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(4).70-79)
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Zaicev A.A., Kravchenko N.Yu., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovieva I.P., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Tyurin I.E., Frantsuzevich L.Ya., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. [Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya* 2022; 32(6):806–833 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>
3. Fu L., Yao M., Liu X., Zheng D. Using bioinformatics and systems biology to discover common pathogenetic processes between sarcoidosis and COVID-19. *Gene Reports* 2022; 27:101597. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101597>
4. Zhao M., Tian C., Cong S., Di X., Wang K.. From COVID-19 to Sarcoidosis: How Similar Are These Two Diseases? *Front. Immunol.* 2022; 13:877303. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.877303>
5. Vizel A.A., Vizel I.Yu., Kostinov M.P., Amirov N.B. [Sarcoidosis. New COVID-19 infection and vaccination issues]. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2021; 14(4):48–57 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(4\).48-57](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(4).48-57)
6. Vizel A.A., Vizel I.Yu., Shakirova G.R. [Sarcoidosis during COVID-19 new pandemic infection]. *Medical alphabet* 2020; (19):65–69 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-65-69>
7. Dobin V.L., Panin I.V. [Sarcoidosis and COVID-19]. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2021; 99(8):7–12 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-7-12>
8. Györfi A.H., Kopp M., May M., Vetter M., Uder M., Kremer A.E., Schett G., Harrer T., Distler J.H.W. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 2020:218–258. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218258>
9. Saketkoo L.A., Jensen K., Nikolettou D., Newton J.J., Rivera F.J., Howie M., Reese R.K., Goodman M., Hart P.B., Bemby W., Russell A., Lian I., Lammi M.R., Scholand M.B., Russell A.M. Sarcoidosis Illuminations on Living During COVID-19: Patient Experiences of Diagnosis, Management, and Survival Before and During the Pandemic. *J. Patient Exp.* 2022; 9:23743735221075556. <https://doi.org/10.1177/23743735221075556>
10. Lommatzsch M., Rabe K.F., Taube C., Joest M., Kreuter M., Wirtz H., Blum T.G., Kolditz M., Geerdes-Fenge H., Otto-Knapp R., Häcker B., Schaberg T., Ringshausen F.C., Vogelmeier C.F., Reinmuth N., Reck M., Gottlieb J., Konstantinides S., Meyer J., Worth H., Windisch W., Welte T., Bauer T. Risk Assessment for patients with chronic respiratory conditions in the context of the SARS-CoV-2 pandemic statement of the German Respiratory Society with the support of the German Association of Chest Physicians. *Respiration* 2022; 101(3):307–320. <https://doi.org/10.1159/000518896>
11. Chukhliaev P.V., Khavkina D.A., Janibekov J. J., Ruzhentsova T.A. [Issues of etiotropic therapy in conditions of "omicron" strain of SARS-CoV-2 spreading: Real practice]. *Medical alphabet* 2022; (14):27–30 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-14-27-30>
12. Gracia-Ramos A.E., Martin-Nares E., Hernandez-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells* 2021; 10(12):3592. <https://doi.org/10.3390/cells10123592>
13. Somboonviboon D., Wattanathum A., Keorochana N., Wongchansom K.. Sarcoidosis developing after COVID-19: A case report. *Respirol. Case Rep.* 2022; 10(9):e01016. <https://doi.org/10.1002/rcr2.1016>
14. Vizel A.A., Vizel I.Yu. [Sarcoidosis and interferons: pathogenesis and iatrogeny]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; (1):44–50 (in Russian).
15. Demko I.V., Mamaeva M.G., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Soloveva I.A., Zelenyy S.V. [Rare case of sarcoidosis course]. *Siberian Medical Review* 2019; (6):112–116. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-6-112-116>

Информация об авторах:

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последиplomного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: demko64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Author information:

Irina V. Demko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Марина Геннадьевна Мамаева, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>

Marina G. Mamaeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>

Наталья Владимировна Гордеева, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: natagorday@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>

Natalia V. Gordeeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: natagorday@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>

Марина Николаевна Чашина, студентка 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: chashchina-11@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6373-0032>

Marina N. Chashchina, 6th year Student of Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: chashchina-11@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6373-0032>

Анна Анатольевна Новикова, врач-пульмонолог клинико-консультативной поликлиники Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: kierzik85@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-3324-5277>

Anna A. Novikova, MD, Pulmonologist at the Clinical Consultative Polyclinic, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; e-mail: kierzik85@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-3324-5277>

Наталья Юрьевна Павлова, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-профпатолог Краевого центра профпатологии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: pavlovanj@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8755-8012>

Natalia Yu. Pavlova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Occupational Pathologist at the Occupational Pathology Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital; e-mail: pavlovanj@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8755-8012>

Поступила 01.06.2023
Принята к печати 15.06.2023

Received June 01, 2023
Accepted June 15, 2023

УДК 579.842.13:616.24-002(001.891)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-59-68

ВЫДЕЛЕНИЕ РЕДКОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ *CHRYSEOBACTERIUM INDOLOGENES* У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ

А.О.Голубева¹, А.П.Бондаренко¹, Ю.А.Натыкан^{1,3}, О.Е.Троценко¹, О.П.Курганова⁴, Н.Ю.Пшеничная²,
Е.К.Таран⁵

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

³Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», 675002, г. Благовещенск, ул. Первомайская, 30

⁴Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области, 675002, г. Благовещенск, ул. Первомайская, 30

⁵Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница имени профессора С.И.Сергеева» министерства здравоохранения Хабаровского края, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

РЕЗЮМЕ. Введение. Бактерии *Chryseobacterium indologenes* являются редко выявляемыми, малоизученными условно-патогенными бактериями из группы неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), характеризующимися высокой природной и приобретенной множественной лекарственной устойчивостью и причастностью к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи. **Цель.** Анализ выявляемости штаммов *C. indologenes* из различного биоматериала при пневмонии, а также уровня резистентности возбудителя к антимикробным препаратам (АМП). **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили 1740 клинических проб, полученных от больных пневмонией, госпитализированных в стационары г. Хабаровска в период пандемии COVID-19. В том числе: 1305 проб – респираторные образцы (744 пробы мокроты и 561 нозофарингеальный мазок), а также 435 проб аутопсийного материала (ткань лёгкого) от лиц с летальным исходом болезни. Исследование выполнялось классическим бактериологическим методом. Идентификацию возбудителей проводили в баканализаторе Vitek 2 и масс-спектрометре Vitek MS. Чувствительность к АМП определяли диско-диффузионным методом и в баканализаторе. **Результаты.** Проведен сравнительный анализ выявляемости возбудителей всей группы НГОБ и *C. indologenes* из различных клинических образцов. Суммарный показатель выявляемости НГОБ составил 17,3%. Наиболее часто НГОБ выделяли из аутопсийного материала – в 31,7% случаев, реже – из мокроты и нозофарингеальных мазков (13,8 и 10,7%, соответственно). Суммарный показатель выделения *C. indologenes* составил 0,5% случаев (8 изолятов из 1740 проб). С наибольшей частотой этот возбудитель выделяли из фарингеальных мазков – 1,1% (6 случаев из 561 пробы), с наименьшей – из мокроты, что составило 0,3% (2 изолята из 744 проб). В целом из респираторных образцов возбудитель выявляли в 0,6% случаев (8 изолятов из 1305 проб). В аутопсийном материале данный патоген не был обнаружен. Уровень выделения карбапенемустойчивых вариантов *C. indologenes* составил 75% (6 случаев из 8). **Заключение.** Дальнейшая интенсификация методов диагностики позволит

Контактная информация

Александра Олеговна Голубева, младший научный сотрудник, лаборатория бактериальных инфекций, 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: baclab_hniiem@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksandra O. Golubeva, Junior 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, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation. E-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Для цитирования:

Голубева А.О., Бондаренко А.П., Натыкан Ю.А., Троценко О.Е., Курганова О.П., Пшеничная Н.Ю., Таран Е.К. Выделение редкого возбудителя *Chryseobacterium indologenes* у больных пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.59–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-59-68

For citation:

Golubeva A.O., Bondarenko A.P., Nattykan Yu.A., Trotsenko O.E., Kurganova O.P., Pshenichnaya N.Yu., Taran E.K. Isolation of a rare pathogen *Chryseobacterium indologenes* in patients with pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):59–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-59-68

чаще выявлять данные необычные патогены, клиническое значение которых нуждается в дополнительном обосновании.

Ключевые слова: неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Chryseobacterium indologenes*, клинические проявления, внутрибольничная инфекция, пневмония, методы идентификации, антибиотикорезистентность, частота выявления.

ISOLATION OF A RARE PATHOGEN *CHRYSEOBACTERIUM INDOLOGENES* IN PATIENTS WITH PNEUMONIA

A.O.Golubeva¹, A.P.Bondarenko¹, Yu.A.Natykan^{1,3}, O.E.Trotsenko¹, O.P.Kurganova⁴, N.Yu.Pshenichnaya², E.K.Taran⁵

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

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

³*Center of Hygiene and Epidemiology in the Amur region, 30 Pervomayskaya Str., Blagoveshchensk, 675002, Russian Federation*

⁴*Amur Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), 30 Pervomayskaya Str., Blagoveshchensk, 675002, Russian Federation*

⁵*Regional Clinical Hospital named after I.I. Professor S.I. Sergeev, 9 Krasnodarskaya Str., Khabarovsk, 680009, Russian Federation*

SUMMARY. Introduction. *Chryseobacterium indologenes* bacteria are rarely detected, poorly studied opportunistic bacteria of the nonfermenting gram-negative bacilli group that are characterized by high intrinsic and acquired multidrug resistance and involvement in healthcare associated infections. **Aim.** To analyze detection rate of *C. indologenes* strains from various biomaterials obtained from patients with pneumonia, as well as levels of pathogen drug resistance to antimicrobial drugs. **Materials and methods.** The research included 1740 clinical samples obtained from patients with pneumonia hospitalized in in-patient facilities of the Khabarovsk city during the COVID-19 pandemic. Clinical samples included 1305 respiratory samples (744 sputum samples and 561 nasopharyngeal swabs), 435 samples of autopsy material (lung tissue) obtained from patients with a fatal outcome of the disease. The study was performed via classical bacteriological method. Pathogens were identified with Vitek 2 bacteriological analyzer and Vitek MS mass spectrometer. Sensitivity to antimicrobial drugs was determined by disk-diffusion method and in a bacteriological analyzer. **Results.** A comparative analysis of detection of the entire nonfermenting gram-negative bacteria (NFGNB) group and *C. indologenes* from various clinical samples was carried out. Detection rate of NFGNB equaled 17.3%. NFGNB were isolated from autopsy material most often – in 31.7% of cases, less often – from sputum and nasopharyngeal smears (13.8% and 10.7%, respectively). *C. indologenes* was detected in 0.5% of the cases (8 isolates out of 1740 samples). Isolation of this pathogen was most frequent in nasopharyngeal smears – in 1.1% (6 cases out of 561 samples), least frequent – from sputum, which totaled 0.3% (2 isolates from 744 samples). The detection rate of the pathogen in respiratory samples equaled 0.6% (8 isolates out of 1305 samples). This pathogen was not found in the autopsy material. Carbapenem-resistant variants of *C. indologenes* were isolated in 75% (6 cases out of 8) of the cases. **Conclusion.** Further intensifying of diagnostic methods will result in more frequent detection of these unusual pathogens, clinical significance of which needs more justification.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, novel coronavirus infection, clinical symptoms and laboratory parameters of exacerbation, comparative analysis.

В последние годы у пациентов, находящихся на стационарном лечении и особенно в реанимационных отделениях, возросла частота выявления неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), значительно расширился их видовой состав [1].

В группу НГОБ, наряду с такими известными патогенами человека, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., входят микроорганизмы рода *Chryseobacterium*.

Род *Chryseobacterium* (ранее – *Flavobacterium*) принадлежит семейству *Flavobacteriaceae* и по классификации 2005 г. включает 5 видов неферментирующих

грамотрицательных палочковидных бактерий: *Chryseobacterium indologenes*, *Chryseobacterium gleum*, *Chryseobacterium multivorium*, *Chryseobacterium odoratum*, *Chryseobacterium breve* (ранее – *Empedobacter brevis*) [2]. Они широко распространены в окружающей среде, являются представителями почвенного биоценоза и обнаруживаются в воде, различных пищевых продуктах (сырое мясо, рыба, молоко) [3, 4]. Из клинического материала наиболее часто выделяются виды *C. indologenes* и *C. gleum* [2, 3].

В норме *C. indologenes* не встречается в микрофлоре человека [5]. Возбудитель нуждается во влажных условиях обитания, устойчив к хлорированию,

может выжить в водопроводной сети [6, 7]. Больничная обстановка представляет подходящие условия для поддержания, сохранения и накопления этого возбудителя. При наличии источников инфекции, в том числе из категории стационарных больных, влажные поверхности госпитальной среды, жидкостные устройства контаминируются этим возбудителем. Объекты больничной среды сами становятся источниками инфекции для госпитализированных больных. Колонизация пациентов происходит через заражённые медицинские устройства и содержащиеся в них жидкости (аэрозоли, лекарственные растворы, аппараты искусственной вентиляции легких, респираторы, увлажнители, интубационные трубки, холодильники, туманообразующие палатки), контаминированные возбудителем шприцы, внутрисосудистые катетеры, протезы клапанов, что обеспечивает возможность распространения возбудителя в стационаре и возникновения нозокомиальных инфекций [3].

Клиническое значение *C. indologenes* недостаточно определено и нуждается в дополнительном обосновании, поскольку это малоизученный патоген, его редко выделяют из клинических образцов, в литературе описано не так много случаев заболевания [8].

Хризеобактерии являются условно-патогенными микроорганизмами, поражающими в основном новорожденных, а также людей всех возрастных групп с ослабленным иммунитетом [4]. Первичным местом локализации возбудителя обычно являются дыхательные пути. Наиболее частой формой инфекции, вызванной хризеобактериями у взрослых, является пневмония, в том числе связанная с проведением искусственной вентиляции легких. Инфекции *C. indologenes* постепенно регистрируются и у пациентов с нормальным иммунитетом и без имплантации катетера [9].

Появляется всё больше публикаций, свидетельствующих о повышении интереса учёных к группе патогенов с неустановленным клиническим значением. Так, в объемных исследованиях по муковисцидозу, выполненных в Самаре в 2018-2022 гг. (проведен бактериологический анализ 9735 респираторных мазков от больных), показано, что, наряду и одновременно со значимыми патогенами (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus*), всё чаще выявляются хризеобактерии. Из числа лиц-выделителей *C. indologenes* в 28,2% случаев отмечены эпизоды повторных высевов. К 2022 г. участились случаи выявления хризеобактерий как единственных потенциально значимых бактерий при исследовании клинических проб. Отмечены случаи длительного бактериовыделения с кратностью положительных высевов от 5 до 10 эпизодов. Это может указывать на возрастающую роль хризеобактерий при муковисцидозе и возможное усиление патогенного потенциала возбудителя [8].

Данные о чувствительности *C. indologenes* к проти-

вомикробным препаратам остаются очень ограниченными. В литературе имеются немногочисленные сведения о выборе подходящего антибиотика для эмпирического лечения инфекций, вызванных *C. indologenes*.

По данным литературы, микроорганизмы рода *Chryseobacterium* обладают природной устойчивостью ко многим антимикробным препаратам (АМП), применяемым для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями: аминогликозидам (гентамицину, стрептомицину); пенициллинам; цефалоспорином первого, второго и третьего поколений (за исключением цефтазидима); карбапенемам; тетрациклину; хлорамфениколу [3, 10].

В то же время *Chryseobacterium* spp. чувствительны к антибиотикам, традиционно используемым для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами – ванкомицину, рифампицину, клиндамицину [11]. Фторхинолоны в большинстве случаев также активны *in vitro* по отношению к хризеобактериям. Чувствительность различных штаммов *Chryseobacterium* spp. к доксициклину и триметопримсульфаметоксазолу значительно варьирует [12].

На основании имеющихся в литературе данных, стартовыми режимами терапии инфекций, вызванных *Chryseobacterium* spp., следует считать комбинацию рифампицина с ванкомицином или триметопримом/сульфаметоксазолом и монотерапию фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.) [3, 13, 14].

Таким образом, до настоящего времени не существует оптимальной схемы лечения инфекции, обусловленной *C. indologenes*. Антимикробная терапия должна основываться на минимальной подавляющей концентрации антибиотика (МПК), полученной в результате правильно проведенных тестов на чувствительность к АМП [4]. Это важно учитывать, так как инфекция, вызванная данными микроорганизмами, часто приводит к неблагоприятным исходам [15].

Цель исследования – анализ выявляемости из различного биоматериала штаммов *C. indologenes*, выделенных от больных пневмонией, а также уровня резистентности возбудителя к АМП.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили 1740 проб клинического материала, полученного от больных пневмонией из четырех лечебно-профилактических учреждений г. Хабаровска в период пандемии COVID-19 (май 2020 – июнь 2022 г.). В том числе: 1305 проб – респираторные образцы (744 пробы мокроты и 561 назофарингеальный мазок), а также 435 проб аутопсийного материала (ткань легкого) от лиц с летальным исходом болезни.

Исследование клинических проб от больных выполнялось классическим бактериологическим методом. Выросшие микроорганизмы идентифицировали по морфологическим, культуральным и биохимическим признакам с последующим подтверждением ре-

зультатов в бактериологическом анализаторе Vitek 2 Compact 30 (BioMerieux, Франция) с помощью идентификационных карт GN (для идентификации клинически значимых грамотрицательных бактерий), а также в масс-спектрометре Vitek MS.

Определение антибиотикочувствительности проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2021-01) диско-диффузионным методом с набором антибактериальных препаратов производства НИЦФ (г. Санкт-Петербург) и с помощью баканализатора Vitek 2 (использовали карты AST-N360 для определения чувствительности клинически значимых грамотрицательных патогенов к антимикробным препаратам). Оценку чувствительных и резистентных форм бактерий выполняли согласно требованиям EUCAST 13.0 [16]. Для статистической обработки данных рассчитывался доверительный интервал (95%ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

В течение 2020-2022 гг. из респираторных образцов и аутопсийного материала был выделен 301 клинический изолят НГОБ (17,3%) 14 наименований: *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter ursingii*, *Burkholderia mallei*, *Chryseobacterium indologenes*, *Comamonas testosteroni*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas putida*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Из них 40 штаммов были выделены в 2020 г., 157 – в 2021 г. и 104 – в 2022 г. Меньшее число изолятов НГОБ, относящихся к 2020 г. (40 штаммов), связано с отсутствием исследования аутопсийного материала в этот период.

При целенаправленном поиске *C. indologenes* на этапах первичного выделения патогенов на средах, отбора подозрительных колоний и идентификации изолятов ориентировались на следующие характеристики возбудителя:

- *Chryseobacterium* spp. хорошо растут на простых питательных средах, образуя колонии в течение 24 ч., оптимальная температура инкубации составляет 35-37°C.

- При росте на питательных средах *Chryseobacterium* spp. образуют желтый или оранжевый пигмент различной интенсивности [11, 17]. В связи с этим название *Chryseobacterium* произошло от греч. «*chryseos*» – золотой [2]. Однако встречаются и непигментированные штаммы. Колонии полупрозрачные (изредка непрозрачные), округлые, выпуклые или маловыпуклые, гладкие, блестящие, с цельными краями.

- Большинство штаммов *C. indologenes* хорошо растут на кровяном агаре после 24-часовой инкубации при 37°C [17]. При этом на кровяном агаре штаммы *C. indologenes* образуют желтовато-оранжевые негемолитические колонии, а на среде Эндо оранжевый цвет

колоний менее выражен.

Сложность бактериологической диагностики бактерий рода *Chryseobacterium* состоит в том, что в отечественной бактериологии нет селективной питательной среды, которая наилучшим образом позволила бы выделить данные микроорганизмы и провести первичную дифференциацию от бактерий – ассоциантов. Основным недостатком большинства бактериологических сред является наличие сходного культурального роста у бактерий рода *Chryseobacterium* и *P. aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila* и отсутствие в их составе компонентов, подавляющих рост бактерий – ассоциантов (*Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и др.) [18].

В России специальные диагностические питательные среды для культивирования *Chryseobacterium* spp. не производятся, поэтому их разработка является актуальной и значимой задачей для практической микробиологии.

В процессе идентификации *C. indologenes* учитывались также и другие нижеследующие характеристики возбудителя. Род *Chryseobacterium* представлен грамотрицательными, аэробными, неподвижными, каталазо- и оксидазоположительными бактериями. В окрашенных по Граму мазках возбудители имеют вид длинных, тонких и изогнутых палочек. Все штаммы *Chryseobacterium* spp. гидролизуют желатин и эскулин. Результаты некоторых биохимических тестов (например, тест на ДНКазу, уреазу, гидролиз крахмала) могут варьировать и зависят от выбора питательной среды, химических реактивов и длительности инкубации [19]. Хризобактерии дают положительную реакцию на индол, которая часто бывает слабовыраженной. В этом случае для ее проведения следует использовать наиболее чувствительный метод Эрлиха [3]. Представители этого рода дают положительный результат на активность фосфатазы.

Следует отметить важность видовой идентификации хризобактерий, так как число зарегистрированных случаев инфицирования госпитализированных пациентов микроорганизмами данного рода ежегодно растет. Оптимизация методов диагностики (использование баканализаторов и масс-спектрометров для рутинной идентификации выделенных изолятов) позволяет чаще выявлять данные необычные патогены.

Сравнительный анализ высеваемости НГОБ из различных клинических образцов (табл. 1) показал следующее: самая низкая частота высеваемости НГОБ была из назофарингеальных мазков – 60 изолятов из 561 пробы (10,7%); выше – из мокроты – 103 изолята из 744 проб (13,8%), самый высокий показатель был определен при исследовании аутопсийного материала – 138 изолятов из 435 проб (31,7%). Суммарный, по всем образцам, показатель высеваемости составлял 17,3% (310 изолятов из 1740 проб). В дальнейшем анализе мокрота и назофарингеальные мазки были объединены в группу «респираторные образцы».

Таблица 1

Частота выявления *C. indologenes* из различных клинических проб больных пневмонией в г. Хабаровске
(май 2020-июнь 2022 г.)

Клинический образец	Всего проб	Частота выделения			
		Всего изолятов НГ ОБ		<i>C. indologenes</i>	
		абс.	%	абс.	%
Мокрота	744	103	13,8	2	0,3
		[11,4–16,3]		[0,0–0,8]	
Назофарингеальный мазок	561	60	10,7	6	1,1
		[8,1–13,3]		[0,4–2,1]	
Аутопсийный материал	435	138	31,7	0	0
		[27,4–36,1]			
Всего:	1740	301	17,3	8	0,5
		[15,5–19,1]		[0,2–0,9]	

Примечание: в квадратных скобках указан 95%ДИ.

В рамках проведенного исследования в целом за период пандемии из 1740 образцов было выделено 8 изолятов *C. indologenes* (0,5%). С наибольшей частотой *C. indologenes* был выделен из назофарингеальных мазков – 1,1% (6 случаев из 561 пробы), частота выделения из мокроты была ниже – 0,3% (в двух случаях из 744 проб). В аутопсийном материале этот возбудитель не был обнаружен. В целом из респираторных образцов возбудитель был выделен в 0,6% – в 8 из 1305 проб (табл. 2.). При этом частота выявления *C. indologenes* в каждый последующий год возрастала (0,4-0,6-1,4%, соответственно, в 2020, 2021, 2022 гг.).

По данным многочисленных публикаций, внутрибольничные инфекции, вызванные устойчивыми штаммами бактерий, сопровождаются более высокой частотой смертельных исходов, по сравнению с заболеваниями, вызванными чувствительными микроорганизмами. В этой связи эксперты придают особое значение мониторингу карбапенем-резистентных возбудителей при проведении инфекционного контроля и определении лечебной тактики [20]. В таблице 2 представлен анализ частоты выявления carb R (карбапенем-резистентных) штаммов *C. indologenes*, выделенных от больных пневмонией в г. Хабаровске в 2020-2022 гг.

Таблица 2

Частота выявления и доля carb R штаммов *C. indologenes*, выделенных из респираторных образцов (n=1305) от больных пневмонией в г. Хабаровске в мае 2020-июне 2022 гг.

2020 г.		2021 г.		2022 г.		Всего проб 2020-2022 гг. (n=1305)									
Респираторный образец (n=539)		Респираторный образец (n=545)		Респираторный образец (n=221)											
Число выделенных изолятов <i>C. indologenes</i>	Доля carb R	Число выделенных изолятов <i>C. indologenes</i>	Доля carb R	Число выделенных изолятов <i>C. indologenes</i>	Доля carb R	Число выделенных изолятов <i>C. indologenes</i>	Доля carb R								
								абс.	%	абс.	%				
2	0,4	1	50,0	3	0,6	3	100	3	1,4	2	66,7	8	0,6	6	75
[0,0–1,1]		[0,9–99,2]		[0,1–1,4]				[0,3–3,4]		[14,4–99,8]		[0,3–1,1]		[72,6–77,3]	

Примечание: carb R – устойчивость к карбапенемам; в квадратных скобках указан 95%ДИ.

Таблица 3

Характеристика 8 случаев выявления *C. indologenes* у больных пневмонией из двух лечебных учреждений г. Хабаровска в 2020-2022 гг. (n=8)

Пациент, возраст, пол	ЛПУ, клинический образец	Длительность пребывания в стационаре*	Наличие микробных ассоциаций	Основное заболевание	Сопутствующие заболевания
Пациент №1, 63 г. (муж.)	ГКБ 10, мазок из зева	1 день	<i>K. pneumoniae</i>	Пневмония средней тяжести	Нет информации
Пациент №2, 81 г. (жен.)	ГКБ 10 отд. реанимации, мазок из зева	11 дней	<i>S. maltophilia</i> <i>C. glabrata</i> КНС MR	Пневмония средней степени тяжести	Глухота, гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС). Острое нарушение мозгового кровообращения (2008 г.)
Пациент №3, 63 г. (жен.)	ГКБ 10, мокрота 10 ²	Обследован в день поступления	<i>C. albicans</i>	Внебольничная пневмония	Нет информации
Пациент №4, 72 г. (муж.)	ГКБ 10, мокрота 10 ⁵	Обследован в день поступления	<i>C. krusei</i> <i>C. albicans</i>	НКИ	Нет информации
Пациент №5, 70 л. (жен.)	ККБ 1, мазок из зева	1 день	<i>C. albicans</i>	НКИ, среднетяжелое течение	Диффузный токсический зоб
Пациент №6, 50 л. (жен.)	ККБ 1, мазок из зева	37 дней	<i>C. glabrata</i>	НКИ, пневмония	Хроническая болезнь почек 4 степени
Пациент №7, 76 л. (жен.)	ГКБ 10, мазок из зева	3 дня	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i> <i>C. krusei</i>	НКИ, среднетяжелое течение	ГБ 3 степени, неконтролируемая гипертония 2 степени, ИБС, стенокардия, жировой гепатоз печени
Пациент № 8 63 г. (муж.)	ККБ 1, мазок из зева	24 дня	<i>C. albicans</i>	Правосторонняя полисегментарная пневмония, вероятность НКИ	Гепатит С, аденома предстательной железы (аденомэктомия)

Примечание: * – длительность пребывания в стационаре на момент выделения возбудителя; НКИ – новая коронавирусная инфекция.

В таблице 3 представлена характеристика 8 случаев выявления *C. indologenes* от больных пневмонией из двух стационаров г. Хабаровска. Возраст пациентов составил от 50 лет до 81 года. Длительность пребывания в стационаре на момент выделения возбудителя – от 0-1 дня (4 случая) до 3-11 дней (2 случая). И только у двух больных отмечено длительное пребывание в стационаре (24-37 дней). Последние двое больных были госпитализированы в 2021 и 2022 гг. в урологическое отделение одного и того же стационара и переведены в отделение пульмонологии после появления симптомов пневмонии и положительного теста на COVID-19. В этой ситуации, возможно, произошло внутрибольничное инфицирование больных хризеобактериями. В четырех случаях, когда возбудитель был выявлен в день поступления больного в стационар или на сле-

дующий день, можно предполагать, что инфицирование произошло на догоспитальном этапе.

У 5 больных отмечены серьезные сопутствующие заболевания (табл. 3).

У всех 8 больных при бактериологическом исследовании в клинических образцах были выявлены двух-, трёх- и четырёхкомпонентные микробные ассоциации, содержащие грибы рода *Candida*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, метициллин-резистентные коагулазонегативные стафилококки (КНС). Отмеченные нами характеристики в большинстве случаев соответствуют клиническим наблюдениям, описанным в других источниках литературы [3]. При этом возникают трудности при решении вопроса о необходимости дальнейшего тестирования всех культур из микробных ассоциаций для определения их чувстви-

тельности к антибиотикам. В такой ситуации значимость обнаружения *Chryseobacterium* spp. в клинических образцах должна определяться индивидуально в каждом случае, принимая во внимание состояние пациента, наличие симптомов инфекции, возможный источник инфекции и характер материала, из которого выделен данный микроорганизм [18].

В наших наблюдениях только в трёх случаях *C. indologenes* были выявлены в ассоциации с этиологически значимыми возбудителями (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*). В 5 случаях *C. indologenes* выявляли в ассоциации с грибами рода *Candida*, как правило, не имеющими самостоятельного этиологического значения. При этом из мокроты (пациент №4) *C. indologenes* выявлен в высоком титре (10⁵) и в день поступления больного в стационар, что повышает значимость возбудителя как потенциального патогена.

Наш опыт диагностики показывает, что сложность выделения и идентификации штаммов этой группы, а также слабая осведомлённость медицинских микробиологов о свойствах и значимости новых патогенов сдерживают поиск новых возбудителей категории НГОБ.

Заключение

Опыт наблюдений, изложенный в научной литературе, и представленные нами материалы позволяют предположить повышение патогенного потенциала редко выделяемого возбудителя *C. indologenes*. Данное

предположение подтверждается:

- ростом частоты обнаружения *C. indologenes* при различных патологических состояниях, в том числе при пневмониях;
- обнаружением *C. indologenes* в первые дни пребывания в стационарах и возможным внебольничным инфицированием;
- выделением *C. indologenes* в качестве моноинфекции, без общепризнанных возбудителей;
- выявлением *C. indologenes* в высоком титре из мокроты;
- эпизодами повторных высевов от больных;
- регистрацией в ряде случаев факта длительной колонизации респираторного тракта новым патогеном.

Для научного обоснования роли *C. indologenes* в инфекционной патологии необходимо дальнейшее накопление опыта клинико-эпидемиологических наблюдений и микробиологической диагностики.

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. Хасанова Г.Ф., Мавзютов А.Р., Мирсаяпова И.А., Хасанова С.Г., Хазеева Г.Д., Магазов Р.Ш., Ворошилова Н.Н. Этиологическое значение и антибиотикочувствительность неферментирующих грамотрицательных бактерий в клинической практике // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. Т.7, №1. С.63–65. EDN: PEWSZP.
2. Vandamme P., Bernardet J.F., Segers P. Kersters K., Holmes B. New perspectives in the classification of the flavobacteria: description of *Chryseobacterium* gen. nov., *Bergeyella* gen. nov., and *Empedobacter* nom. rev. // Int. J. Syst. Bacteriol. 1994. Vol.44, Iss.4. P.827–831. <https://doi.org/10.1099/00207713-44-4-827>
3. Боронина Л.Г., Кукушкина М.П., Крутова К.В., Блинова С.М. Род *Chryseobacterium* (Flavobacterium): клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т.5, №3. С.243–250. <https://cmac-journal.ru/publication/2003/3/cmac-2003-t05-n3-p243/cmac-2003-t05-n3-p243.pdf>
4. Kirby J.T., Saderm H.S., Walsh T.R. Jones R.N. Antimicrobial Susceptibility and Epidemiology of a Worldwide Collection of *Chryseobacterium* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001) // J. Clin. Microbiol. 2004. Vol.42, Iss.1. P.445–448. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.1.445-448.2004>
5. Alon D., Karniel E., Zohar I., Stein G.Y. *Chryseobacterium indologenes* bacteremia: clinical and microbiological characteristics of an emerging infection // Int. J. Clin. Med. 2018. Vol.9, Iss.6. P.520–527. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2018.96045>
6. Calderón G., García E., Rojas P., García E., Rosso M., Losada A. *Chryseobacterium indologenes* infection in a newborn: a case report // J. Med. Case Rep. 2011. Vol.5. Article number: 10. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-10>
7. Mukerji R., Kakarala R., Smith S.J., Kusz H.G. *Chryseobacterium indologenes*: an emerging infection in the USA // BMJ Case Rep. 2016. Vol.2016. Article number: bcr2016214486. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214486>
8. Кондратенко О.В., Зубова К.В., Бочкарева П.В., Исмагуллин Д.Д. Распространенность представителей порядка Flavobacteriales у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации // Проблемы медицинской микологии. 2023. Т.25, №1. С.55–59. EDN: GBNAYY. <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2023-1-55-59>
9. Zhang Y., Li D., Yang Y., Su J., Xu X., Wang M., Chen Y., Li Y. Clinical and molecular characteristics of *Chryseobacterium indologenes* isolates at a teaching hospital in Shanghai, China // Ann. Transl. Med. 2021. Vol.9, Iss.8. Article number: 668. <https://doi.org/10.21037/atm-21-933>

bacterium indologenes isolates at a teaching hospital in Shanghai, China. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9(8):668. <https://doi.org/10.21037/atm-21-933>

10. Hsueh P.R., Hsiue T.R., Wu J.J., Teng L.J., Ho S.W., Hsieh W.C., Luh K.T. Flavobacterium indologenes bacteremia: clinical and microbiological characteristics. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23(3):550–555. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.3.550>

11. Schreckenberger P.C., von Gravenitz A. Acinetobacter, Achromobacter, Alcaligenes, Moraxella, Methylobacterium, and other nonfermentative Gram-negative rods. In: P.R.Murray, E.J.Baron, M.A.Pfaller, F.C.Tenover, and R.H.Yolken (ed.). *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. Washington: ASM Press, 1999:539–560.

12. Loch T.P., Faisal M. Emerging flavobacterial infections in fish: A review. *J. Adv. Res.* 2015; 6(3):283–300. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.10.009>

13. Esposito S., Russo E., De Simone G., Gioia R., Noviello S., Vitolo M., Rega M. R., Massari A., Posteraro L. Transient bacteraemia due to Chryseobacterium indologenes in an immunocompetent patient: a case report and literature review. *J. Chemother.* 2015; 27(6):324–329. <https://doi.org/10.1179/1973947814y.0000000206>

14. Mirza H.C., Tuncer Ö., Ölmez S., Şener B., Tuğcu G.D., Özçelik U., Gürsoy N.C., Otlu B., Büyükcım A., Kara A., Sancak B. Clinical strains of Chryseobacterium and Elizabethkingia spp. isolated from pediatric patients in a university hospital: performance of MALDI-TOF MS-based identification, antimicrobial susceptibilities, and baseline patient characteristics. *Microb. Drug Resist.* 2018; 24(6):816–821. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0206>

15. Chang Y.C., Lo H.H., Hsieh H.Y., Chang S.-M. Identification, epidemiological relatedness, and biofilm formation of clinical Chryseobacterium indologenes isolates from central Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2015; 48(5):559–564. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.04.004>

16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes. Version 13.0 (01.01.2023). https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

17. Corbella M., Brandolini M., Cambieri P., Decembrino N., Pagani M., Bottazzi A., Muzzi A., Zecca M., Mariani B., Marone P. A catheter-related bloodstream infection caused by Chryseobacterium indologenes successfully treated with antibiotic-lock rescue therapy. *New Microbiol.* 2017; 40(3):223–225. PMID: 28675244.

18. Golubeva A.O., Bondarenko A.P., Trotsenko O.E. [Characteristics and clinical significance of some little study pathogens of the genus Chryseobacterium: a literature review]. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology* 2023; (44):86–98 (in Russian). <https://elibrary.ru/sadrbu>

19. Zubova K.V. [The order Flavobacteriales: ecological features and clinical significance in the development of human pathology: review]. *Bulletin of the Perm University. Biology* 2023; (1):58–64 (in Russian). <https://elibrary.ru/sjvryh>

20. Chernenkaya T.V., Godkov M.A. [The “challenging” multidrug-resistant pathogens of nosocomial infections in critically ill patients (a literature review)]. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care* 2015; (3):30–35 (in Russian). <https://elibrary.ru/umabpl>

Информация об авторах:

Александра Олеговна Голубева, младший научный сотрудник, лаборатория бактериальных инфекций, 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: baclab_hniiem@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-7343>

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; e-mail: allalab2203@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9197-8519>

Юлия Александровна Натыкан, зав. отделом обеспечения эпидемиологического надзора, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области»; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8482-2404>

Author information:

Aleksandra O. Golubeva, Junior 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; e-mail: baclab_hniiem@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-7343>

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; e-mail: allalab2203@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9197-8519>

Yulia A. Natykan, Head of the Epidemiological Surveillance Department, Center of Hygiene and Epidemiology in the Amur Region; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8482-2404>

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; e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-44724>

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; e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-44724>

Ольга Петровна Курганова, канд. мед. наук, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения по Амурской области; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3010-3054>

Olga P. Kurganova, MD, PhD (Med.), Head of the Amur Oblast Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3010-3054>

Наталья Юрьевна Пшеничная, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по клинико-аналитической работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: Natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Natalya Yu. Pshenichnaya, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Deputy Director of Clinical and Analytical Work Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: Natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Екатерина Константиновна Таран, зав. бактериологической лабораторией, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница им. проф. С.И.Сергеева» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: direct@kkb1.medkhv.ru

Ekaterina K. Taran, Head of Bacteriological Laboratory, Regional Clinical Hospital named after IProfessor S.I.Sergeev; e-mail: direct@kkb1.medkhv.ru

*Поступила 17.08.2023
Принята к печати 04.09.2023*

*Received August 17, 2023
Accepted September 04, 2023*

УДК 616.248-053.4/-71:575.176

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-69-78

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* И *PPARG* У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Г.П.Евсеева, Р.С.Телепнёва, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

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

РЕЗЮМЕ. Постоянный рост распространенности бронхиальной астмы (БА) у детей и подростков вызывает обеспокоенность по поводу параллельного увеличения астмы, связанной с ожирением и предполагают, что ожирение изменяет БА в сторону фенотипа, который труднее контролировать. В основе развития мультифакториальных заболеваний (астма и ожирение) лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения патологического процесса. **Цель.** Изучить вклад полиморфных вариантов генов обмена веществ rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), rs4994 Trp64Arg гена β_3 -адренорецептора (*ADRB3*), rs1801282 гена *PPARG*, rs1799883 Ala54Thr гена *FABP2* с помощью алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction – MDR) у больных с БА и ожирением для выявления значимых межгенных взаимодействий. **Материалы и методы.** Обследован 161 ребенок с БА, из них 59 пациентов с ожирением 1-3 степени. Обследование включало общеклинические, лабораторные, функциональные методы. Уровень контроля БА определяли согласно критериям GINA (2018). Исследование полиморфизмов гена проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью наборов «Обмен веществ» (НПФ «Литех», Москва) на приборе CFX-96 Biorat (США). **Результаты.** При сравнении групп детей с БА, ассоциированной с ожирением, определена значимая модель взаимодействия генов *ADRB3* и *FABP2*. Данная двухлокусная модель межгенного взаимодействия. Согласно этой модели повышенный риск ожирения имеют дети с БА со следующими генотипами: Trp64Arg *ADRB3* и Ala54Thr *FABP2*; Trp64Arg *ADRB3* и Thr 54Thr *FABP2*; Trp64 Trp *ADRB3* и Ala54Thr *FABP2*; Trp64 Trp *ADRB3* и Thr 54Thr *FABP2*. У пациентов с БА, ассоциированной с ожирением и отсутствием контроля заболевания выделили другую статистически значимую двухлокусную модель взаимодействия генов rs1042713 гена *ADRB2* и *PPARG*. Согласно данной модели повышенный риск отсутствия контроля заболевания у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением имеют дети со следующими генотипами: Arg16Gly *ADRB2* и Pro12Ala *PPARG*; Arg16Gly *ADRB2* и Ala12Ala *PPARG*; Gly16Gly *ADRB2* и Pro12Ala *PPARG*; Gly16Gly *ADRB2* и Ala12Ala *PPARG*. **Заключение.** Полученные результаты анализа межгенных взаимодействий свидетельствуют, что ключевая роль в формировании предрасположенности к ожирению у пациентов с БА принадлежит ассоциации полиморфных вариантов генов *ADRB3* (rs4994) и *FABP2* (rs1799883), а риск неконтролируемого течения БА у детей с ожирением имеют пациенты с наличием сочетания полиморфизмов rs1042713 гена *ADRB2* и rs1801282 гена *PPARG*, о чем свидетельствуют выявленные двухлокусные модели межгенных взаимодействий, определяющие предрасположенность к ожирению у детей с БА и влияющие на течение заболевания. Идентификация генетических предикторов как БА, так и ожирения, имеет важное значение для выявления лиц с повышенным риском развития данного заболевания, и требует дальнейшего изучения в рамках поиска вероятных причинно-следственных связей и создания персонализированных программ в зависимости от полиморфных вариантов генов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дети, генетический полиморфизм генов обмена веществ.

Контактная информация

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: evseeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: evseeva@yandex.ru

Для цитирования:

Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Межгенные взаимодействия генов *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* и *PPARG* у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.69–78. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-69-78

For citation:

Evseeva G.P., Telepneva R.S., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Intergenic interactions of *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* and *PPARG* genes in children with asthma associated with obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):69–78 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-69-78

INTERGENIC INTERACTIONS OF *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* AND *PPARG* GENES IN CHILDREN WITH ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY

G.P.Evseeva, R.S.Telepneva, E.B.Nagovitsyna, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

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

SUMMARY. Introduction. The constant increase in the prevalence of bronchial asthma in children and adolescents raises concerns about a parallel increase in obesity-related asthma and suggests that obesity alters asthma towards a phenotype that is more difficult to control. The development of multifactorial diseases (asthma and obesity) is based on complex intergenic interactions that must be taken into account when predicting the risk of developing an unfavorable course of the pathological process. **Aim.** To study the contribution of polymorphic variants of the metabolism genes rs1042713 (Arg16Gly) and rs1042714 (Gln27Glu) of the β_2 -adrenoceptor gene (*ADRB2*), rs4994 Trp64Arg of the β_3 -adrenoceptor gene (*ADRB3*), rs1801282 of the *PPARG* gene, rs1799883 Ala54Thr of the *FABP2* gene using Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) in patients with asthma and obesity to identify significant intergenic interactions. **Materials and methods.** 161 children with asthma were examined, including 59 patients with obesity of 1-3 degrees. The examination included general clinical, laboratory, and functional methods. The level of asthma control was determined according to the GINA criteria (2018). The study of gene polymorphisms was carried out by real-time polymerase chain reaction using sets of “Metabolism” (Research and Production Company “Litekh”, Moscow) on the CFX-96 Biorat device (USA). **Results.** When comparing groups of children with asthma associated with obesity, a significant model of the interaction of the *ADRB3* and *FABP2* genes was determined. This two-locus model of intergenic interaction. According to this model, children with bronchial asthma with the following genotypes have an increased risk of obesity: Trp64Arg *ADRB3* and Ala54Thr *FABP2*; Trp64Arg *ADRB3* and Thr 54Thr *FABP2*; Trp64 Trp *ADRB3* and Ala54Thr *FABP2*; Trp64 Trp *ADRB3* and Thr 54Thr *FABP2*. In patients with AD associated with obesity and lack of disease control, we identified another statistically significant two-locus model of the interaction of the rs1042713 genes of the *ADRB2* gene and *PPARG*. According to this model, children with the following genotypes have an increased risk of lack of disease control in patients with obesity-associated asthma: Arg16Gly *ADRB2* and Pro12Ala *PPARG*; Arg16Gly *ADRB2* and Ala12Ala *PPARG*; Gly16Gly *ADRB2* and Pro12Ala *PPARG*; Gly16Gly *ADRB2* and Ala12Ala *PPARG*. **Conclusion.** The obtained results of the analysis of intergenic interactions indicate that a key role in the formation of predisposition to obesity in asthma patients belongs to the association of polymorphic variants of the *ADRB3* (rs4994) and *FABP2* (rs1799883) genes, and the risk of uncontrolled asthma in obese children are patients with a combination of polymorphisms rs1042713 of the *ADRB2* gene and rs1801282 of the *PPARG* gene, as evidenced by revealed two-locus models of intergenic interactions that determine the predisposition to obesity in children with asthma and affect the course of the disease. Identification of genetic predictors of both asthma and obesity is important for identifying individuals with an increased risk of developing this disease, and requires further study in the search for probable cause-and-effect relationships and the creation of personalized programs depending on polymorphic gene variants.

Keywords: bronchial asthma, obesity, children, genetic polymorphism of metabolic genes.

Целью лечения больных бронхиальной астмой (БА) является достижение и поддержание оптимального контроля над заболеванием независимо от степени его тяжести, но, несмотря на широкий выбор терапевтических возможностей, у многих пациентов с БА не удается достичь контроля над болезнью. Доля пациентов, у которых достигнут контроль астмы, не превышает 30%, полный контроль достигается лишь у 5% [1]. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития БА, стали привлекать внимание факторы, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений при воздействии причинного фактора.

Постоянный рост распространенности ожирения у детей и подростков вызывает беспокойство по поводу параллельного увеличения астмы, связанной с ожирением. Одновременный рост распространенности этих патологий может быть как случайным, но может иметь общие предрасполагающие и определяющие факторы и/или причинно-следственные связи. Пациенты, страдающие ожирением, чаще имеют пост-

янные симптомы БА, у них преобладает тяжелая персистирующая астма по сравнению с теми, кто имеет нормальный индекс массы тела, также увеличена потребность в использовании любого препарата для контроля БА [2].

Данная проблема присутствует и в педиатрической практике, особенно в связи с тем, что сочетанная эпидемия астмы и ожирения в развитых странах проявляется наиболее наглядно именно в детском возрасте, и исследователи предполагают, что ожирение увеличивает риск возникновения БА и изменяет распространенную астму в сторону фенотипа, который труднее контролировать [3].

В основе патогенеза БА лежат хроническое аллергическое воспаление бронхов и гиперреактивность дыхательных путей. Жировая ткань является активным эндокринным органом, продуцирующим огромное количество различных про- и противовоспалительных факторов. Нарушение их равновесия может не только изменять активность воспалительного процесса в

бронхах при астме, приводя к прогрессированию заболевания, но и выступать как дополнительный фактор риска его развития [4, 5].

Оба процесса являются хроническими, сложными и многофакторными по своей природе, в этиологии которых играет роль генетическая компонента [6].

Анализ больших рандомизированных исследований по генетической предрасположенности к сочетанной патологии БА и ожирения показал, что имеющиеся генные девиации оказывают плейотропный эффект на оба состояния и влияют на общие патофизиологические механизмы. Так, исследования выявили, что на 8% генетическая составляющая при ожирении такая же, как и при БА. Показано, что имеются генетические составляющие, частично совпадающие у пациентов с астмой и ожирением в области хромосом 2p, 5q, 6p, 11q13 и 12q.5,8,9, что позволяет предположить общую генетическую предрасположенность [3].

Существует много генов-кандидатов, которые могут оказывать влияние как на БА, так и на ожирение, однако генетическая основа различий в реакции на полиморфизм генов обмена веществ до конца не изучена и требует уточнения. В последние годы большое внимание уделяется генетическому полиморфизму β_2 -адренорецепторов (*ADRB2*). Существует два основных однонуклеотидных полиморфизма (SNPs) в *ADRB2* Arg16Gly и Gln27Glu, оказывающих наибольшее влияние на фенотипические проявления заболевания. Эти полиморфизмы изменяются в последовательности аминокислот β_2 -адренорецепторов, где полиморфизм Arg16Gly приводит к тому, что аминокислота аргинин в положении 16 белка превращается в глицин, в то время как Gln27Glu превращает аминокислоту глутамин в положении 27 в глутамат. Эти полиморфизмы β_2 -адренорецепторов могут изменять астматический фенотип и ответ на терапию β -агонистами, обеспечивая механизм индивидуализированной терапии при БА [7–9]. При этом некоторые исследователи сообщают, что предрасположенность к метаболическим изменениям, связанным с ожирением, также может быть обусловлена полиморфизмом гена *ADRB2*, кодирующим компоненты системы метаболизма липидов и играющим важную роль в контроле массы тела [10].

Генами-кандидатами, связанными с ожирением являются, в том числе, гены *ADRB3*, *FABP2* и *PPARG*. Адренергический бета-3 рецептор (*ADRB3*) экспрессируется преимущественно в висцеральной жировой ткани, жировом депо. Мутация в 64 кодоне гена *ADRB3* с заменой триптофана на аргинин (Trp64Arg, rs4994) в белковом продукте гена *ADRB3* играет важную роль в липолизе и регуляции жировой массы [11].

Ген протеина-2, связывающий жирные кислоты (*fatty acid-binding protein 2*, *FABP2*), является геном, мутации которого играют важную роль в развитии ожирения и метаболического синдрома [12].

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR) стоят на перекрестке между липидами и воспалением, так как липиды, стимулирующие хроническое воспаление. Одна из его изоформ – PPAR γ кодируется геном *PPARG*. В медицинской практике полиморфизм Pro12Ala гена *PPARG* связывают с предрасположенностью к увеличению массы тела, накоплению жировой ткани, риском развития сахарного диабета II типа и атеросклероза [13]. В настоящее время описывают гораздо более широкие регуляторные роли PPAR. Существуют исследования о провоспалительной роли PPAR γ , которая заключается в иницировании развития воспаления 2-го типа. Сниженный уровень и снижение активности PPAR γ приводит к усилению воспаления и иммунных реакций у пациентов [14]. Выявлены значимые различия в частоте встречаемости мутантного аллеля 12Ala у детей с БА, ассоциированной с ожирением и отсутствием контроля заболевания [15].

Механизмы взаимодействий БА и ожирения пока не ясны. Предполагается, что в основе развития мультифакториальных заболеваний (БА и ожирение) лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения патологического процесса. Индивидуальные генетические полиморфизмы являются слабым фактором риска развития болезни и не могут быть использованы в качестве прогностической модели развития мультифакториальных патологий, особенно в случаях редких аллелей [16]. Но хорошо известно, что значимым может являться сочетание неблагоприятных аллелей нескольких генов с аддитивным эффектом, поэтому идентификации таких полиморфизмов придается большое значение. Ожидается, что обнаружение, характеристика и интерпретация межгенетических взаимодействий улучшат диагностику с последующей разработкой профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей каждого больного.

Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на различные компоненты как БА, так и ожирения, очень велико. Тем не менее лишь небольшое число исследований было посвящено исследованию генов обмена веществ *ADRB2*, *ADRB3*, *PPARG*, *FABP2* у больных БА, ассоциированной с ожирением.

Целью данной работы было изучение вклада полиморфных вариантов генов обмена веществ rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), rs4994 Trp64Arg (T190C) гена β_3 -адренорецептора (*ADRB3*), rs1801282 C34G гена *PPARG*, rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* с помощью алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction – MDR) у больных с БА и ожирением для выявления значимых межгенных взаимодействий.

Материалы и методы исследования.

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 г. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

Для выполнения поставленной цели на базе клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД был обследован 161 ребенок с диагнозом БА, средний возраст которых составил $12,6 \pm 0,2$ лет. Мальчиков – 88 (54,7%), девочек – 73 (45,3%). Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА, выставленного на основании Международной классификации болезней 10-го пересмотра согласно критериям GINA, возраст 7-17 лет. Критерии исключения: несоответствие пациента критериям включения; хронические заболевания других органов, требующие постоянного медикаментозного лечения. Среди больных БА 59 пациентов имели ожирение 1-3 ст. Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Группу контроля составили 35 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Антропометрические измерения проводились с помощью механического напольного ростомера и медицинских напольных весов (погрешность ± 100 г). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение веса ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат, в зависимости от возраста и пола, рассчитанных в программе ChildrenBMI.com. Ожирение диагностировали при двух и более стандартных отклонениях (SDS, Standard Deviation Score) значений ИМТ. Ожирение I степени диагностировали при значениях SDS ИМТ от 2,0 до 2,4 SDS, ожирение II степени – при 2,5-2,9 SDS, ожирение III степени – при 3,0-3,5 SDS.

Для исследования полиморфизмов генов использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови». Амплификацию проводили с помощью наборов НПФ «Литех» (г. Москва) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Статистическая обработка материала проведена с использованием интернет-ресурса VassarStats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Соответствие равновесию Харди-Вайнберга рассчитывали с помощью программного обеспечения Hardy-Weinberg equilibrium calculator. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью χ^2

Пирсона, при множественных сравнениях – χ^2 с поправкой Йетса. Ассоциации оценивались на основе вычисления показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с расчетом 95% доверительного интервала CI. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Анализ межгенных взаимодействий проводили при помощи алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR, <http://sourceforge.net/projects/mdr>). Данная программа обладает возможностью построения таблиц сопряженности, позволяющих оценивать генотипы высокого риска, протективные генотипы и их комбинации на основе оценки вклада каждого конкретного генотипа (или их комбинации). Модель межгенных взаимодействий считали валидированной, если ее согласованность (воспроизводимость – Cross Validation Consistency) была не меньше 9/10.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления наиболее ранних и информативных маркеров значимости повышения массы тела у больных БА на первом этапе исследования типированы SPN генов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2*, rs4994 гена *ADRB3*, rs1801282 гена *PPARG*, rs1799883 гена *FABP2* в группах пациентов с БА и астмой, ассоциированной с ожирением, ожирением и группой контроля. Нами не было получено значимых отличий по исследуемым генам между группами.

Достоверные различия выявлены только в группах БА с сопутствующим ожирением и у детей с БА и нормальным ИМТ. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров исследованных полиморфизмов представлены в таблице.

По результатам анализа генетического исследования выявлено, что в группе пациентов БА с ожирением 16Gly минорный аллель *ADRB2*, выявлялся чаще, чем 16Arg аллель (OR=1,585; 95%CI [1,004–2,501]), что позволило рассматривать данный полиморфизм как фактор риска развития ожирения у детей с БА.

При исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Gln27Glu гена *ADRB2* (C5318G) (rs1042714) в группе пациентов с исследуемым фенотипом отмечено преобладание аллеля Gln и генотипа Gln/Gln с одновременным снижением доли генотипа Gln/Glu и Glu/Glu в сравнении с группой пациентов с БА и нормальным ИМТ, что позволило рассматривать аллель Glu как протективный в отношении прогрессирования ожирения у детей с БА (OR=2,344; 95%CI [1,193–4,604]), а наличие гетерозиготного генотипа Gln/Glu и гомозиготного генотипа Glu/Glu в геноме, напротив, связано с пониженным риском (OR=0,780; 95%CI [0,410–1,484] и OR=0,337; 95%CI [0,120–0,944], соответственно). Полученные различия носят статистически достоверный характер и свидетельствуют об отсутствии ассоциации маркера Gln27Glu с развитием ожирения у больных БА.

Таблица

Частоты SNP у больных БА детей с ожирением и без него

Гены / SNP	Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
		БА с ожирением (n=59)	БА без ожирения (n=102)			значение	95%CI
PPARG2 rs1801282 (Pro12Ala)	<i>Генотипы</i>						
	Pro12Pro	30/0,508	54/0,529	1,09	0,5798	0,920	0,484–1,747
	Pro12Ala	20/0,339	38/0,373			0,864	0,441–1,691
	Pro12Ala	9/0,153	10/0,098			1,656	0,631–4,343
	<i>Аллели</i>						
	Pro12	80/0,678	146/0,716	0,51	0,475	0,836	0,512–1,367
Ala12	38/0,322	58/0,284	1,196			0,731–1,955	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=2,952$; p=0,132	$\chi^2=0,7292$; p=0,464				
ADRB2 (rs1042713) Arg16Gly (A46G)	<i>Генотипы</i>						
	Arg16Arg	12/0,20	36/0,35	4,14	0,1262	0,468	0,220–0,994
	Arg16Gly	29/0,49	43/0,42			1,326	0,696–2,526
	Gly16Gly	18/0,31	23/0,23			1,508	0,732–3,107
	<i>Аллели</i>						
	Arg16	53/0,45	115/0,56	3,93	0,047	0,631	0,400–0,996
Gly16	65/0,55	89/0,44	1,585			1,004–2,501	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,0026$; p=0,8967	$\chi^2=2,0841$; p=0,1336				
ADRB2 Gln27Glu (C5318G) (rs1042714)	<i>Генотипы</i>						
	Gln27Gln	27/0,46	27/0,265	8,26	0,0160	2,344	1,193–4,604
	Gln27Glu	27/0,46	53/0,5196			0,780	0,410–1,484
	Glu27Glu	5/0,08	22/0,2156			0,337	0,120–0,944
	<i>Аллели</i>						
	Gln27	81/0,69	107/0,525	8,07	0,0045	1,985	1,233–3,195
Glu27	37/0,31	97/0,475	0,504			0,313–0,811	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,2346$; p=0,7672	$\chi^2=0,1775$; p=0,8424				
ADRB3 Trp64Arg (T190C) rs4994	<i>Генотипы</i>						
	Trp64Trp	26/0,44	54/0,53	1,18	0,5543	0,700	0,368–1,334
	Trp64Arg	25/0,42	36/0,35			1,348	0,699–2,600
	Arg64Arg	8/0,14	12/0,12			1,176	0,451–3,067
	<i>Аллели</i>						
	Trp64	77/0,65	144/0,71	0,99	0,3197	0,783	0,482–1,270
Arg64	41/0,35	60/0,29	1,278			0,788–2,074	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,2537$; p=0,5779	$\chi^2=2,295$; p=0,1511				
FABP2 Ala54Thr (G163A) (rs1799883)	<i>Генотипы</i>						
	Ala54Ala	17/0,29	16/0,16	14,27	0,0008	2,176	1,001–4,727
	Ala54Thr	32/0,54	39/0,38			1,915	1,000–3,665
	Thr54Thr	10/0,17	47/0,46			0,239	0,109–0,523
	<i>Аллели</i>						
	Ala54	66/0,56	71/0,35	13,65	0,0002	2,378	1,495–3,780
Thr54	52/0,44	133/0,65	0,421			0,265–0,669	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,5928$; p=0,5977	$\chi^2=2,5293$; p=0,1265				

Установлено, что среди обследованных пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, по полиморфизму Ala54Thr (G163A) (rs1799883) гена *FABP2* преобладают гомозиготы по аллелю Ala (OR=2,176; 95%CI [1,001–4,727]) и генотипам Ala54Ala и Ala54Thr (OR=2,176; 95%CI [1,001–4,727] и OR=1,915; 95%CI [1,000–3,665], соответственно).

Не установлена связь полиморфизмов генов гамма-рецептора, активируемого пролифератором перокси-сом *PPARG2* и гена бета-3 адренергического рецептора (*ADRB3*) у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, и у с детей БА и нормальным ИМТ. Между тем их участие в патогенезе развития ожирения у детей с БА представляется вполне реальным.

В результате проведенного анализа межгенных взаимодействий пяти полиморфизмов генов обмена ве-

ществ rs1801282 (Pro12Ala) гена *PPARG*, rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), rs4994 (Trp64Arg) гена β_3 -адренорецептора (*ADRB3*), rs1799883 (Ala54Thr) гена *FABP2* с помощью алгоритма снижения размерности MDR, при сравнении групп детей с БА, ассоциированной с ожирением определена значимая модель взаимодействия генов *ADRB3* и *FABP2*. Данная двухлокусная модель межгенного взаимодействия характеризуется 100% воспроизводимостью (Cross validation consistence – 10/10), OR=10,87; 95%CI [4,8–24,5]. Согласно данной модели повышенный риск ожирения имеют дети с БА со следующими генотипами: Trp64Arg *ADRB3* и Ala54Thr *FABP2*; Trp64Arg *ADRB3* и Thr54Thr *FABP2*; Trp64Trp *ADRB3*, и Ala54Thr *FABP2*, Trp64Trp *ADRB3* и Thr54Thr *FABP2* (рис.).

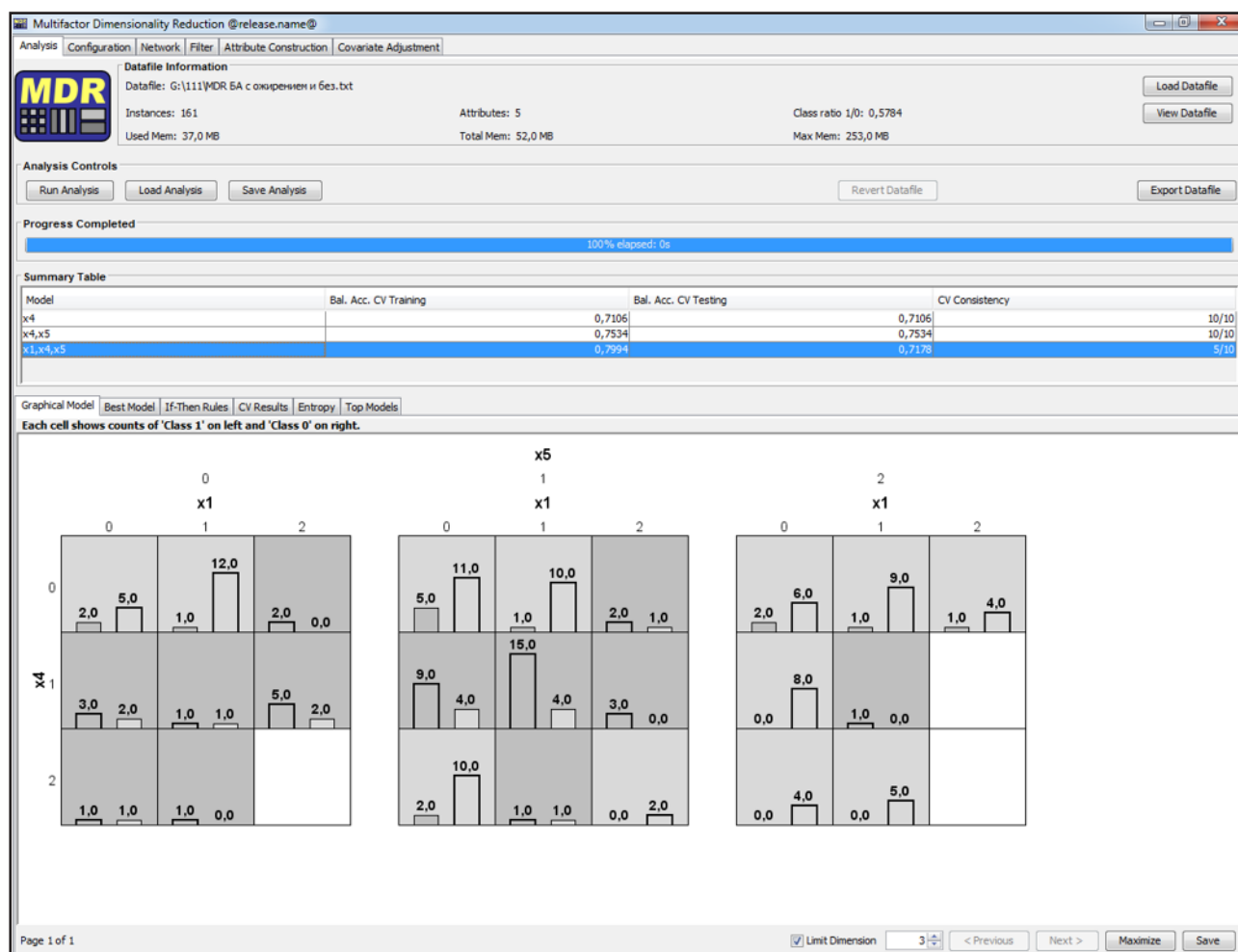


Рис. Распределение сочетаний генотипов полиморфных вариантов генов обмена веществ у больных детей с БА, ассоциированной с ожирением. Темно-серые квадраты – сочетания генотипов повышенного риска ожирения у детей с БА, серые – пониженного риска, белые – сочетания не найдены. Левые столбики в каждом квадрате – больные БА с ожирением, правые – больные БА с нормальным ИМТ.

Результаты проведенного анализа межгенных взаимодействий пяти полиморфизмов генов обмена веществ rs1801282 (Pro12Ala) гена *PPARG*, rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адреноре-

цептора (*ADRB2*), rs4994 (Trp64Arg) гена β_3 -адренорецептора (*ADRB3*), rs1799883 (Ala54Thr) гена *FABP2* с помощью алгоритма снижения размерности MDR, при сравнении групп детей с БА, ассоциированной с жи-

рением и отсутствием контроля заболевания выделил другую статистически значимую двухлокусную модель взаимодействия генов rs1042713 гена *ADRB2* и *PPARG* (OR=7,75; 95%CI [2,2–27,5]). Согласно данной модели повышенный риск отсутствия контроля заболевания у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, имеют дети со следующими генотипами: Arg16Gly *ADRB2* и Pro12Ala *PPARG*, Arg16Gly *ADRB2* и Ala12Ala *PPARG*, Gly16Gly *ADRB2* и Pro12Ala *PPARG*, Gly16Gly *ADRB2* и Ala12Ala *PPARG*.

Это соответствует данным исследователей, что генотип однонуклеотидного полиморфизма *ADRB2* Gly16Arg (SNP) ассоциируется как с обострением астмы во время непрерывной терапии β-агонистами [17], так и взаимосвязано с ожирением и генетическими вариантами адренергических рецепторов в разных популяциях [10].

Многие исследователи предполагают, что ожирение увеличивает риск возникновения БА и изменяет распространенную астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа [18]. Но, тем, не менее, имеются данные о том, что детская астма также способствует развитию детского ожирения [19], что подтверждают и проведенные нами исследования.

Таким образом, изучение пяти полиморфизмов 4 генов обмена веществ свидетельствует о том, что БА у пациентов с ожирением ассоциирована с rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β₂-адренорецептора (*ADRB2*), rs1801282 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2*.

Полученные результаты анализа межгенных взаимодействий свидетельствуют, что ключевая роль в формировании предрасположенности к ожирению у пациентов с БА принадлежит ассоциации полиморфных вариантов генов *ADRB3* (rs4994) и *FABP2* (rs1799883), а риск неконтролируемого течения астмы у детей с ожирением имеют пациенты с наличием сочетания полиморфизмов rs1042713 гена *ADRB2* и rs1801282 гена *PPARG*, о чем свидетельствуют выявленные двухлокусные модели межгенных взаимодействий, определяющие предрасположенность к ожирению у детей с БА и влияющие на течение заболевания.

Идентификация генетических предикторов как БА, так и ожирения, имеет важное значение для выявления лиц с повышенным риском развития данного заболевания, что позволяет своевременно провести среди них комплекс профилактических мероприятий.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393–447. EDN: HZEHSI. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №2. С.20–31. EDN: ZAOSGV. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>
3. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4, №1. С.62–83. EDN: BUHTOR.
4. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Вопросы детской диетологии. 2014. Т.12, №3. С.46–51. EDN: SLPOCJ.
5. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Смоляков Ю.Н. Анализ значимых факторов при тяжелой бронхиальной астме у детей // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т.15, №1. С.35–41. EDN: NEQHOC. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-35-41>
6. Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Портнова Ю.А. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. №1. С.8–18. EDN: SFRQZN.
7. Молостова Т.Н. Генетические различия β₂-адренорецепторов и их клиническое значение // Практическая пульмонология. 2017. №2. С.63–69. EDN: ZSHJDH.
8. Mohamed-Hussein A.A.R., Sayed S.S., Eldien H.M.S., Assar A.M., Yehia F.E. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response // Lung. 2018. Vol.196. P.673–680. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0153-3>
9. Телепнёва Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Полиморфизм гена *ADRB2* у детей с бронхиальной астмой и ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.87–98. EDN: NQAMDD. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-87-98>

10. Lima J.J., Feng H., Duckworth L., Wang J., Sylvester J.E., Kisson N., Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations // *Metabolism*. 2007. Vol.56, Iss.6. P.757–765. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>
11. De Luis D.A., Gonzalez Sagrado M., Aller R., Izaola O., Conde R. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients // *Eur. J. Int. Med*. 2007. Vol.18, Iss.8. P.587–592. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.019>
12. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения // *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т.13, №2. С.7–13. EDN: WWJOMZ. <https://doi.org/10.14341/OMET201627-13>
13. Vales-Villamarín C., de Dios O., Pérez-Nadador I., Gavela-Pérez T., Soriano-Guillén L., Garcés C. PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism is Associated in Children With Traits Related to Susceptibility to Type 2 Diabetes // *Front. Pharmacol*. 2021. Vol.12. Article number: 763853. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.763853>
14. Jabbari P., Sadeghalvad M., Rezaei N. An inflammatory triangle in Sarcoidosis: PPAR- γ , immune microenvironment, and inflammation // *Expert. Opin. Biol. Ther*. 2021. Vol.21, Iss.11. P.1451–1459. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1913118>
15. Телепнева Р.С., Евсева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун Е.Н., Халецкая Н.И., Супрун С.В., Лебедько О.А. Оценка вовлеченности полиморфизма rs1801282 гена PPAR γ 2 в патогенез бронхиальной астмы с ожирением у детей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.85. С.56–64. EDN: BOWQTO. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-56-64>
16. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., Миррахимов Э.М., Алдашева Н.М., Алдашев А.А. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPAR γ в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай–контроль с использованием MDR-анализа // *Проблемы эндокринологии*. 2018. Т.64, №4. С.216–225. EDN: VJXIWQ. <https://doi.org/10.14341/probl8344>
17. Lima J.J., Blake K.V., Tantisira K.G., Weiss S.T. Pharmacogenetics of asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2009. Vol.15, Iss.1. P.57–62. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da8be>
18. Deng X., Ma J., Yuan Y., Zhang Z., Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children // *Pediatr. Obes*. 2019. Vol.14, Iss.9. Article number: e12532. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12532>
19. Chen Zh., Salam M.T., Alderete T.L., Habre R., Bastain Th.M., Berhane K., Gilliland F.D. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. Vol.195, Iss.9. P.1181–1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1691OC>

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbatcheva O.M., Astafieva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pulmonologiya* 2022; 32(3):393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
2. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tyumentseva E.S. [Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma]. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(2):20–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>
3. Kosenkova T.V., Novikova V.P. [Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation]. *Medicine: theory and practice* 2019; 4(1):62–83 (in Russian). <https://elibrary.ru/buhtor>
4. Novikova V.P., Eglit A.E. [Bronchial asthma and obesity in children]. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition* 2014; 12(3):46–51 (in Russian). <https://elibrary.ru/slpoj>
5. Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Smolyakov Yu.N. [Analysis of significant risk factors in children with severe bronchial asthma]. *Vopr. prakt. Pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)* 2020; 15(1):35–41 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-35-41>
6. Smirnova A.U., Gnoevykh V.V., Portnova J.A. [Genetic aspects of multifactorial chronic bronchial obstructive diseases]. *Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2014; (1):8–18 (in Russian). <https://elibrary.ru/sfrqzn>
7. Molostova T.N. [Genetic Variability of β 2-adrenoreceptors and its Clinical Importance]. *Prakticheskaya pulmonologiya* 2017; (2):63–69 (in Russian). <https://elibrary.ru/zshjdh>
8. Mohamed-Hussein A.A.R., Sayed S.S., Eldien H.M.S., Assar A.M., Yehia F.E. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response. *Lung* 2018; 196: 673–680. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0153-3>
9. Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsina E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. [ADRB2 gene polymorphism in chil-

dren with asthma and obesity]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):87–98 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-87-98>

10. Lima J.J., Feng H., Duckworth L., Wang J., Sylvester J.E., Kisson N., Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56(6):757–765. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>

11. De Luis D.A., Gonzalez Sagrado M., Aller R., Izaola O., Conde R. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients. *Eur. J. Int. Med.* 2007; 18(8):587–592. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.019>

12. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudiniv Z.M., Grigorian O.N. [Genetic predictors of obesity development]. *Obesity and metabolism* 2016; 13(2):7–13 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/OMET201627-13>

13. Vales-Villamarín C., de Dios O., Pérez-Nadador I., Gavela-Pérez T., Soriano-Guillén L., Garcés C. PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism is Associated in Children With Traits Related to Susceptibility to Type 2 Diabetes. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:763853. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.763853>

14. Jabbari P., Sadeghalvad M., Rezaei N. An inflammatory triangle in Sarcoidosis: PPAR- γ , immune microenvironment, and inflammation. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2021; 21(11):1451–1459. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1913118>

15. Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun E.N., Khaletskaya N.I., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. [Evaluation of the involvement of PPAR γ 2 gene rs1801282 polymorphism in the pathogenesis of bronchial asthma with obesity in children]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):56–64 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-56-64>

16. Isakova Z.T., Talaibekova E.T., Zhyrgalbekova B.Z., Mirrakhimov E.M., Aldasheva N.M., Aldashev A.A. Gene-gene interactions and the contribution of polymorphic loci of the KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPAR γ genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR analysis. *Problems of Endocrinology* 2018; 64(4):216–225. <https://doi.org/10.14341/probl8344>

17. Lima J.J., Blake K.V., Tantisira K.G., Weiss S.T. Pharmacogenetics of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15(1):57–62. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da8be>

18. Deng X., Ma J., Yuan Y., Zhang Z., Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr. Obes.* 2019; 14(9):e12532. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12532>

19. Chen Zh., Salam M.T., Alderete T.L., Habre R., Bastain Th.M., Berhane K., Gilliland F.D. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(9):1181–1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1691OC>

Информация об авторах:

Галина Петровна Евсева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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: evseeva@yandex.ru

Регина Сергеевна Телепнёва, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: pupykin84@mail.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник 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: iomid@yandex.ru

Author information:

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: evseeva@yandex.ru

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: pupykin84@mail.ru

Elena B. Nagovitsyna, 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: iomid@yandex.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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: iomid@yandex.ru

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

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

*Поступила 14.08.2023
Принята к печати 29.08.2023*

*Received August 14, 2023
Accepted August 29, 2023*

УДК 616.248-053.2:575.22:613.24

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-79-87

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА rs1799883 ГЕНА *FABP2* У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Р.С.Телепнева¹, Г.П.Евсеева¹, Е.Б.Наговицына¹, Е.Н.Супрун^{1,2}, С.В.Супрун¹, О.А.Лебедько¹

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет», 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

РЕЗЮМЕ. В настоящее время выделяют отдельный фенотип «бронхиальная астма – ожирение», проявляющийся более тяжелым течением заболевания, низкими показателями достижения контроля бронхиальной астмы (БА), резистентностью к базисной терапии. Астма, как и ожирение, признаны классическим примером мультифакториальных заболеваний, в основе которых лежит достаточно сложная генная сеть. Продолжается активный поиск генетических маркеров, характеризующих индивидуальные особенности метаболизма человека. Особый интерес представляют гены, участвующие в регуляции жирового и углеводного обменов. **Цель.** Анализ ассоциаций полиморфных локусов, Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* с БА различной степени тяжести и контролем течения астмы у детей. **Материалы и методы.** Обследован 161 ребенок с БА в периоде ремиссии методом сплошной выборки, из них 59 пациентов с ожирением 1-3 степени без сопутствующей эндокринной патологии. Обследование включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Уровень контроля БА определяли согласно критериям GINA (2018). Биохимическое исследование проводилось на автоматическом анализаторе SAPPHIRE 400 (Япония). Исследование полиморфизмов гена проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью наборов «Обмен веществ» (НПФ «Литех», Москва) на приборе CFX-96 Biorat (США). **Результаты.** Нами не выявлено ассоциаций наличия полиморфных локусов гена *FABP2* с ожирением. Определено, что у детей с БА частоты носительства гомозиготного генотипа Thr/Thr и минорного аллеля Thr увеличена в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (ОШ 9,043; 95%ДИ [2,093–39,073], $p=0,0011$ и ОШ 2,946; 95%ДИ [1,698–5,111], $p=0,001$, соответственно), а у детей с БА с наличием и отсутствием контроля над заболеванием носительство гомозиготного генотипа Thr/Thr (AA) и редкого аллеля A повышало риск неконтролируемого течения астмы (ОШ 2,42; 95%ДИ [1,23–4,79], $p=0,03$ и ОШ 1,75; 95%ДИ [1,119–2,736], $p=0,01$). Частота гомозиготного генотипа Ala/Ala и частого аллеля Ala выявлялась в 1,5 раза чаще у детей, у которых БА ассоциирована с ожирением (ОШ 2,176; 95%ДИ [1,001–4,727], $p=0,0008$ и ОШ 2,378; 95%ДИ [1,495–3,780], $p=0,0002$, соответственно). **Заключение.** Хотя нами не выявлено ассоциаций наличия полиморфных локусов гена *FABP2* с ожирением, показано, что у детей с генотипами Ala54Thr+Thr54Thr достоверно выше уровень глюкозы ($4,9\pm 0,06$ ммоль/л по сравнению с носителями генотипа Ala54Ala – $4,0\pm 0,06$ ммоль/л, $p<0,001$), холестерина ($4,8\pm 0,4$ ммоль/л по сравнению с носителями генотипа Ala54Ala – $3,93\pm 0,1$ ммоль/л, $p<0,05$) и ЛПНП ($2,55\pm 0,09$ ммоль/л по сравнению с носителями генотипа Ala54Ala – $2,26\pm 0,1$ ммоль/л, $p<0,05$). Очевидна необходимость дальнейшего исследования влияния полиморфизма гена на показатели углеводного и липидного обмена в зависимости от характера рационов питания.

Контактная информация

Регина Сергеевна Телепнева, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: purykin84@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: purykin84@mail.ru

Для цитирования:

Телепнева Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун Е.Н., Супрун С.В., Лебедько О.А. Изучение ассоциации полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 89. С. 79–87. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-79-87

For citation:

Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun E.N., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Study of association of the polymorphism rs1799883 of the *FABP2* gene in children with bronchial asthma associated with obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):79–87 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-79-87

Эти вопросы требуют дальнейшего изучения в рамках поиска вероятных причинно-следственных связей и создания персонализированных программ в зависимости от полиморфных вариантов генов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дети, генетический полиморфизм, *FABP2*.

STUDY OF ASSOCIATION OF THE POLYMORPHISM rs1799883 OF THE *FABP2* GENE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY

R.S.Telepneva¹, G.P.Evseeva¹, E.B.Nagovitsyna¹, E.N.Suprun^{1,2}, S.V.Suprun¹, O.A.Lebed'ko¹

¹*Khabarovsk Branch of the 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*

²*Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation*

SUMMARY. Introduction. Currently, there is a separate phenotype “bronchial asthma – obesity”, manifested by a more severe course of the disease, low rates of achieving asthma control, resistance to basic therapy. Asthma, like obesity, is recognized as a classic example of multifactorial diseases, which are based on a rather complex gene network. The active search for genetic markers characterizing individual characteristics of human metabolism continues. Of particular interest are the genes involved in the regulation of fat and carbohydrate metabolism. **Aim.** Analysis of associations of polymorphic loci Ala54Thr (G163A) of the *FABP2* gene with bronchial asthma of varying severity and control of asthma in children. **Materials and methods.** 161 children with bronchial asthma in remission were examined by a continuous sampling method, of which 59 patients with obesity of 1-3 degrees without concomitant endocrine pathology. The examination included general clinical, functional, and instrumental methods. The level of asthma control was determined according to the GINA criteria (2018). The biochemical study was carried out on an automatic analyzer SAPHIRE 400 (Japan). The study of gene polymorphisms was carried out by real-time polymerase chain reaction using sets of “Metabolism” (Research and Production Company “Litekh”, Moscow) on the CFX-96 Biorat device (USA). **Results.** We have not identified associations of the presence of polymorphic loci of the *FABP2* gene with obesity. It was determined that in children with bronchial asthma, the frequency of carrying the homozygous genotype Thr/Thr and the minor allele Thr increased by 1.5 times compared to the control group (OR 9.043; 95%CI [2,093–39,073], p=0.0011 and OR 2.946; 95%CI [1,698–5,111], p=0.001, respectively), and in children with bronchial asthma with and without asthma control, the carriage of the homozygous Thr/Thr genotype and the rare A allele increased the risk of uncontrolled bronchial asthma (OR 2.42; 95%CI [1.23–4.79], p=0.03 and OR 1.75; 95%CI [1,119–2,736], p=0.01), the frequency of the homozygous Ala/Ala genotype and the frequent Ala allele was detected 1.5 times more often in children with bronchial asthma associated with obesity (OR 2.176; 95%CI [1.001–4.727], p=0.0008 and OR 2.378; 95%CI [1.495–3.780], p=0.0002, respectively). **Conclusion.** Although we have not identified associations of the presence of polymorphic loci of the *FABP2* gene with obesity, it has been shown that children with Ala54Thr+Thr54Thr genotypes have significantly higher glucose levels (4.9±0.06 mmol/L compared with carriers of the Ala54Ala genotype 4.0±0.06 mmol/L, p<0.001), cholesterol (4.8±0.4 mmol/L compared with carriers of the Ala54Ala genotype 3.93±0.1 mmol/L, p<0.05) and low density lipoproteins (2.55±0.09 mmol/L compared with carriers of the Ala54Ala genotype 2.26±0.1 mmol/L, p<0.05). There is an obvious need for further investigation of the effect of gene polymorphism on the indicators of carbohydrate and lipid metabolism, depending on the nature of diets. These issues require further study as part of the search for probable cause-and-effect relationships and the creation of personalized programs depending on polymorphic gene variants.

Keywords: bronchial asthma, obesity, children, genetic polymorphism, *FABP2* gene.

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, представленное разными клиническими фенотипами. Возрастное распространение астмы и ожирения среди населения, а также выявление особенностей течения БА у пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) способствовали подробному изучению в последние годы фенотипа астмы в сочетании с ожирением, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение БА и может служить критерием, прогнозирующим худший ответ на терапию астмы [1, 2]. Хотя точная природа этой ассоциации остается неясной, многие исследователи предполагают, что ожирение увеличивает риск возникновения БА и изменяет астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа, что делает необходимой разработку специального терапевтического под-

хода при лечении больных с особым феноменом «астма-ожирение» [3–5]. В литературе описывается множество возможных патогенетических механизмов, которые могут являться причиной более тяжелого течения БА у детей с избыточной массой тела и ожирением – генетическая предрасположенность, механическая теория, неатопический механизм воспаления, системное воспаление [6–8].

Одной из гипотез по поводу взаимосвязи БА и ожирения является теория системного воспаления, основополагающую роль в которой играет метаболически активная висцеральная жировая ткань которая синтезирует как провоспалительные (лептин, TNF α , IL-6 и др.), так и противовоспалительные (адипонектин, IL-10) цитокины. По мере повышения ИМТ развивается дисбаланс цитокинов со смещением в сторону провос-

палительных медиаторов и формированием «метаболического» воспаления. Вырабатываемые в жировой ткани провоспалительные адипоцитокينات, поступая в системный кровоток, а затем в бронхиальное дерево, могут вызывать или усугублять воспаление в дыхательных путях и приводить к прогрессированию БА [8–11].

В настоящее время пристальное внимание исследователей уделено поиску генов предрасположенности и анализу взаимосвязи их полиморфизмов с различными компонентами данного фенотипа заболевания. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) – наиболее распространенный тип генетических вариаций между людьми, являются ключевыми игроками в подходе персонализированной медицины. Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на различные компоненты, как БА, так и ожирения, очень велико. Имеются генетические составляющие, частично совпадающие у близнецов – пациентов с астмой и ожирением в области хромосом 2p, 5q, 6p, 7p, 11q13, 12q.5,8,9, 17q21, что позволяет предположить общую генетическую предрасположенность [9, 12].

Это объясняет гетерогенность патологических процессов и требует изучения других звеньев патогенеза, которые влияют на характер течения астмы, определяют или модифицируют подходы к диагностике и лечению и связаны с функционированием жировой ткани [13]. Особый интерес представляют гены, участвующие в регуляции жирового и углеводного обмена [14, 15].

Одним из наиболее перспективных генетических маркеров-кандидатов является ген *FABP2*, который кодирует белок, связывающий и транспортирующий жирные кислоты в кишечнике. Белок, связывающий жирные кислоты, состоит из 4 экзонов и 3 интронов, содержит 131 аминокислоту и располагается в хромосомной области 4q28-4q31. Замена гуанина на аланин в кодоне 54 гена *FABP2* приводит к замене аланина на треонин (с Ala54 на Thr54) в экзоне 2 (rs1799883). Треонинсодержащий белок обладает гораздо большим родством к длинноцепочечным жирным кислотам, чем аланинсодержащий вариант [16]. Нуклеотидный вариант («G» или «A») в точке полиморфизма Ala54Thr (G163A) rs1799883 в этом гене приводит к синтезу разных вариантов белка. Один из них лучше связывается с жирными кислотами и, соответственно, люди с таким вариантом гена (генотип GA или AA полиморфизма rs1799883) эффективней усваивают жиры из потребляемой пищи, имеют более высокий ИМТ по сравнению с обладателями альтернативного варианта гена *FABP2* [17].

Метаанализ выявил достоверную ассоциацию данного варианта с ожирением (аллель Thr: OR=1,15, CI=1,02–1,30, p=0,02) [18]. Многие, но не все исследования показали, что эта аминокислотная замена является функциональной мутацией, которая приводит к физиологическим последствиям на молекулярном, кле-

точном и органном уровнях. На данный момент ведутся дополнительные исследования в поиске ассоциаций [19]. Представляется актуальным поиск ассоциаций полиморфизма гена метаболизма липидов *FABP2* с клиническим течением и контролем заболеванием у детей с БА и ожирением.

Цель исследования – анализ ассоциаций полиморфных локусов Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* с БА различной степени тяжести и контролем течения астмы у детей.

Материалы и методы исследования

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. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

Для выполнения поставленной цели на базе клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД был обследован 161 ребенок с диагнозом БА, средний возраст которых составил 12,6±0,2 лет. Мальчиков – 88 (54,7%), девочек – 73 (45,3%). Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА, выставленного на основании Международной классификации болезней 10-го пересмотра согласно критериям GINA, возраст 7-17 лет. Критерии исключения: несоответствие пациента критериям включения; хронические заболевания других органов, требующие постоянного медикаментозного лечения. Среди больных БА 59 пациентов имели ожирение 1-3 ст. Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Уровень контроля БА определяли согласно критериям GINA (2018). Группу сравнения составили дети, страдающие ожирением без сопутствующего заболевания БА (n=137). Группу контроля составили 35 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Антропометрические измерения проводились с помощью механического напольного ростомера и медицинских напольных весов (погрешность ±100 г). ИМТ рассчитывали как отношение веса ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат, в зависимости от возраста и пола, рассчитанных в программе ChildrenBMI.com. Ожирение диагностировали при двух и более стандартных отклонениях (SDS, Standard Deviation Score) значений ИМТ. Ожирение I степени диагностировали при значениях SDS ИМТ от 2,0 до 2,4 SDS, ожирение II степени – при 2,5-2,9 SDS, ожирение III степени – при 3,0-3,5 SDS.

Биохимическое исследование показателей белкового, углеводного и липидного спектра сыворотки

крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности) проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе SAPHIRE 400 (Япония). Концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли с использованием тест-систем DiaSys Diagnostic Systems GmbH на анализаторе HbA1c InnovaStar (Германия).

Для исследования полиморфизмов генов использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови». Амплификацию проводили с помощью наборов НПФ «Литех» (г. Москва) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Статистическая обработка материала проведена с использованием интернет-ресурса VassarStats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Соответствие равновесию Харди-Вайнберга рассчитывали с помощью программного обеспечения Hardy-Weinberg equilibrium calculator. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью χ^2 Пирсона, при множественных сравнениях – χ^2 с поправкой Йетса. Ассоциации оценивались на основе вычисления показателя отношения шансов OR с расчетом 95% доверительного интервала CI. Взаимозависимость

признаков определена с применением бисериального коэффициента корреляции. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученное в исследовании распределение частоты генотипа rs1799883 гена *FABP2* соответствовало равновесному распределению Харди-Вайнберга ($\chi^2=2,08$; $p=0,13$). Частота гомозиготных носителей генотипа Ala/Ala (GG) гена *FABP2* среди всех обследованных детей составила 36%, гетерозиготных носителей Ala/Thr (GA) генотипа выявлено 44,8% и гомозиготные носители Thr/Thr (AA) генотипа составили 19,2%. Распространенность мутантного аллеля Thr, связанного с ранними нарушениями углеводного обмена, составила 41,6%, что выше, чем в европейской популяции (27%) и у жителей республики Татарстан (32,7%) [20].

Не выявлено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей полиморфизмов rs1799883 гена *FABP2* между группами пациентов с ожирением и контрольной группой. Однако у детей с БА выявлено увеличение в 1,5 раза частоты носительства гомозиготного генотипа Thr/Thr (AA) и минорного аллеля A по сравнению с контрольной группой (ОШ 9,043; 95%ДИ [2,093-39,073], $p=0,0011$ и ОШ 2,946; 95%ДИ [1,698-5,111], $p=0,001$, соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1799883 Ala54Thr гена *FABP2* у обследованных детей

Группы детей		Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)	
		Ala54/Ala54 (абс/частота)	Ala54/Thr54 (абс/частота)	Thr/Thr (AA) (абс/частота)	Ala (G) (абс/частота)	Thr (A) (абс/частота)
БА	Все (n=161)	33 / 0,205	71 / 0,4410	57 / 0,3540	137 / 0,43	185 / 0,57
	Ожирение (n=59)	17 / 0,29	32 / 0,54	10 / 0,17	66 / 0,56	52 / 0,44
	Нормальный ИМТ (n=102)	16 / 0,16	39 / 0,38	47 / 0,46	71 / 0,35	133 / 0,65
Ожирение	(n=137)	72 / 0,53	60 / 0,44	5 / 0,04	204 / 0,74	70 / 0,26
Контроль	(n=35)	15 / 0,4286	18 / 0,5143	2 / 0,0571	48 / 0,69	22 / 0,31

При анализе ассоциаций исследуемого нами полиморфизма с клиническим течением заболевания в разных сочетаниях и ИМТ, нами не выявлено статистически значимых закономерностей.

Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* у больных БА детей с контролем и отсутствием контроля над заболеванием показало, что носительство гомозиготного генотипа Thr/Thr и редкого аллеля Thr ассоциировано с риском неконтролируемого течения астмы (ОШ 2,42; 95%ДИ [1,23-4,79], $p=0,03$ и ОШ 1,75;

95%ДИ [1,119-2,736], $p=0,01$) (табл. 2).

Оценка связи генотипа и аллелей полиморфного локуса rs1799883 гена *FABP2* в группах пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, и у детей с БА с нормальным ИМТ показала, что частота гомозиготного генотипа Ala/Ala (GG) и частота аллеля Ala (G), выявлялась в 1,5 раза чаще у детей, у которых БА ассоциирована с ожирением (ОШ 2,176; 95%ДИ [1,001-4,727], $p=0,0008$ и ОШ 2,378; 95%ДИ [1,495-3,780], $p=0,0002$, соответственно) (табл. 3).

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* у детей с БА с наличием и отсутствием контроля над заболеванием

Гены / SNP	Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
		БА отсутствие контроля (n=88)	БА наличие контроля (n=73)			значение	95%CI
<i>FABP2</i>	<i>Генотипы</i>						
	Ala/Ala (GG)	15 / 0,17	18 / 0,25	6,8	0,03	0,628	0,291–1,355
	Ala/Thr (GA)	34 / 0,39	37 / 0,51			0,613	0,327–1,148
	Thr/Thr (AA)	39 / 0,44	18 / 0,25			2,432	1,234–4,793
	<i>Аллели</i>						
	Ala (G)	64 / 0,36	73 / 0,5	6,07	0,01	0,571	0,366–0,893
Thr (A)	112 / 0,64	73 / 0,5	1,750			1,119–2,736	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=2,401$ p=0,16	$\chi^2=0,0137$ p=0,91				

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* у детей с БА, ассоциированной с ожирением

Гены / SNP	Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
		БА с ожирением (n=59)	БА с нормальным ИМТ(n=102)			значение	95%CI
<i>FABP2</i>	<i>Генотипы</i>						
	Ala/Ala (GG)	17 / 0,29	16 / 0,16	14,27	0,0008	2,176	1,001–4,727
	Ala/Thr (GA)	32 / 0,54	39 / 0,38			1,915	1,000–3,665
	Thr/Thr (AA)	10 / 0,17	47 / 0,46			0,239	0,109–0,523
	<i>Аллели</i>						
	Ala (G)	66 / 0,56	71 / 0,35	13,65	0,0002	2,378	1,495–3,780
Thr (A)	52 / 0,44	133 / 0,65	0,421			0,265–0,669	
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,5928$ p=0,5977	$\chi^2=2,5293$ p=0,1265				

Также у больных БА, ассоциированной с ожирением, получены статистически значимые различия по частоте выявления гетерозиготного варианта Ala/Thr (GA) (ОШ 1,915; 95%ДИ [1,00–3,665]; p=0,04). Отношение шансов для гомозиготных носителей редкого гомозиготного генотипа Thr/Thr (AA) в группе детей с БА, ассоциированной с ожирением, с наличием отсутствием контроля заболевания составило ОШ 1,609; 95%ДИ [0,371–6,982] (p=0,52). Таким образом, исследования не выявили вклада генотипа rs1799883 гена *FABP2* в контроль над заболеванием у детей с БА, ассоциированной с ожирением. Видимо участие полиморфизма rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* у детей с БА происходит за счет других патогенетиче-

ских механизмов.

Во многих исследованиях описывается взаимосвязь носительства аллеля Thr с дислипидемией и нарушениями углеводного обмена. Инсулинорезистентность и, как следствие, увеличение свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) глубоко затрагивают несколько органов и систем, в том числе дыхательную. Инсулин и ИФР-1 влияют на развитие бронхиальной обструкции и БА [21], повышают пролиферацию легочных фибробластов, тем самым ускоряя ремоделирование дыхательных путей. В метаанализе, проведенном в 2010 году, была выявлена связь между носительством аллеля Thr и повышенным уровнем триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов

низкой плотности (ЛПНП), в то время как уровень липопротеинов высокой плотности имел тенденцию к снижению [22].

Сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от генотипа гена *FABP2* показал (рис.), что у детей с генотипами

Ala54Thr+Thr54Thr по сравнению с носителями генотипа Ala54Ala был достоверно выше уровень глюкозы ($4,9 \pm 0,06$ и $4,0 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,001$), общего холестерина ($4,8 \pm 0,4$ и $3,93 \pm 0,1$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,05$) и ЛПНП ($2,55 \pm 0,09$ и $2,26 \pm 0,1$ ммоль/л, соответственно).

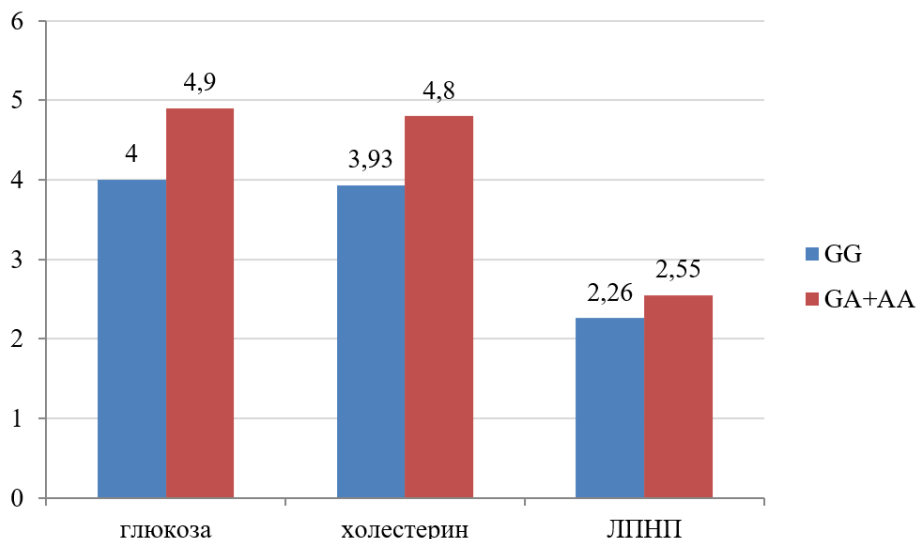


Рис. Сравнительный анализ уровня глюкозы, холестерина и ЛПНП в зависимости от генотипа гена *FABP2* (ммоль/л).

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между наличием генетического полиморфизма Ala54Thr+Thr54Thr гена *FABP2* и уровнем глюкозы ($r_{pb} = 0,448$; $p < 0,001$) холестерина ($r_{pb} = 0,33$; $p < 0,05$) и ЛПНП ($r_{pb} = 0,486$; $p < 0,05$).

Таким образом, определено, что у детей с БА частота носительства гомозиготного генотипа Thr/Thr и минорного аллеля Thr увеличена в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, и ассоциировано с риском неконтролируемого течения астмы. У пациентов, у которых БА ассоциирована с ожирением, частота гомозиготного генотипа Ala/Ala и частого аллеля Ala, выявлялась в 1,5 раза чаще, чем в группе пациентов с астмой с нормальным ИМТ.

Нами не выявлено ассоциаций наличия полиморфных локусов гена *FABP2* с ожирением. Возможно это связано с тем, что данные генетический полиморфизм не является фактором риска в детском возрасте. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения в рамках по-

иска вероятных причинно-следственных связей, чтобы окончательно определить значимые предикторы влияния полиморфизма гена на показатели углеводного и липидного обмена в зависимости от характера рационов питания, факторы окружающей среды и других для создания персонализированных программ профилактики и коррекции в зависимости от полиморфных вариантов генов.

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. Baruwa P., Sarmah K.R. Obesity and asthma // Lung India. 2013. Vol.1, Iss.2. P.38–46. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.106132>
2. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4. №1. С. 62-83. EDN: BUHTOR.
3. Уксуменко А.А., Антонюк М.В. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 71. С.112–119. EDN: YZXVKX. https://doi.org/10.12737/article_5c89ac3a1c1ac3.25721118
4. Irani C., Adib S., Halaby G., Sibai A. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study // BMC Public Health. 2019. Vol.19, Iss.1. Article number: 769. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7116-3>

5. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Плутенко Е.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. Т.20, №2. С.188–195. EDN: WGJAA. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>
6. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // Пульмонология. 2012. №2. С.102–107. EDN: OYJTAD. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>
7. Новик Г.А., Халева Е.Г., Макарова С.Г., Жданова М.В. Бронхиальная астма и ожирение: что мы знаем? // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т.18, №3. С.183–191. EDN: OXHSL0. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-183-191>
8. Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Локтионова М.М. Бронхиальная астма и ожирение // Терапевтический архив. 2017. Т.89, №3. С.116–120. EDN: YHIGAJ. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017893116-120>
9. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей // Пульмонология. 2014. №6. С.94–102. EDN: TKTMIIV. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>
10. Чичкова Н.В., Гаспарян А.А., Гитель Е.П., Серова Н.С., Фомин В.В. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: оценка адипокинового профиля с учетом разных фракций жировой ткани // Практическая пульмонология. 2019. №3. С.4–9. EDN: TSHAIX.
11. Kasteleyn M.J., Bonten T.N., de Mutsert R., Thijs W., Niemstra P.S., le Cessie S., Rosendaal F.R., Chavannes N.H., Taube C. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study // *Respir. Res.* 2017. Vol.18, Iss.1. Article number: 205. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0684-9>
12. Hallstrand T.S., Fisher M.E., Wurfel M.M., Afari N., Buchwald D., Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol.116, Iss.6. P.1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>
13. Шарганова Н.В., Сурувенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме // Эффективная фармакотерапия. 2015. №48. С.40–49. EDN: VILWBV.
14. Сенцова Т.Б., Черняк О.О., Ворожко И.В., Гаппарова К.М., Григорьян О.Н., Чехонина Ю.Г., Чуричева А.М. Генетические предикторы эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13, №3. С.45–48 EDN: ZGUTGN. <https://doi.org/10.14341/OMET2016345-48>
15. Кириллова О.О. Современные представления о полиморфизме генов, регулирующих обмен липидов // Вопросы питания. 2012. Т.81, №4. С.48–52. EDN: PJQTOB.
16. Leońska-Duniec A., Katarzyna S., Ahmetov I.I., Pickering C., Massidda M., Buryta M., Mastalerz A., Maculewicz E. FABP2 Ala54Thr Polymorphism and Post-Training Changes of Body Composition and Biochemical Parameters in Caucasian Women // *Genes.* 2021. Vol.12, Iss.7. Article number: 954. <https://doi.org/10.3390/genes12070954>
17. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty Acid Profile and Genetic Variants of Proteins Involved in Fatty Acid Metabolism Could Be Considered as Disease Predictor // *Diagnostics (Basel).* 2023. Vol.13, Iss. 5. Article number: 979. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050979>
18. Shabana, Hasnain S. The fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism Ala54Thr and obesity in Pakistan: A population based study and a systematic meta-analysis // *Gene.* 2015. Vol.574, Iss.1. P.106–111. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.07.087>
19. Abbas S., Raza S.T., Chandra A., Rizvi S., Ahmed F., Eba A., Mahdi F. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population // *Ann. Hum. Biol.* 2015. Vol.42, Iss.5. P.461–469. <https://doi.org/10.3109/03014460.2014.968206>
20. Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Валеева Е.В., Киселева Т.А., Созинова Е.А., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей республики Татарстан // Медицинский альманах. 2018. №6(57). С.118–122. EDN: SMFRYX. <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-6-116-120>
21. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., de Giorgis T., Petrosino I., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol.31, Iss.1. P.45–51. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0182>
22. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. // Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13, №2. С.7–13. EDN: WWJOMZ. <https://doi.org/10.14341/OMET201627-13>

REFERENCES

1. Baruwa P., Sarmah K.R. Obesity and asthma. *Lung India* 2013; 30(1):38–46. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.106132>
2. Kosenkova T.V., Novikova V.P. [Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation]. *Medicine:*

theory and practice 2019; 4(1):62–83 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/buhtor>

3. Uksumenko A.A., Antonyuk M.V. [Pathogenetic aspects of the phenotype of bronchial asthma associated with obesity]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019; (71):112–119 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5c89ac3a1c1ac3.25721118

4. Irani C., Adib S., Halaby G., Sibai A. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2019; 19(1):769. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7116-3>

5. Yacheykina N.A., Alimova I.L., Plutenko E.V. [Features of the course of bronchial asthma in obese children]. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy* 2021; 20(2):188–195 (in Russian). <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>

6. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasilyeva T.S., Trofimov V.I. [Phenotype of bronchial asthma with obesity]. *Pulmonologiya* 2012; (2):102–107 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>

7. Novik G.A., Khaleva E.G., Makarova S.G., Zhdanova M.V. [Asthma and obesity in children: what do we know?]. *Bulletin of Siberian Medicine* 2019; 18(3):183–191 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-183-191>

8. Soloveva I.A., Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Y., Gordeeva N.V., Loktionova M.M. [Asthma and obesity]. *Terapevticheskii arkhiv* 2017; 89(3):116–120 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh2017893116-120>

9. Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Yu.G., Bobrikova E.N. [Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models]. *Pulmonologiya* 2014; (6):94–102 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>

10. Chichkova N.V., Gasparyan A.A., Gitel E.P., Serova N.S., Fomin V.V. Asthma in overweight and obese patients: assessment of adipokine profile with different fractions of adipose tissue. *Prakticheskaya pulmonologiya* 2019; (3):4–9 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/tshaix>

11. Kasteleyn M.J., Bonten T.N., de Mutsert R., Thijs W., Hiemstra P.S., le Cessie S., Rosendaal F.R., Chavannes N.H., Taube C. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study. *Respir. Res.* 2017; 18(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0684-9>

12. Hallstrand T.S., Fisher M.E., Wurfel M.M., Afari N., Buchwald D., Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(6):1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>

13. Shartanova N.V., Surovenko T.N., Glushkova Ye.F. [Bronchial asthma combined with obesity: modern understanding]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2015; (48):40–49 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/vilwbv>

14. Sentsova T.B., Chernyak O.O., Vorozhko I.V., Gapparova K.M., Grigoryan O.N., Chekhonina Yu.G., Churicheva A.M. [Genetic predictors of the effectiveness of the standard low-calorie diet in obese patients]. *Obesity and metabolism* 2016; 13(3):45–48 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/OMET2016345-48>

15. Kirillova O.O. [Modern concept of gene polymorphisms, which regulate lipid metabolism]. *Problems of Nutrition* 2012; 81(4):48–52 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/pjqto>

16. Leońska-Duniec A., Katarzyna S., Ahmetov I.I., Pickering C., Massidda M., Buryta M., Mastalerz A., Maculewicz E. FABP2 Ala54Thr Polymorphism and Post-Training Changes of Body Composition and Biochemical Parameters in Caucasian Women. *Genes* 2021; 12(7):954. <https://doi.org/10.3390/genes12070954>

17. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty Acid Profile and Genetic Variants of Proteins Involved in Fatty Acid Metabolism Could Be Considered as Disease Predictor. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(5):979. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050979>

18. Shabana, Hasnain S. The fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism Ala54Thr and obesity in Pakistan: A population based study and a systematic meta-analysis. *Gene* 2015; 574(1):106–111. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.07.087>

19. Abbas S., Raza S.T., Chandra A., Rizvi S., Ahmed F., Eba A., Mahdi F. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. *Ann. Hum. Biol.* 2015; 42(5):461–469. <https://doi.org/10.3109/03014460.2014.968206>

20. Valeeva F.V., Khasanova K.B., Valeeva E.V., Kiseleva T.A., Sozinova E.A., Akhmetov I.I. [Association of rs1799883 polymorphism of the FABP2 gene with various disorders of carbohydrate metabolism in residents of the republic of Tatarstan]. *Meditsinskiy al'manakh* 2018; (6):118–122 (in Russian). <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-6-116-120>

21. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., de Giorgis T., Petrosino I., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018; 31(1):45–51. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0182>

22. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudinov Z.M., Grigorian O.N. [Genetic predictors of obesity development]. *Obesity and metabolism* 2016; 13(2):7–13. (in Russian). <https://doi.org/10.14341/OMET201627-13>

Информация об авторах:

Регина Сергеевна Телепнёва, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: pupykin84@mail.ru

Галина Петровна Евсева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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: evseewa@yandex.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник 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: iomid@yandex.ru

Евгений Николаевич Супрун, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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; доцент кафедры госпитальной и факультетской терапии с курсом пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет»; e-mail: iomid@yandex.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: pupykin84@mail.ru

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: evceewa@yandex.ru

Elena B. Nagovitsyna, 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: iomid@yandex.ru

Evgeniy N. Suprun, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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; Associate Professor of Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutic of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University; e-mail: iomid@yandex.ru

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: iomid@yandex.ru

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

Поступила 01.08.2023
Принята к печати 22.08.2023

Received August 01, 2023
Accepted August 22, 2023

УДК 616.24-036.12:616-053.2]616.24-002.17:616-037

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-88-94

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПНЕВМОФИБРОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, С.В.Пичугина, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Пневмофиброз (ПФ) является морфологическим исходом острых и хронических заболеваний легких, прогрессирование которого ведет к органной недостаточности. **Цель.** Разработка прогностического алгоритма оценки риска прогрессирования поствоспалительного ПФ у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). **Материалы и методы.** Проведено обследование 52 детей с ХНЗЛ с очаговым поствоспалительным ПФ, из них 26 с прогрессированием ПФ и 26 детей с ПФ без прогрессирования. Дети были подобраны по схеме «случай-контроль». Выполнено динамическое клиничко-лабораторное обследование с проведением мультиспиральной компьютерной томографии легких. Определение «нулевых» генотипов генов детоксикации *GSTM1*, *GSTT1* проводили методом полимеразной цепной реакции. Для оценки относительного риска использовали показатель отношения шансов. **Результаты.** На основе анализа медико-социальных, клинических характеристик и генетического полиморфизма был разработан индивидуальный прогностический алгоритм риска прогрессирования поствоспалительного ПФ у детей с ХНЗЛ. Алгоритм включает расчёт суммарного балла (СБ) 7 медико-социальных показателей (проживание в городской местности, наличие пассивного курения, длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет, наличие врожденного порока развития легких, количество острых респираторных инфекций (ОРИ) 4 и более раз/год, длительности ОРИ 11 дней и более, прием антибиотиков более 3 раз/год) и наличие делеций в генах детоксикации *GSTM1* и *GSTT1*. При значении СБ 6,97 и более прогнозируется высокий риск прогрессирования ПФ, при СБ 3,47-6,96 баллов диагностируется умеренный риск прогрессирования ПФ, при СБ 3,46 и менее баллов – минимальный риск прогрессирования ПФ. **Заключение.** Предложенный алгоритм позволяет на этапе ранней диагностики прогнозировать риск прогрессирования поствоспалительного ПФ у детей с ХНЗЛ и может предотвратить распространение процесса в легких при помощи профилактических мероприятий и превентивной терапии, что увеличит продолжительность и улучшит качество жизни пациента.

Ключевые слова: дети, хронические неспецифические заболевания легких, пневмофиброз, прогнозирование.

PROGNOSIS OF THE RISK PROGRESSION OF POST-INFLAMMATORY PNEUMOFIBROSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES

E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, S.V.Pichugina, E.B.Nagovitsyna, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

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

SUMMARY. Introduction. Pneumofibrosis (PF) is a morphological outcome of acute and chronic lung diseases, the progression of which leads to organ deficiency. **Aim.** Development of a prognostic algorithm for assessing the risk of pro-

Контактная информация

Елена Владимировна Книжникова, очный аспирант, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: 1904lenok@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Knizhnikova, Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: 1904lenok@mail.ru

Для цитирования:

Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Пичугина С.В., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Прогнозирование риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.88–94. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-88-94

For citation:

Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Pichugina S.V., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Prognosis of the risk progression of post-inflammatory pneumofibrosis in children with chronic nonspecific lung diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):88–94 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-88-94

gression of post-inflammatory PF in children with chronic nonspecific lung diseases (CNSLD). **Materials and methods.** The examination of 52 children with CNSLD with focal post-inflammatory PF was conducted, of which 26 children with progressive PF and 26 children with non-progressive PF. The children were selected according to the "case-control" scheme. The patients had a dynamic clinical and laboratory examination with multispiral computed tomography of the lungs. Determination of the "zero" genotypes of the detoxification genes *GSTM1*, *GSTT1* was carried out by means of polymerase chain reaction. The odds ratio indicator was used to assess the relative risk. **Results.** Based on the analysis of medico-social, clinical characteristics and genetic polymorphism, an individual prognostic algorithm for the risk of progression of post-inflammatory PF in children with CNSLD was developed. The algorithm includes the calculation of the total score (TS) of 7 medical and social indicators (living in an urban area; the presence of passive smoking; the duration of a pulmonological history of 4-9 years; the presence of congenital lung malformation; the number of acute respiratory infections (ARI) 4 or more times/year; the duration of ARI 11 days or more; taking antibiotics for more than 3 once/year) and the presence of deletions in the detoxification genes *GSTM1* and *GSTT1*. With a value of TS 6.97 or more, a high risk of progression of PF is predicted, with TS 3.47-6.96 points, a moderate risk of progression of PF is diagnosed, with TS 3.46 or less points, a minimal risk of progression of PF. **Conclusion.** The proposed algorithm allows predicting the risk of progression of post-inflammatory PF in children with CNSLD at the stage of early diagnosis and will prevent the spread of the process in the lungs with the help of preventive measures and preventive therapy, which will increase the duration and improve the quality of life of the patient.

Keywords: children, chronic nonspecific lung diseases, pneumofibrosis, prognosis.

Пневмофиброз является морфологическим исходом острых и хронических заболеваний легких, при которых нарушается нормальная регуляция восстановления тканей [1].

В случае тяжелого, длительного характера повреждающего воздействия или дисрегуляции процесса восстановления ткани возможно усиление фиброзирования и разрастание соединительной ткани в интерстиции органа, что ведет к прогрессированию необратимого фиброзного ответа и, в конечном итоге, приводит к гипоксии тканей, и может являться фоном к тяжелым легочным поражениям в зрелом возрасте [2]. Фиброзирование легочной ткани процесс необратимый, который можно только предупредить или приостановить на ранних стадиях [3].

С внедрением в клиническую практику мультиспиральной компьютерной томографии и разработкой программы 3D реконструкции трахеобронхиальной системы увеличилась частота выявления локального поствоспалительного пневмофиброза у детей с врожденными пороками развития легких, при бронхолегочной дисплазии недоношенных новорожденных детей, у которых в исходе пневмофиброз (пневмосклероз) выявлялся в 15-52% случаев, а также у детей, у которых «неожиданно», при поступлении в клинику с диагнозом «Внебольничная пневмония» диагностировался локальный пневмофиброз, который, нередко, служит единственным проявлением патологического процесса [4, 5].

В настоящих условиях исследователи отмечают, что варианты течения повреждения легких при новой коронавирусной инфекции в дальнейшем могут определять неблагоприятный прогноз в отношении развития пневмофиброза [6, 7]. Значимость наличия поствоспалительного пневмофиброза для легочного здоровья у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) не до конца изучена. От типа пневмофиброза и степени его распространения зависит дальнейшее течение заболевания и прогноз,

поскольку он определяет степень нарушения функции дыхания и газообмена, а также выраженность клинических проявлений. Прогрессирующий пневмофиброз может приводить к опасным осложнениям. По нашим наблюдениям имеется группа детей с ХНЗЛ, у которых в динамике наблюдается нарастание процессов пневмофиброза.

Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на то, что практически все широко распространенные заболевания в той или иной степени связаны с действием неблагоприятных внешних факторов. В зависимости от особенностей генома различные индивиды могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам. Гены, кодирующие ферменты детоксикации, обеспечивают эффективное превращение ксенобиотиков. Особенностью генов 2-ой фазы детоксикации глутатион-S-трансферазы μ -класса *GSTM1* и theta-класса *GSTT1* является наличие «нулевых» генотипов, содержащих протяженные делеции, вследствие которых образуются укороченные белковые продукты без ферментативной активности [8].

Из-за отсутствия эффективных методов лечения пневмофиброза крайне важно сосредоточиться на стратегии снижения риска его развития и прогрессирования. Такой подход направлен на минимизацию влияния, приводящего к длительной воспалительной реакции, стойкому повреждению легких и фиброзу внеклеточного матрикса.

В связи с этим целью данной работы явилась разработка прогностического алгоритма оценки риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза у детей с ХНЗЛ на основании изучения медико-социальных факторов и генетического полиморфизма.

Материалы и методы исследования

В работу включены наблюдения 52 детей с ХНЗЛ с очаговым поствоспалительным пневмофиброзом, находившихся на динамическом наблюдении в Хабаров-

ском филиале ДНЦ ФПД – НИИ ОМид. Из них 26 детей с прогрессирующим пневмофиброзом и 26 детей с пневмофиброзом без прогрессирования. 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. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМид, получено информированное согласие родителей и/или законных представителей каждого ребенка на включение в изучаемую группу. Дети были подобраны по схеме «случай-контроль». Всем выполнено динамическое клинико-лабораторное обследование согласно рекомендованным стандартам оказания помощи пациентам с бронхолегочной патологией. Присутствие пневмофиброза верифицировалось с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (СКТ) с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием (по показаниям) на томографе Toshiba Aquilion 64 с техпараметрами: 100 кВ и 120 мАс, коллимацией 64*0,5 мм, временем оборота трубки 0,35 сек, с обработкой на рабочей станции Vitrea с программным обеспечением для виртуальной бронхоскопии. По показаниям проводилось морфологическое исследование, бронхоскопия. Определение «нулевых» генотипов генов детоксикации *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием ДНК, выделенной из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови», проведением амплификации с помощью наборов НПФ «Литех» (г. Москва) и детекцией продуктов амплификации в 3% агарозном геле.

Полученные данные подвергали статистической обработке и анализу с помощью программ Statistica 10.0 и Excel 2007. Для оценки относительного риска использовался показатель отношения шансов. Критический уровень значимости (p) в работе принимался менее или равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе при расчете относительного риска (odds ratio – OR) прогрессирования пневмофиброза 14 медико-социальных и клинических характеристик, позволяющих отнести их к факторам риска, выделено 7 информативных признаков: проживание в городской местности (ОШ=3,6; 95%ДИ [1,038–12,481]; $p=0,007$); наличие пассивного курения (ОШ=4,7; 95%ДИ [1,061–20,534]; $p=0,017$); длительность пульмонологического анамнеза 4–9 лет (ОШ=3,6; 95%ДИ [1,138–11,186]; $p=0,027$); наличие врожденного порока развития легких (ОШ=3,8; 95%ДИ [1,0–14,48]; $p=0,042$); количество острых респираторных инфекций (ОРИ) 4 и более раз/год (ОШ=8,8; 95%ДИ

[1,816–42,27]; $p=0,003$); длительности ОРИ 11 дней и более (ОШ=8,3; 95%ДИ [1,871–36,386]; $p=0,003$); прием антибиотиков более 3 раз/год (ОШ=5,0; 95%ДИ [1,26–19,839]; $p=0,018$).

Для более объективной оценки вклада каждого фактора в патологический процесс мы использовали систему баллов. С этой целью при отсутствии признака присваивали 0 баллов, при наличии – от 1 до 2 баллов (табл. 1).

Определено, что значимыми факторами риска прогрессирования пневмофиброза является проживание пациента в городской среде с высокой техногенной нагрузкой, пассивное курение, прием антибиотиков. То есть факторы, в манифестации которых существенную роль играет генетическая компонента и, в частности, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (*GST*s). В условиях повышенной нагрузки лица со сниженной активностью глутатион-S-трансфераз более подвержены влиянию ксенобиотиков и возникает ослабление иммунной системы [9]. Поэтому параллельно анкетированию факторов риска проведено исследование полиморфных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* на наличие «нулевых» генотипов, содержащих протяженные делеции, вследствие которых образуются укороченные белковые продукты без ферментативной активности. Нами выявлено, что среди детей с ХНЗЛ с очаговым пневмофиброзом, значительна доля лиц носителей делеционного генотипа генов *GSTM1* и *GSTT1*. Таким образом, генотипирование детей с ХНЗЛ на выявление делеционного генотипа *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0, дает возможность прогнозировать индивидуальный риск прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.

Затем для каждого пациента суммировали значения баллов всех исследованных значимых признаков. После этого в каждой группе детей определяли среднюю величину баллов. Получены статистически значимые различия. На основании полученных результатов осуществлен анализ градации показателей и рассчитан суммарный балл (СБ) и диапазоны значений (табл. 2).

В результате при значении СБ 6,97 и более прогнозируют высокий риск прогрессирования пневмофиброза, при СБ 3,47–6,96 диагностируют умеренный риск прогрессирования пневмофиброза, при СБ 3,46 и менее баллов – минимальный риск прогрессирования пневмофиброза.

Таким образом, индивидуальный алгоритм прогноза прогрессирующего течения поствоспалительного пневмофиброза у детей с ХНЗЛ осуществляется следующим образом:

1. проводится суммарная оценка медико-социальных и клинических факторов риска по балльной системе в соответствии с таблицей 1;
2. одновременно проводится определение «нулевых» генотипов генов детоксикации *GSTM1* и *GSTT1*;
3. вычисляется СБ, и при значении СБ 6,97 и более следует прогнозировать высокий риск прогрессирова-

ния поствоспалительного пневмофиброза, при СБ 3,47-6,96 диагностируется умеренный риск прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза, при СБ 3,46

и менее баллов – минимальный риск прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза.

Таблица 1
Балльная оценка факторов риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с ХНЗЛ

Признаки/градация	Наличие/отсутствие признака	Баллы
Проживание в городской местности	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Пассивное курение	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет	Есть признак	1
	Пульмонологический анамнез 1-3 года и более 10 лет	0
Наличие врожденного порока развития легких	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Количество острых респираторных инфекций 4 и более раз/год	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Длительность острых респираторных инфекций 11 дней и более	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Прием антибиотиков более 3 раз/год	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Наличие делеций в генах <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>	Отсутствие признака	0
	<i>GSTM1del</i>	1
	<i>GSTM1del</i>	1
	делеционный генотип в генах <i>GSTM1+GSTT1</i>	2

Таблица 2
Медианные значения средних величин баллов риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза в группах детей с ХНЗЛ

Признаки/градация	Дети с пневмофиброзом (ухудшение по СКТ) (n=26)	Дети с пневмофиброзом (стабильно по СКТ) (n=26)
Проживание в городской местности	0,61	0,33
Пассивное курение	0,54	0,19
Длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет	0,65	0,34
Наличие врожденного порока развития легких	0,65	0,34
Количество острых респираторных инфекций 4 и более раз/год	0,92	0,61
Длительность острых респираторных инфекций 11 дней и более	1,02	0,48
Прием антибиотиков более 3 раз/год	1,62	0,71
Наличие делеций в генах <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>	0,96	0,46
Итого (сумма баллов, СБ)	6,97	3,46

Приводим клинические примеры использования разработанного алгоритма.

Клинический пример №1

Пациентка Кристина Р., 12 лет. Наблюдается в клинике НИИ ОмИД с диагнозом: Врожденный порок развития легких по типу тканевой дисплазии. При первичном обследовании по СКТ легких: признаки эмфиземы легких в виде регионарных участков со снижением плотности легочной паренхимы без образования деструктивных буллезных изменений в альвеолярной ткани. Фиброателектаз справа в верхней доле. Пульмонологический анамнез в течение 8 лет. Ребенок проживает в городской местности, является пассивным курильщиком. Респираторные заболевания беспокоят 6-8 раз в год, длительностью в среднем 18 дней. Антибактериальные препараты использовались в лечении 3 раза в год. При исследовании генетического профиля системы детоксикации выявлены делеционные генотипы 0/0 в генах *GSTM1+GSTT1 (delM1+T1)*.

Расчет СБ = 9 баллов, что отражает высокий риск прогрессирования пневмофиброза. При наблюдении в течение 6 лет была выполнена СКТ органов грудной клетки (ОГК) в динамике, где выявлена отрицательная динамика в виде появления нового очага поствоспалительного плевропневмофиброза средней доли правого легкого. Фиброателектаз верхней доли правого легкого сохраняется.

Клинический пример №2

Пациентка Мария В., 9 лет. Наблюдается в клинике НИИ ОмИД с диагнозом: Хронический бронхит. бронхолегочная дисплазия в анамнезе. При первичном обследовании СКТ ОГК выявлен плевропневмофиброз в S3 правого легкого и в S8 левого легкого. Пульмонологический анамнез в течение 9 лет. Ребенок проживает в городской местности, является пассивным курильщиком. Респираторные заболевания беспокоят 3 раза в год, длительностью в среднем 7 дней. Антибактериальные препараты использовались в лечении 1 раз в год. При исследовании генетического профиля системы детоксикации выявлен делеционный генотип *delM1+T1*.

Расчет СБ = 5 баллов, что отражает умеренный риск прогрессирования пневмофиброза. При наблюдении в течение 5 лет была выполнена СКТ ОГК в динамике, где выявлен дополнительно мелкий очаг поствоспалительного пневмофиброза в верхней доле справа.

Клинический пример №3

Пациентка Мария Л., 11 лет. Наблюдается в клинике НИИ ОмИД с диагнозом: Хроническое неспецифи-

ческое заболевание легких: поствоспалительный (постпневмонический) плевропневмофиброз верхней доли справа. При первичном обследовании СКТ ОГК: плевропневмофиброз локальный, в верхней доле справа в S2.

Пульмонологический анамнез в течение 10 лет. Ребенок проживает в сельской местности, пассивным курильщиком не является. Респираторные заболевания беспокоят 1-2 раза в год, длительностью в среднем 8 дней. Антибактериальные препараты использовались в лечении 1 раз в 2 года. Исследование генетического профиля системы детоксикации: делеций в генах *GSTM1+GSTT1* не выявлено.

Расчет СБ = 1,0 балл, что отражает низкий риск прогрессирования пневмофиброза. Была выполнена СКТ ОГК динамике, где отсутствуют признаки прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза.

Прогнозирование течения хронических бронхолегочных заболеваний у детей, в частности пневмофиброза, является актуальной задачей современной педиатрии и пульмонологии, для решения которой могут быть использованы не только клинические, но и лабораторные, например, молекулярно-генетические, критерии [10, 11]. Перспективные исследования показывают, что необратимые изменения в функции легких начинаются еще в младенчестве, приводящие в последствии к нарушению функции легких и клиническим заболеваниям во взрослом возрасте, что ухудшает качество жизни пациентов и требует значительных финансовых затрат для достижения контроля над течением болезни [12–14].

Заключение

Предложенный алгоритм позволяет на этапе ранней диагностики прогнозировать риск прогрессирования поствоспалительного ПФ у детей с ХНЗЛ и может предотвратить распространение процесса в легких при помощи профилактических мероприятий и превентивной терапии, что увеличит продолжительность и улучшит качество жизни пациента.

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. Wilson M.S., Wynn T.A. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation // *Mucosal Immunol.* 2009. Vol.2, Iss.2. P.103–121. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.85>
2. Kim H.R., Shin D.Y., Chung K.H. A review of current studies on cellular and molecular mechanisms underlying pulmonary fibrosis induced by chemicals // *Environ. Health Toxicol.* 2018. Vol.33, Iss.2. Article number: e2018014.

<https://doi.org/10.5620/ehf.e2018014>

3. Пустоветова М. Г., Чикинев Ю. В., Пионтковская К. А., Дробязгин Е. А., Самсонова Е. Н. Особенности патогенеза фиброзирования при буллезной болезни легких // Медицина и образование в Сибири. 2014. №5. С.36. EDN: TABRXJ.

4. Котляров П.М., Егорова Е.В., Ребрикова В.А. Виртуальная бронхоскопия в уточненной диагностике патологии легких // Трудный пациент. 2018. Т.16, №11. С.50–53. EDN: YVSIQP. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10031>

5. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Двораковская И.В., Каменева М.Ю., Амосова Н.А. Компьютерная томография в оценке формирования различных типов пневмофиброза у больных интерстициальными заболеваниями легких // Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. №4. С.5–11. EDN: UGCSIP.

6. Lechowicz K., Drozdal S., Machaj F., Rosik, J., Szostak B., Zegan-Barańska M., Biernawska J., Dabrowski W., Rotter I., Kotfis K. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection // J. Clin. Med. 2020. Vol.9, Iss.6. Article number: 1917. <https://doi.org/10.3390/jcm9061917>

7. Винокуров А.С., Зюзя Ю.Р., Юдин А.Л. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т.11, №2. С.76–88. EDN: POOILQ. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>

8. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С.Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с. ISBN: 978-5-94869-084-1.

9. Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1830, Iss.5. P.3267–3288. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>

10. Хоринко А.В., Амарантов Д.Г., Косарева П.В. Роль нарушения клеточно-матриксных взаимодействий в патогенезе прогрессирования фиброза легких // Журнал анатомии и гистопатологии. 2016. Т.5, №3. С.84–89. EDN: UGLWDO. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-84-89>

11. Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М.Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 960 с. ISBN: 978-5-9704-5857-0

12. Jordan B.K., McEvoy C.T. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health // Pediatrics. 2020. Vol.146, Iss.4. Article number: e20200417. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0417>

13. Martinez F.D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // N. Engl. J. Med. 2016. Vol.375. P.871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287>

14. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А., Двораковская И.В. Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких. Дискуссионные аспекты проблемы // Терапевтический архив. 2023. Т.95, №3. С.255–259. EDN: RSHGXL. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202075>

REFERENCES

1. Wilson M.S., Wynn T.A. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol.* 2009; 2(2):103–121. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.85>

2. Kim H.R., Shin D.Y., Chung K.H. A review of current studies on cellular and molecular mechanisms underlying pulmonary fibrosis induced by chemicals. *Environ. Health Toxicol.* 2018; 33(3):e2018014. <https://doi.org/10.5620/ehf.e2018014>

3. Pustovetova M.G., Chikinev Y.V., Piontkovskaya K.A., Drobyazgin E.A., Samsonova E.N. [Features of pathogenesis of fibrosis at bullous lung disease]. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences* 2014; (5):36 (in Russian).

4. Kotlyarov P.M., Egorova E.V., Rebrikova V.A. [Virtual Bronchoscopy in the Refined Diagnosis of Lung Pathology]. *Difficult Patient* 2018; 16(11):50–53 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10031>

5. Speranskaya A.A., Novikova L.N., Baranova O.P., Dvorakovskaya I.V., Kameneva M.Yu., Amosova N.A. [Computed tomography in evaluating the development of different types of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases]. *Vestn. Rentgenol. Radiol.* 2015; (4):5–11 (in Russian). PMID: 26552223.

6. Lechowicz K., Drozdal S., Machaj F., Rosik, J., Szostak B., Zegan-Barańska M., Biernawska J., Dabrowski W., Rotter I., Kotfis K. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6):1917. <https://doi.org/10.3390/jcm9061917>

7. Vinokurov A.S., Zyuzya Yu.R., Yudin A.L. [Evolution of follow up CT signs in patients with COVID-19 in early stage]. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2020; 11(2):76–88 (in Russian). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>

8. Baranov V.S., editor. [The genetic passport – the basis of individual and predictive medicine]. St. Petersburg: N-L; 2009 (in Russian). ISBN: 978-5-94869-084-1.

9. Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830(5):3267–3288. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>

10. Khorinko A.V., Amarantov D.G., Kosareva P.V. [The Role of the Disorders of Cell Matrix Interactions in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis Progression]. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2016; 5(3):84–89 (in Russian). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-84-89>

11. Blokhin B.M., editor. [Pediatric pulmonology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-5857-0

12. Jordan B.K., McEvoy C.T. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health. *Pediatrics* 2020; 146(4):e20200417. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0417>

13. Martinez F.D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375:871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287>

14. Ilkovich MM, Novikova LN, Speranskaya AA, Dvorakovskaya IV. [Progressive fibrosing lung disease. Discussion aspects of the problem: A review]. *Ter. Arkh.* 2023; 95(3):255–259 (in Russian). PMID: 37167148. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202075>

Информация об авторах:

Author information:

Елена Владимировна Книжникова, очный аспирант, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 1904lenok@mail.ru

Elena V. Knizhnikova, Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 1904lenok@mail.ru

Галина Петровна Евсева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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: evceewa@yandex.ru

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: evceewa@yandex.ru

Сабина Вениаминовна Пичугина, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, врач-пульмонолог, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Sabina V. Pichugina, MD, PhD (Med.), Pulmonologist, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, 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: iomid@yandex.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник 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: nebo59@yandex.ru

Elena B. Nagovitsyna, 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

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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: iomid@yandex.ru

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

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

Поступила 10.07.2023
Принята к печати 27.07.2023

Received July 10, 2023
Accepted July 27, 2023

УДК 616.223/24-007.17:616-053.2(571.61/.64)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-95-101

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ У ДЕТЕЙ ПРИАМУРЬЯ: СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЯ

С.В.Супрун¹, Н.О.Абдулина¹, С.В.Пичугина¹, Т.А.Сорвина², Г.П.Евсеева¹, О.А.Лебедев¹

¹Хабаровский 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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Анализ структуры бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей Приамурья на этапе оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях НИИ ОМиД за период с 2010 по 2021 год. **Материалы и методы.** Использовали ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 146 пациентов с БЛД в возрасте от 1 мес. до 13 лет. **Результаты.** Среди детей с БЛД 56,6% составили мальчики, 44,3% – девочки. Дети, рожденные недоношенными, составили 84,9%, доношенные – 15,1%. Классическая форма заболевания диагностирована у 56% детей, новая – у 44%. С 2013 года наблюдается снижение частоты встречаемости классической формы (в 2011 г. – 100%, в 2021 г. – 0%). Для новой формы характерна противоположная картина (2010 г. – 14,3%, в 2021 г. – 100%). С 2018 года отмечена тенденция преобладания новой формы над классической. Определено наличие сопутствующей патологии дыхательной системы (40,2% пациентов, из которых 5,03% составили пороки развития, стридор – 33,3%, их сочетание – 1,9%) и сердечно-сосудистой системы (в 3,8% случаев диагностированы врожденные пороки сердца). **Заключение.** Представлена оценка и динамика структуры БЛД в условиях Приамурья на современном этапе. Показано преобладание новой формы БЛД над классической. Установлена частота встречаемости сопутствующей патологии со стороны органов дыхания и системы кровообращения у детей с БЛД. Выявленные особенности будут использованы для поиска факторов риска развития и прогноза данной патологии.

Ключевые слова: дети, Приамурье, бронхолегочная дисплазия, структура.

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN OF THE AMUR REGION: THE STRUCTURE OF THE DISEASE

S.V.Suprun¹, N.O.Abdulina¹, S.V.Pichugina¹, T.A.Sorvina², G.P.Evseeva¹, O.A.Lebedko¹

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

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

SUMMARY. Aim. Analysis of the structure of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in children of the Amur region at the stage of medical care in outpatient and inpatient conditions of the Research Institute of MCP for the period from 2010-2021. **Materials and methods.** The study used a retrospective analysis of outpatient records and medical histories of 146

Контактная информация

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: evg-suprun@yandex.ru

Для цитирования:

Супрун С.В., Абдулина Н.О., Пичугина С.В., Сорвина Т.А., Евсеева Г.П., Лебедев О.А. Бронхолегочная дисплазия у детей Приамурья: структура заболевания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.95–101. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-95-101

For citation:

Suprun S.V., Abdulina N.O., Pichugina S.V., Sorvina T.A., Evseeva G.P., Lebedko O.A. Bronchopulmonary dysplasia in children of the Amur region: the structure of the disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):95–101 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-95-101

patients with BPD aged from 1 month to 13 years. **Results.** Among children with BPD, boys accounted for 56.6%, girls – 44.3%. Preterm infants accounted for 84.9%, full-term babies – 15.1%. The classic form of the disease was diagnosed in 56% of children, the new form – in 44%. Since 2013, there has been a decrease in the frequency of occurrence of the classical form (in 2011 – 100%, in 2021 – 0%). The opposite pattern is typical for the new form (in 2010 – 14.3%, in 2021 – 100%). Since 2018, there has been a tendency for the new form to prevail over the classical form. Concomitant pathology of the respiratory system was diagnosed in 40.2% of patients (5.03% of them were malformations, stridor – 33.3%, their combination – 1.9%), and pathology of the cardiovascular system in 3.8% of cases. **Conclusion.** The assessment and dynamics of the structure of BPD disease in the Amur region at the present stage is presented. We report the predominance of a new form of BPD over the classical one. The study noted the frequency of concomitant pathology on the part of the respiratory and circulatory systems in children with BPD. The identified features will be used to search for risk factors for the development and prognosis of this pathology.

Keywords: children, Amur region, bronchopulmonary dysplasia, the structure.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из наиболее частых хронических заболеваний легких у новорожденных детей на первом году жизни. Известно, что БЛД способствует развитию хронических заболеваний легких с синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции и возможным формированием хронической обструктивной болезни легких, приводящих к изменениям физического, соматического (повышенная восприимчивость к легочным инфекциям, нарушение переносимости физических нагрузок и легочная гипертензия) и психологического характера (более низкие показатели коэффициента интеллекта – IQ, нарушение исполнительной функции, поведенческие проблемы, задержки в развитии выразительной и восприимчивой речи) как у детей в различные возрастные периоды, так и у взрослых [1–3].

В мире частота встречаемости БЛД составляет около 20% у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении [4]. По данным эпидемиологических исследований зарубежных авторов показатели изучаемой патологии сильно варьируют в зависимости от различных регионов проживания и критериев диагностики. В развитых странах БЛД встречается преимущественно у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1200 г и гестационным возрастом до 30-32 недель [5]. Ежегодно в США у 10-15 тыс. детей формируется БЛД, из них около 50% имеют массу тела при рождении до 1000 г. [6]. Среди недоношенных детей, рожденных до 29 недель гестации, БЛД формируется до 45% случаев [7]. По данным некоторых американских исследователей, в отделениях реанимации и интенсивной терапии для недоношенных детей различных центров, несмотря на тенденцию к снижению частоты хронических заболеваний легких, в том числе БЛД [8, 9], частота данного заболевания остается на прежнем уровне или увеличивается для детей, родившихся на 22-27 неделях [10, 11].

По данным ряда отечественных авторов частота встречаемости БЛД у детей в популяции варьирует от 0,13 до 0,28% среди всех новорожденных в отдельных регионах России [12] и у 30% младенцев, находящихся на искусственной вентиляции легких [4]. Также выявлено, что заболеваемость БЛД имеет обратную связь с гестационным возрастом и массой тела при рожде-

нии. У детей с экстремально низкой массой тела при рождении БЛД формируется в 35-80% случаев, при очень низкой массе тела – у 7-30% новорожденных [13]. Ценность эпидемиологических результатов о распространенности и частоте встречаемости БЛД заключается в имеющихся анализах исследований российских авторов с учетом географических особенностей нашей страны и отсутствием официальной статистической информации.

С 2012 года в России стали использоваться медицинские критерии рождения, соответственно (приказ Министерства экономического развития №1687н от 27.12.2011 «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи»). Как следствие, увеличилась доля недоношенных детей, но при этом потребовалось техническое и методологическое усовершенствование условий их выхаживания, в результате чего повысилось количество новой формы заболевания, сформировалась новая модель ребенка с БЛД. В настоящее время – это недоношенный ребенок, родившийся с низкой, очень и экстремально низкой массой тела, преимущественно до 32 недели гестации и нуждающийся в длительной респираторной поддержке [14, 15]. Для изучения патогенетических моментов, факторов риска развития БЛД и обоснования дальнейших лечебно-профилактических мероприятий с учетом региональных особенностей возникла необходимость в анализе структуры БЛД у пациентов Приамурья.

Цель исследования – анализ структуры БЛД у детей Приамурья на этапе оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях НИИ Омид за период с 2010-2021 гг.

Материалы и методы исследования

Нами выполнено ретроспективное исследование анамнеза пациентов с БЛД на основании амбулаторных карт и историй болезни. Всего наблюдалось 188 человек, из которых в разработку были включены данные 146 пациентов в возрасте от 1 мес. до 13 лет (средний возраст $6,0 \pm 2,12$ лет). Дети наблюдались в клинко-диагностическом отделении и обследовались в педиатрическом отделении клиники НИИ Омид с 2010 по 2021 гг. Верификация диагноза производилась на основании имеющихся отечественных рекомендаций [4, 12]. Кри-

терии включения в исследование: установленный диагноз БЛД по данным выписки из родильного дома или осмотра пульмонолога, возраст детей на момент проведения исследования до 13 лет. Критериями исключения из исследования являлись наличие у ребенка декомпенсированной, тяжелой сопутствующей патологии, в т.ч. пороков развития, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца, тяжелого поражения центральной нервной системы. Дизайн проводимого исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, подтвержден наличием информированного согласия родителей. Для статистической обработки данных использовалась программа Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

В разработку и анализ данных для формирования

структуры частоты встречаемости БЛД у детей из 188 человек с установленным диагнозом БЛД были взяты 146 пациентов с максимальными анамнестическими результатами.

По данным гендерного обследования детей с БЛД мальчики составили 55,5% (81 человек), девочки – 44,5% (65 человек). Оценка показателей доношенности выявила, что преждевременные роды были в 86,3% случаев, срочные – у 13,7% детей. Гестационный возраст недоношенных детей: средний – 29,9±3,34 недели, минимальный – 24 недели. Для доношенных новорожденных средний гестационный возраст составил 38,45±0,99 недели, минимальный – 37 недель. Дети, родившиеся преждевременно на сроке до 28 недель, составили 22,6%, 28-31 недель – 34,3%, а 32 недели и старше (до 37 недель) – 29,5%. Более детальное распределение представлено на рисунке 1.

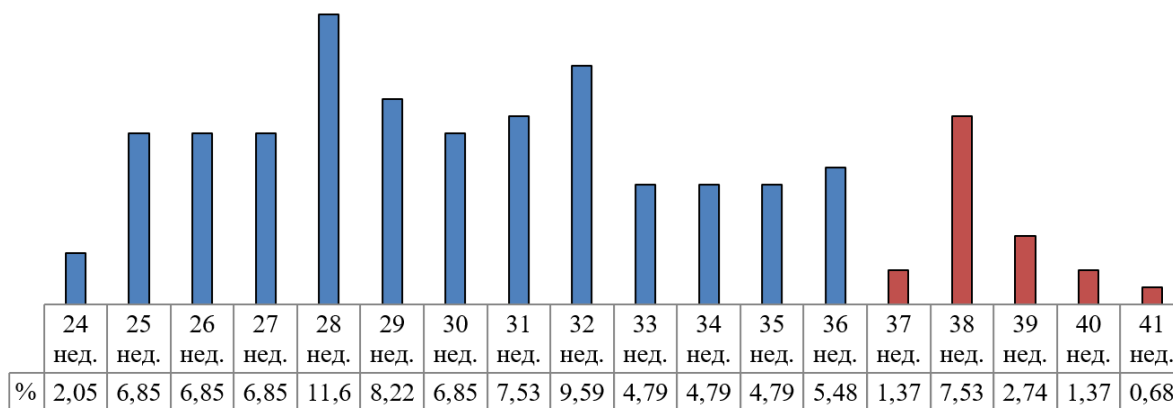


Рис. 1. Распределение детей с БЛД в зависимости от гестационного возраста при рождении.

Отмечено, что для недоношенных детей характерны обе формы БЛД. Так, новая «постсурфактантная» форма выявлена у 54% пациентов (68 чел.), а классическая – в 46% случаев (58 чел.). Среди доношенных новорожденных у всех наблюдаемых детей диагностирована классическая форма.

Проведен анализ распределения детей с различ-

ными клиническими формами БЛД по годам рождения (рис. 2). Выявлено, что постепенно уменьшается количество классической формы, начиная с 2013 года. Так, максимум приходится на 2010 год – 100% детей, а минимальное количество случаев в 2021 году – не зарегистрировано ни одной классической формы.

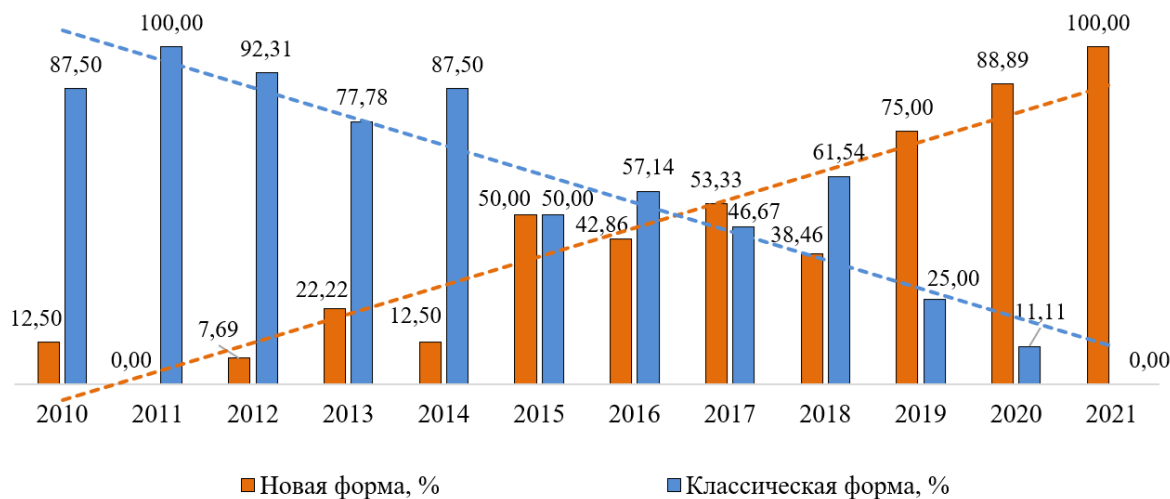


Рис. 2. Динамика соотношения детей с классической и новой формами БЛД за период с 2010 по 2021 гг.

Противоположная картина характеризует распределение новой «постсурфактантной» формы БЛД. В 2010 году такая форма БЛД выявлена только у одного ребенка, что составило 12,5%, а в 2021 году уровень «постсурфактантной» формы достиг 100% из обратившихся к пульмонологу НИИ ОМиД. Преобладание новой формы БЛД (53,3%) над классической (46,7%) зарегистрировано с 2017 года.

Схожие данные получены в ретроспективном исследовании ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» г. Москва [14]. Так, в 2012 году преобладали дети с классической формой – 68%. С 2018 по 2019 гг. отмечался значительный рост детей с диагностированной новой формой БЛД, которая, соответственно, выявлена у 75 и 80% против 25 и 20% детей с классическим вариантом заболевания. В 2020 году авторами впервые отмечено 100% количество детей с «постсурфактантной» формой БЛД.

У детей с БЛД также проведен ретроспективный анализ коморбидной заболеваемости со стороны бронхолегочной (БЛС) и сердечно-сосудистой систем, выявлены следующие особенности (рис. 3).

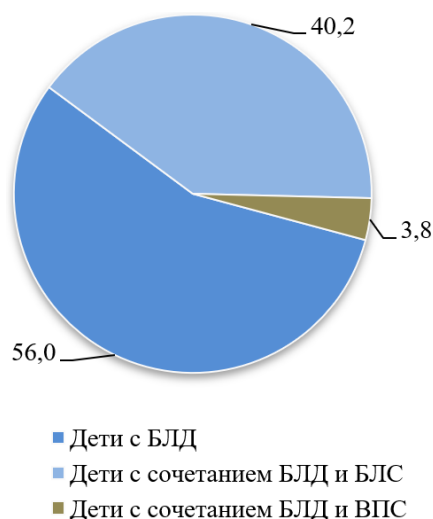


Рис. 3. Частота встречаемости коморбидных заболеваний у детей с БЛД.

Сопутствующая патология выявлена в 44,0% случаев, из которых большая часть принадлежала нарушениям в дыхательной системе (40,2%), значительную долю из них составили пациенты со стридором (33,3%). Наличие пороков бронхолегочной системы диагностировано у 5,0% больных, у части детей (1,9%) определено сочетание порока со стридором.

Врожденные пороки сердца (ВПС) обнаружены у 3,8% детей с БЛД в виде дефектов межпредсердной, межжелудочковой перегородок, открытого артериального протока. В литературе описана частота встречаемости открытого артериального протока у детей с

тяжелой БЛД, которая составляет 18% [16]. В более ранних ретроспективных исследованиях у детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г) установлено наличие стойкого открытого артериального протока у 5% [17].

Проведенный ретроспективный анализ данных пациентов с БЛД позволил представить некоторые, в том числе возможно региональные, особенности, предполагающие дальнейшие исследования.

Заключение

На основе анализа частоты встречаемости БЛД у детей Приамурья на этапе оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях клиники НИИ ОМиД за период 2010-2021 гг. показаны изменения в структуре заболевания на современном этапе, которые заключаются в увеличении доли новой формы и постепенном снижении классической, и подтверждают тенденции, представленные отечественными авторами различных регионов. Это обусловлено как новыми медицинскими критериями рождения, методологией ведения, так и совершенствованием реанимационных мероприятий, использованием высокотехнологического оборудования в выхаживании и респираторной поддержке недоношенных детей.

В проведенном исследовании даны некоторые аспекты частоты встречаемости сопутствующей патологии со стороны органов дыхания (40,2%) и системы кровообращения (3,8%) у детей с БЛД. Особенностью коморбидных состояний у пациентов с данной нозологией было выявление высокой частоты встречаемости стридора (33,3%), как одного из возможных факторов риска исходов хронических заболеваний бронхолегочной системы.

Таким образом, структура БЛД претерпевает изменения, требующие более детального решения вопросов по изучению патогенетических механизмов и модифицируемых факторов риска заболевания, в том числе генетических и эпигенетических, используя новые методы диагностики, прогнозирования и персонализированного подхода к обоснованию профилактики и лечения.

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. Павлинова Е.Б., Курмашева Е.И., Киришина И.А., Власенко Н.Ю., Мингаирова А.Г., Савченко О.А., Губич

- А.А. Отдаленные респираторные последствия заболеваний органов дыхания, возникших в неонатальном периоде, у недоношенных детей // Вестник СУРГУ. Медицина. 2020. №2(44):С.13–19. EDN: LZTNYX. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-13-19>
2. Homan T.D., Nayak R.P. Short- and Long-Term Complications of Bronchopulmonary Dysplasia // *Respir. Care*. 2021. Vol.66, Iss.10. P.1618–1629. <https://doi.org/10.4187/respcare.08401>
3. Islam J.Y., Keller R.L., Aschner J.L., Hartert T.V., Moore P.E. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192(2):134–156. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2142PP>
4. Антонов А. Г., Богданова А. В., Бойцова Е. В., Волков И. К., Володин Н. Н., Геппе Н. А., Малахов А. Б., Овсянников Д. Ю., Чучалин А. Г., Шабалов Н. П. Бронхолегочная дисплазия у детей. Научно-практическая программа. М., 2012. 81 с. URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-4/18298-bronhologochnoyaya_displaziya_u_detej_nauchno-prakticheskaya_programma_gro_raspm_2012_www_raspm_ru.pdf
5. Ашерова И.К., Бабак О.А., Богданова А.В., Бокерия Е.Л., Болибок А.М., Бойцова Е.В., Брыскина Е.Ю., Буров А.А., Геппе Н.А., Гитинов Ш.А., Гребенников В.А., Грошева Е.В., Давыдова И.В., Даниэл-Абу М., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Егорова М.В., Жакота Д.А., Желенина Л.А., Жесткова М.А. и др. Бронхолегочная дисплазия. М.: РУДН, 2020. EDN: UJMCDY. ISBN: 978-5-91556-726-8.
6. Jensen E.A., Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2014. Vol.100, Iss.3. P.145–157. <https://doi.org/10.1002/bdra.23235>
7. Gilfillan M., Bhandari A., Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia // *BMJ*. 2021. Vol.375. Article number: n1974. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>
8. Shaw G.M., O'Brodovich H.M. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia // *Semin. Perinatol.* 2013. Vol.37, Iss.2. P.85–93. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.01.004>
9. Horbar J.D., Edwards E.M., Greenberg L.T., Morrow K.A., Soll R.F., Buus-Frank M.E., Buzas J.S. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States // *JAMA Pediatrics*. 2017. Vol.171, Iss.3. Article number: e164396. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4396>
10. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S., Laptook A.R., Sánchez P.J., Van Meurs K.P., Wyckoff M., Das A., Hale E.C., Ball M.B., Newman N.S., Schibler K., Poindexter B.B., Kennedy K.A., Cotten C.M., Watterberg K.L., D'Angio C.T., DeMauro S.B., Truog W.E., Devaskar U., Higgins R.D. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993 to 2012 // *Obstetric Anesthesia Digest*. 2016. Vol.36, Iss.2. P.76–77. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000482610.95044.1b>
11. Shah P., Sankaran K., Aziz K., Allen A., Seshia M., Ohlsson A., Lee S. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: A cause for concern? // *J. Perinatol.* 2012. Vol.32, Iss.2. P.132–138. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.68>
12. Бронхолегочная дисплазия: проект клинических рекомендаций. М., 2021. URL: https://www.pediatr-russia.ru/upload/draft_cr_bpd_06.02.2023.pdf
13. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А., Кршеминская И.В., Ашерова И.К., Украинцев С.Е., Межинский С.С. Неонатальная пульмонология. М.: Севен-Принт, 2022. 168 с. EDN: NGFFJV. ISBN: 978-5-91556-757-2.
14. Бондарь В.А. Клинико-генетические особенности развития новой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2022. 22 с. URL: <https://www.dissercat.com/content/kliniko-geneticheskie-osobennosti-razvitiya-novoi-formy-bronkhologochnoi-displazii-u-nedonos>
15. Бондарь В.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П., Пушков А.А., Жанин И.С., Борисов И.В., Савостьянов К.В. Роль генетических предикторов в доклинической диагностике бронхолегочной дисплазии // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2022. №1. С.5–9. EDN: QSOTSV. <https://doi.org/10.26269/m7zs-qa37>
16. Ansems S.M., Kirpalani H., Mercer-Rosa L., Wang Y., Hopper R.K., Fraga M.V., Jensen E.A. Patent ductus arteriosus and the effects of its late closure in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia // *Neonatology*. 2019. Vol.116, Iss.3. P.236–243. <https://doi.org/10.1159/000500269>
17. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2009. Vol.94, Iss.1. P.48–50. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.129270>

REFERENCES

1. Pavlinova E.B., Kurmasheva E.I., Kirshina I.A., Vlasenko N. Yu., Mingairova A.G., Savchenko O.A., Gubich A. A. [Long-term respiratory effects of respiratory diseases that occurred during neonatal period in premature infants]. *Vestnik SurGU. Medicina* 2020; (2):13–19 (in Russian). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-13-19>
2. Homan T.D., Nayak R.P. Short- and Long-Term Complications of Bronchopulmonary Dysplasia. *Respir. Care* 2021; 66(10):1618–1629. <https://doi.org/10.4187/respcare.08401>

3. Islam J.Y., Keller R.L., Aschner J.L., Hartert T.V., Moore P.E. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192(2):134–156. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2142PP>
4. Antonov A.G., Bogdanova A.V., Bojcovva E.V., Volkov I.K., Volodin N.N., Geppe N.A., Malahov A.B., Ovsyannikov D.Y., Chuchalin A.G., Shabalov N.P. [Bronchopulmonary dysplasia in children. Scientific and practical program]. Moscow; 2012 (in Russian). Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-4/18298-bronhologochnaya_displaziya_u_detej_nauchno-prakticheskaya_programma_rro_raspm_2012_www_raspm_ru.pdf
5. Asherova I.K., Babak O.A., Bogdanova A.V., Bokeriya E.L., Bolibok A.M., Bojcovva E.V., Bryskina E.Yu., Burov A.A., Geppe N.A., Gitinov Sh.A., Grebennikov V.A., Grosheva E.V., Davydova I.V., Daniel-Abu M., Degtyarev D.N., Degtyareva A.V., Egorova M.V., Zhakota D.A., Zhelenina L.A., Zhestkova M.A. et al. [Bronchopulmonary dysplasia]. Moscow; 2020 (in Russian). ISBN: 978-5-91556-726-8.
6. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2014; 100(3):145–57. <https://doi.org/10.1002/bdra.23235>
7. Gilfillan M., Bhandari A., Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ* 2021; 375:n1974. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>
8. Shaw G.M., O'Brodovich H.M. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2013; 37(2):85–93. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.01.004>
9. Horbar J.D., Edwards E.M., Greenberg L.T., Morrow K.A., Soll R.F., Buus-Frank M.E., Buzas J.S. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(3):e164396. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4396>
10. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S., Laptook A.R., Sánchez P.J., Van Meurs K.P., Wyckoff M., Das A., Hale E.C., Ball M.B., Newman N.S., Schibler K., Poindexter B.B., Kennedy K.A., Cotten C.M., Watterberg K.L., D'Angio C.T., DeMauro S.B., Truog W.E., Devaskar U., Higgins R.D. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993 to 2012. *Obstetric Anesthesia Digest* 2015; 36(2):76–77. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000482610.95044.1b>
11. Shah P., Sankaran K., Aziz K., Allen A., Seshia M., Ohlsson A., Lee S. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: A cause for concern? *J. Perinatol.* 2012; 32:132–138. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.68>
12. [Bronchopulmonary dysplasia: clinical guidelines]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: https://www.pediatr-russia.ru/upload/draft_cr_bpd_06.02.2023.pdf
13. Ovsyannikov D.Y., Bojcovva E.V., Zhestkova M.A., Krsheminskaya I.V., Asherova I.K., Ukrainev S.E., Mezshinskij S.S. [Neonatal pulmonology]. Moscow; 2022 (in Russian). ISBN: 978-5-91556-757-2.
14. Bondar V.A. [Clinical and genetic features of the development of a new form of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: abstract of PhD thesis]. Moscow; 2022 (in Russian).
15. Bondar V.A., Davydova I.V., Basargina M.A., Fisenko A.P., Pushkov A.A., Zhanin I.S., Borisov I.V., Savostyanov K.V. [The role of genetic predictors in preclinical diagnostics of bronchopulmonary dysplasia]. *Kremlin Medicine Journal* 2022; (1):5–9 (in Russian). <https://doi.org/10.26269/m7zs-qa37>
16. Ansems S.M., Kirpalani H., Mercer-Rosa L., Wang Y., Hopper R.K., Fraga M.V., Jensen E.A. Patent ductus arteriosus and the effects of its late closure in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2019; 116(3):236–243. <https://doi.org/10.1159/000500269>
17. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94(1):48–50. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.129270>

Информация об авторах:

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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: iomid@yandex.ru

Наталья Олеговна Абдулина, очный аспирант, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: iomid@yandex.ru

Natalia O. Abdulina, Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Сабина Вениаминовна Пичугина, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, врач-пульмонолог, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Sabina V. Pichugina, MD, PhD (Med.), Pulmonologist, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, 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: iomid@yandex.ru

Татьяна Афанасьевна Сорвина, врач-педиатр, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: iomid@yandex.ru

Tatiana A. Sorvina, MD, Pediatrician, Perinatal Center of Khabarovsk Krai; e-mail: iomid@yandex.ru

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка 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: evseeva@yandex.ru

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: evseeva@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

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

*Поступила 26.04.2023
Принята к печати 22.05.2023*

*Received April 26, 2023
Accepted May 22, 2023*

УДК 618.36-06:616-008.64]57.02:616-036.22(278.832.1A(H3N2)+A(H1N1)PDM)616/21/.23

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-102-110

ЭТИОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ ГРИППА А(Н3N2) И ПАНДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА А(Н1N1)pdm

И.Н.Гориков¹, В.И.Резник², А.А.Сергиевич³, Л.Г.Нахамчен¹, А.Н.Одиреев¹, А.В.Прокопенко⁴,
Е.С.Тарасюк⁵, А.Г.Судаков⁵, О.Е.Коломиец⁵, А.В.Гайдарова⁵

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

²Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», 680013, г. Хабаровск, ул. Владивостокская, 9

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», 690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

⁵Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить этиологию плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре гестации в период эпидемии гриппа А(Н3N2) и пандемии А(Н1N1)pdm. **Материалы и методы.** У 1865 пациенток во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением хронической ЛОР-патологии, приводящей к развитию плацентарной недостаточности, с помощью лабораторных методов в крови, назальном эпителии и биологических жидкостях выявлялись возбудители моно- и микст-инфекций (гриппа А(Н1N1)pdm, А(Н3N2), гриппа В, парагриппа 1-3 типа, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса (РС), цитомегаловируса (ЦМВ), герпесвируса (ВПГ 1,2 типа), кандидозной инфекции (*Candida albicans*), хламидиоза (*Chlamydia trachomatis*), микоплазма (*Mycoplasma hominis*) и уреоплазма (*Ureaplasma urealyticum*). Первую группу составили 873 женщины с плацентарной недостаточностью, диагностированной в период эпидемии гриппа А(Н3N2), вторую группу – 890 пациенток с плацентарной недостаточностью, установленной во время циркуляции в популяции гриппа А(Н1N1)pdm. Контролем являлись 42 женщины, не имеющих заболеваний ЛОР-органов и плацентарной недостаточности, обусловленной моно- и микст-вирусными инфекциями во время гриппа А(Н3N2) и 60 женщин с аналогичным соматическим, инфекционным и акушерским статусом, обследованных в период пандемического гриппа А(Н1N1)pdm. **Результаты.** При развитии плацентарной недостаточности у женщин второй группы по сравнению с первой реже диагностируется моно-грипп В и парагрипп 1-3 типа, а также сочетание: гриппа А(Н1N1)pdm и гриппа В; гриппа А(Н1N1)pdm и парагриппа 1-3 типа; гриппа А(Н1N1)pdm и РС-вируса; ЦМВ и *Chlamydia trachomatis*; *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*; ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*; а также ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum*. В то же время чаще встречаются обострение моно-ЦМВ, моно-ВПГ 1,2 типа и *Candida albicans*, а также сочетания: ЦМВ+ВПГ 1,2 типа; ЦМВ+*Candida albicans*; ЦМВ+*Ureaplasma urealyticum*; ЦМВ+*Mycoplasma hominis*; а также ЦМВ+ВПГ 1,2 типа+*Candida albicans*.

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dcfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н., Резник В.И., Сергиевич А.А., Нахамчен Л.Г., Одиреев А.Н., Прокопенко А.В., Тарасюк Е.С., Судаков А.Г., Коломиец О.Е., Гайдарова А.В. Этиология плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре гестации в период эпидемии гриппа А(Н3N2) и пандемического гриппа А(Н1N1)pdm // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.102–110. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-102-110

For citation:

Gorikov I.N., Reznik V.I., Sergievich A.A., Nakhamchen L.G., Odireev A.N., Prokopenko A.V., Tarasyuk E.S., Sudakov A.G., Kolomiets O.E., Gaidarova A.V. Etiology of placental insufficiency in women in the second trimester of gestation during the epidemic of influenza A(H3N2) and pandemic influenza(H1N1)pdm. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):102–110 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-102-110

Заключение. В этиологии плацентарной недостаточности при острых заболеваниях ЛОР-органов у женщин во втором триместре гестации на фоне циркуляции в популяции гриппа А(Н1N1)pdm по сравнению с плацентарной дисфункцией у беременных с аналогичной ЛОР-патологией в период эпидемии гриппа А(Н3N2), возрастает доля моно- цитомегаловирусной, герпесвирусной и кандидозной инфекций, а также микст-цитомегаловирусной инфекции, реактивация которой может быть обусловлена более выраженной вирусиндуцированной иммуносупрессией и нарушением гормонального статуса, приводящих к локальному дисбиозу.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, обострение хронической патологии ЛОР-органов, второй триместр беременности, вирус гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

ETIOLOGY OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN WOMEN IN THE SECOND TRIMESTER OF GESTATION DURING THE EPIDEMIC OF INFLUENZA A(H3N2) AND PANDEMIC INFLUENZA(H1N1)pdm

I.N.Gorikov¹, V.I.Reznik², A.A.Sergievich³, L.G.Nakhamchen¹, A.N.Odireev¹, A.V.Prokopenko⁴, E.S.Tarasyuk⁵, A.G.Sudakov⁵, O.E.Kolomiets⁵, A.V.Gaidarova⁵

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

²Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Region, 9 Vladivostokskaya Str., Khabarovsk, 680013, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

⁴Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

⁵Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the etiology of placental insufficiency in women in the second trimester of gestation during the influenza A(H3N2) epidemic and the A(H1N1)pdm pandemic. **Materials and methods.** In 1865 patients in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of chronic ENT pathology leading to the development of placental insufficiency, using laboratory methods in the blood, nasal epithelium and biological fluids, pathogens of mono- and mixed infections (influenza A(H1N1)pdm), A(H3N2), influenza B, parainfluenza type 1-3, adenovirus, respiratory syncytial virus (RS), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus type 1 and type 2 (HSV-1,2 type), candida infection (*Candida albicans*), chlamydia (*Chlamydia trachomatis*), mycoplasmosis (*Mycoplasma hominis*) and ureaplasmosis (*Ureaplasma urealyticum*) were detected. The first group consisted of 873 women with placental insufficiency diagnosed during the influenza A(H3N2) epidemic, the second group consisted of 890 patients with placental insufficiency diagnosed during circulation of the influenza A(H1N1)pdm in the population. The control group were 42 women without ENT diseases and placental insufficiency caused by mono- and mixed viral infections during influenza A(H3N2) and 60 women with similar somatic, infectious and obstetric status, examined during pandemic influenza A(H1N1)pdm. **Results.** With the development of placental insufficiency in women of the second group, compared with the first one, mono-influenza B and parainfluenza types 1-3 are diagnosed less frequently, as well as a combination of influenza A(H1N1) pdm and influenza B; influenza A(H1N1)pdm and parainfluenza types 1-3; influenza A(H1N1)pdm and RS virus; CMV and *Chlamydia trachomatis*; *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*; HSV-1,2 type, *Candida albicans* and *Chlamydia trachomatis*; as well as HSV-1,2 type, *Candida albicans* and *Ureaplasma urealyticum*. At the same time, exacerbations of mono-CMV, mono-HSV-1,2 type and *Candida albicans* are more common, as well as combinations of CMV+HSV-1,2 type; CMV+*Candida albicans*; CMV+*Ureaplasma urealyticum*; and CMV+*Mycoplasma hominis*; CMV+HSV-1,2 type+*Candida albicans*. **Conclusion.** In the etiology of placental insufficiency in acute diseases of the ENT organs in women in the second trimester of gestation against the background of circulation of the A(H1N1)pdm influenza in the population, compared with placental dysfunction in pregnant women with a similar ENT pathology during the influenza A(H3N2) epidemic, there is an increase in the proportion of monocytomegalovirus, herpesvirus and candida infections, as well as mixed cytomegalovirus infection, the reactivation of which may be due to more pronounced virus-induced immunosuppression and hormonal status disorders, leading to local dysbiosis.

Keywords: placental insufficiency, exacerbation of chronic pathology of ENT organs, second trimester of pregnancy, influenza virus A(H3N2) and A(H1N1)pdm, cytomegalovirus, herpes simplex virus, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

Обилие инфекционных агентов во внешней среде и в женском организме указывает на необходимость анализа взаимосвязи респираторных и персистирующих вирусов, а также возбудителей, передающихся половым путем, в развитии плацентарной недостаточности

[1, 2]. В период циркуляции в популяции вирусов гриппа А(Н1N1)pdm среди женщин с обострением плацентарной недостаточности возрастает значение А(Н1N1)pdm в развитии плацентарной дисфункции во втором триместре гестации у пациенток с обострением

хронической патологии ЛОР-органов. Более высокая патогенность гриппа А(Н1N1)pdm, в отличие от гриппа А(Н3N2) [3, 4], может инициировать формирование в женском организме вирусно-вирусных и вирусно-микробных ассоциаций [5], инициирующих развитие плацентарной дисфункции. Несмотря на известные молекулярно-генетические различия РНК-вирусов, до настоящего времени не показана их роль в изменении спектра респираторных и персистирующих вирусов, грибов рода *Candida*, а также хламидий, микоплазм и уреаплазм в этиологической структуре плацентарной дисфункции.

Цель работы – изучить этиологию плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре гестации в период эпидемии гриппа А(Н3N2) и пандемического гриппа А(Н1N1)pdm.

Материалы и методы исследования

Проводилось серологическое и молекулярно-генетическое исследование крови, а также цитологический и бактериологический анализ влагалищных мазков (секрета) у 1865 женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением хронических заболеваний ЛОР-органов, приводящих к развитию плацентарной недостаточности. Обследование пациенток проводилось в консультативно-диагностическом отделении и акушерском отделении патологии беременности Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, а также в женской консультации и акушерском отделении патологии беременности Амурской областной клинической больницы.

Среди обследованных женщин выделялись три группы. Первую группу составили 873 пациенток с обострением хронической патологии ЛОР-органов и плацентарной недостаточностью в период эпидемии гриппа А(Н3N2) (2003-2008 гг.). Во вторую группу вошли 890 женщин с хроническими заболеваниями носа, глотки и гортани в стадии обострения, инициирующими развитие плацентарной недостаточности во втором триместре гестации на фоне циркуляции гриппа А(Н1N1)pdm (2009-2016 гг.). В контрольную группу были включены 42 женщины, у которых не диагностировались заболевания ЛОР-органов, плацентарная дисфункция и маркеры вирусных и бактериальных инфекций при циркуляции гриппа А(Н3N2), а также 60 женщин, не имеющих вышеуказанных осложнений в период гестации на фоне пандемического гриппа А(Н1N1)pdm.

Основными критериями включения в основную группу являлись: пациентки 18-35-летнего возраста с обострением хронического назофарингита, фарингита, ларингита и тонзиллита; эпидемический период по гриппу А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm; одноплодная беременность и беременность, наступившая без использования вспомогательных репродуктивных технологий; плацентарная недостаточность во втором триместре гестации; отсутствие у беременных пороков развития

сердца, легких и почек; пациентки, не имеющие среднетяжелых и тяжелых соматических, эндокринных и аутоиммунных заболеваний, гепатитов А, В и С, аномалий развития матки и истмико-цервикальной недостаточности, генетических причин плацентарной недостаточности, а также врожденной патологии и потери плода при предыдущей беременности; согласие на проведение исследований.

Критериями исключения из основной группы служили: пациентки с возрастом менее 18 и более 35 лет; осложненная форма гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm; многоплодная беременность и беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; первичная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ 1,2 типа); гепатиты А, В и С; среднетяжелая и тяжелая соматическая, эндокринная, иммуноассоциированная и акушерская патология; резус- и АВО-конфликт; угрожающий поздний самопроизвольный аборт и угрожающие преждевременные роды с повышением тонуса, периодическими сокращениями маточной мускулатуры, укорочением шейки матки и приоткрытием внутреннего зева; невынашивание беременности генетической и аутоиммунной этиологии; аномалии развития матки; отсутствие согласия на проведение исследований.

Все пациентки были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, паритету, а также частоте осложнений в соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезе.

С помощью лабораторных методов в крови, назальном эпителии и биологических жидкостях выявлялись возбудители моно- и микст инфекций (гриппа А(Н1N1)pdm, А(Н3N2), гриппа В, парагриппа 1-3 типа, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса (РС), ЦМВ, ВПГ 1,2 типа, кандидозной инфекции (*Candida albicans*), хламидиоза (*Chlamydia trachomatis*), микоплазмоза (*Mycoplasma hominis*) и уреаплазмоза (*Ureaplasma urealyticum*). Верификация гриппа и респираторных вирусных инфекций осуществлялась с помощью тест-систем ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа» (г. Санкт-Петербург), а цитомегаловирусной, герпесвирусной, хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной и кандидозной инфекций – посредством обнаружения в сыворотке крови специфических антител IgG и IgM с помощью реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Использовалась полимеразная цепная реакция, а также сертифицированные микроскопические и бактериологические методы исследования.

Перед проведением исследования у всех пациенток получено информированное согласие, были соблюдены требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нор-

мативных документов «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права.

При статистическом исследовании использовалась программа Statistica 10.0. Различия между группами выявлялись с помощью критерия Пирсона (χ^2) и были достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток первой группы серологические и молекулярно-генетические маркеры гриппа А(Н3N2) обнаруживались у 9,9%, а во второй группе признаки гриппа А(Н1N1)pdm выявлялись у 8,9% пациенток (табл. 1). Во второй группе в сравнении с первой реже определялись вирусы гриппа В (в 2,4 раза, $p < 0,05$), вирусы парагриппа 1-3 типа – в 2,1 раза ($p < 0,001$), сочетание гриппа А(Н1N1)pdm и гриппа В – в 4,3 раза ($p < 0,05$), гриппа А(Н1N1)pdm и парагриппа 1-3 типа – в 2,0 раза ($p < 0,001$), а также гриппа А(Н1N1)pdm и РС-вируса – в 4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Вышеуказанные изменения спектра возбудителей, по-видимому, могут быть обусловлены более высокой патогенностью вируса гриппа А(Н1N1) pdm [3, 4], ингибирующей размножение других вирусов респираторной группы.

У больных второй группы по сравнению с первой наблюдалась более частая идентификация острой фазы ЦМВ (в 1,7 раза, $p < 0,001$) и ВПГ 1,2 типа (в 1,6 раза, $p < 0,001$). В то же время в исследуемых группах не выявлялись различия в частоте обнаружения аденовируса, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* (табл. 1). Рост ДНК-вирусных инфекций в этиологии плацентарной дисфункции, по-видимому, иллюстрировал выраженное иммуносупрессивное влияние гриппа А(Н1N1)pdm, создающего благоприятные условия для реактивации цитомегалии и ВПГ 1,2 типа.

Во второй группе в сопоставлении с первой в этиологии плацентарной недостаточности возрастала доля моно-*Candida albicans* в 2,3 раза ($p < 0,05$). Активация кандидоза у беременных может быть инициирована более выраженными изменениями гормонального статуса и иммунных реакций, приводящими к нарушению микробиоценоза половых путей в период эпидемии гриппа А(Н1N1)pdm. Доказано, что неблагоприятные условия среды инициируют трансформацию кандидоносительства в клинически проявляющийся локальный инфекционно-воспалительный процесс [6], в развитии которого первостепенное значение имеют: 1) снижение числа лактобактерий (менее 10^6 КОЕ/мл); 2) изменение концентрации половых гормонов; 3) нарушение процесса накопления гликогена во влажной эпителии; 4) появление в крови иммуносупрессивного маркера, ассоциированного с глобулином [7, 8].

Таблица 1

Частота верификации моноинфекций при плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах, абс(%)

Показатели	Исследуемые группы		p
	Первая А(Н3N2) (n=873)	Вторая А(Н1N1) (n=890)	
Грипп А (Н3N2)	86 (9,85%)	-	-
Грипп А (Н1N1)pdm	-	80 (8,9%)	-
Грипп В	34 (3,9%)	14 (1,6%)	$\chi^2=5,46; p < 0,05$
Парагрипп 1-3 типа	53 (6,1%)	25 (2,8%)	$\chi^2=10,3 p < 0,001$
Аденовирус	12 (1,3%)	7 (0,8%)	$\chi^2=0,93; p > 0,05$
РС-вирус	10 (1,1%)	5 (0,6%)	$\chi^2=1,15; p > 0,05$
ЦМВ	82 (9,4%)	141 (15,8%)	$\chi^2=9,32; p < 0,001$
ВПГ 1,2 типа	100 (11,4%)	166 (18,6%)	$\chi^2=11,8; p < 0,001$
<i>Candida albicans</i>	12 (1,4%)	28 (3,1%)	$\chi^2=5,46; p < 0,05$
<i>Chlamydia trachomatis</i>	18 (2,1%)	11 (1,2%)	$\chi^2=1,38; p > 0,05$
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	23 (2,6%)	15 (1,7%)	$\chi^2=1,45; p > 0,05$
<i>Mycoplasma hominis</i>	10 (1,1%)	6 (0,7%)	$\chi^2=0,63; p > 0,05$

Примечание. Здесь и далее в таблицах: p – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с первой группой.

Формирование ассоциаций вирусов гриппа А и парагриппа 1-3 типов с ЦМВ и ВПГ 1,2 типа не отличалось в исследуемых группах. Однако во второй группе в сопоставлении с первой группой в 1,7 раза ($p < 0,05$) возростала частота обнаружения сочетанной цитомегаловирусно-герпетической инфекции (табл. 2).

В этиологии плацентарной дисфункции в период циркуляции гриппа А(H1N1)рdm при серологическом и молекулярно-генетическом анализе увеличивалось выявление в 2,3 раза микст-ЦМВ инфекции (сочетание ЦМВ и *Candida albicans*) ($p < 0,001$) и сочетание ЦМВ и *Mycoplasma hominis* (в 5,4 раза, $p < 0,05$) на фоне снижения доли ассоциации ЦМВ и *Chlamydia trachomatis* в 3,4 раза ($p < 0,01$) и *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в 4,0 раза ($p < 0,05$) (табл. 3). Вышеуказан-

ные изменения объяснялись ингибирующими свойствами РНК-вирусной инфекции на размножение возбудителей, передающихся половым путем, а также на формирование их ассоциаций с ДНК-вирусами. При этом у обследованных пациенток первой и второй групп не выявлялись различия процентного содержания микст-инфекций: ВПГ 1,2 типа и *Candida albicans*; ВПГ 1,2 типа и *Ureaplasma urealyticum*; ВПГ 1,2 типа и *Mycolasma hominis*; ВПГ 1,2 типа и *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* и *Mycoplasma hominis*; *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum*; *Chlamydia trachomatis*+*Mycoplasma hominis* (табл. 3). Это отражает избирательность воздействия циркуляции среди беременных более патогенного гриппа А на активацию инфекций, передающихся половым путем.

Таблица 2

Частота верификации микст-вирусных инфекций (2 возбудителя) при плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах, абс(%)

Показатели	Исследуемые группы		p
	Первая А(Н3N2) (n=873)	Вторая А(Н1N1) (n=890)	
Грипп А+грипп В	13 (1,4%)	3 (0,3%)	$\chi^2=4,27$; $p < 0,05$
Грипп А+Парагрипп 1-3 типа	56 (6,4%)	27 (3,0%)	$\chi^2=10,5$; $p < 0,001$
Грипп А+РС-вирус	20 (2,3%)	5 (0,6%)	$\chi^2=8,2$; $p < 0,01$
Грипп А+ЦМВ	37 (4,2%)	36 (4,0%)	$\chi^2=0,01$; $p > 0,05$
Грипп А+ВПГ 1,2 типа	19 (2,2%)	17 (1,9%)	$\chi^2=0,05$; $p > 0,05$
Парагрипп 1-3 типа+ЦМВ	6 (0,7%)	2 (0,2%)	$\chi^2=1,19$; $p > 0,05$
Парагрипп 1-3 типа+ВПГ 1,2 типа	9 (1,0%)	5 (0,6%)	$\chi^2=0,70$; $p > 0,05$
ЦМВ+ВПГ 1,2 типа	27 (3,1%)	46 (5,1%)	$\chi^2=4,27$; $p < 0,05$

Таблица 3

Частота верификации микст-инфекций (2 возбудителя) при плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах, абс(%)

Показатели	Исследуемые группы		p
	Первая А(Н3N2) (n=873)	Вторая А(Н1N1) (n=890)	
ЦМВ+ <i>Candida albicans</i>	28 (3,2%)	64 (7,2%)	$\chi^2=16,0$ $p < 0,001$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i>	10 (1,1%)	20 (2,2%)	$\chi^2=2,57$; $p > 0,05$
ЦМВ+ <i>Ureaplasma urealyticum</i>	7 (0,8%)	27 (3,0%)	$\chi^2=10,4$; $p < 0,01$
ЦМВ+ <i>Mycoplasma hominis</i>	7 (0,8%)	38 (4,2%)	$\chi^2=19,9$ $p < 0,001$
ЦМВ+ <i>Chlamydia trachomatis</i>	34 (3,9%)	10 (1,1%)	$\chi^2=12,7$; $p < 0,001$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Ureaplasma urealyticum</i>	12 (1,4%)	6 (0,7%)	$\chi^2=1,5$; $p > 0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Mycoplasma hominis</i>	10 (1,1%)	5 (0,6%)	$\chi^2=1,15$; $p > 0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Chlamydia trachomatis</i>	7 (0,8%)	4 (0,4%)	$\chi^2=0,4$; $p > 0,05$
<i>Candida albicans</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	9 (1,0%)	2 (0,2%)	$\chi^2=3,41$ $p > 0,05$
<i>Candida albicans</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i>	6 (0,7%)	3 (0,3%)	$\chi^2=0,48$; $p > 0,05$
<i>Mycoplasma hominis</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i>	16 (1,7%)	4 (0,4%)	$\chi^2=6,3$; $p < 0,05$
<i>Chlamydia trachomatis</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	10 (1,1%)	5 (0,6%)	$\chi^2=1,15$; $p > 0,05$

В период эпидемии гриппа А(Н3N2) и пандемии гриппа А(Н1N1)pdm у женщин с хронической ЛОР-патологией в стадии обострения во втором триместре беременности изменялась частота выявления трех возбудителей инфекций, играющих важную роль в развитии плацентарной недостаточности (табл. 4). Так, во второй группе по сравнению с первой возросло ко-

личество случаев сочетания ЦМВ, ВПГ 1,2 типа и *Candida albicans* в 3,7 раза ($p < 0,001$). В то же время снижалось выявление ассоциации ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis* в 2,7 раза ($p < 0,05$), а также ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum* в 3 раза ($p < 0,05$).

Таблица 4

Частота верификации микст-вирусных инфекций (3 возбудителя) при плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах, абс(%)

Показатели	Исследуемые группы		p
	Первая А(Н3N2) (n=873)	Вторая А(Н1N1) (n=890)	
ЦМВ+ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i>	7 (0,8%)	26 (2,9%)	$\chi^2=9,66$; $p < 0,001$
ЦМВ+ <i>Candida albicans</i> + <i>Chlamydia trachomatis</i>	15 (1,7%)	11 (1,2%)	$\chi^2=0,41$; $p > 0,05$
ЦМВ+ <i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	9 (1,0%)	3 (0,3%)	$\chi^2=2,16$; $p > 0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i> + <i>Chlamydia trachomatis</i>	19 (2,2%)	7 (0,8%)	$\chi^2=4,94$; $p < 0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	12 (1,4%)	6 (0,7%)	$\chi^2=1,5$; $p > 0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i>	15 (1,7%)	5 (0,6%)	$\chi^2=4,27$; $p < 0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	13 (1,5%)	5 (0,6%)	$\chi^2=2,89$; $p > 0,05$

Четко выраженная связь циркуляции среди беременных гриппа А(Н1N1)pdm, обладающего более выраженной патогенностью по сравнению с гриппом А(Н3N2), с изменением вирусно-бактериального спектра, приводящего к формированию плацентарной дисфункции во втором триместре беременности у женщин с обострением хронической ЛОР патологии, указывает на усиление патогенных свойств возбудителей [9]. Изменение агрессивности вирусов и бактериальной микрофлоры способствует более выраженным изменениям экоструктуры плаценты [10, 11], частому антенатальному поражению вирусами ЦМВ, ВПГ 1,2 типа и микоплазмами, а также интранатальному поражению плода *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis* [12].

Таким образом, инфекционные агенты и их ассоциации могут выступать как триггеры иммуно-гормональной и эндотелиальной дисфункции, приводящей к изменению клинической картины заболеваний носоглотки и гортани, к развитию у беременных более тяжелых форм плацентарной недостаточности, а также внутриутробного инфицирования у их потомства.

Выводы

1. В период пандемии гриппа А(Н1N1)pdm в отличие от эпидемического периода по гриппу А(Н3N2) во втором триместре беременности у женщин с плацентарной недостаточностью на фоне обострения хронической патологии ЛОР-органов реже встречается моногрипп В и парагрипп 1-3 типа, ассоциации гриппа А(Н1N1)pdm и гриппа В, гриппа А(Н1N1)pdm и парагриппа 1-3 типа, ЦМВ и *Chlamydia trachomatis*, ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*, ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum*, а также *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Чаще диагностируется реактивация моно-цитомегаловирусной, моно-герпесвирусной и моно-кандидозной инфекций, сочетанной цитомегаловирусно-герпетической, цитомегаловирусно-кандидозной, цитомегаловирусно-уреаплазменной и цитомегаловирусно-микоплазменной инфекций, а также цитомегаловирусно-герпетическо-кандидозная инфекция. Изменение этиологической структуры плацентарной дисфункции может быть инициировано доминированием вируса А(Н1N1)pdm, обладающего более выраженными патогенными свойствами, оказывающими ингибирующее влияние на респираторные вирусы с менее выраженной активностью нейраминидазы и на размножение возбудителей инфекций, передающиеся половым путем.

2. Циркуляция в популяции вируса гриппа А(Н1N1) при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов во втором триместре беременности, осложненной

плацентарной недостаточностью, в сопоставлении с эпидемией гриппа А(Н3N2) у данного контингента больных, сопровождается ростом сочетания ЦМВ с ВПГ 1,2 типа и *Candida albicans*, а также менее частым выявлением сочетания ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*; ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum*. Обнаруженные микстинфекции отражают инициированный гриппозным вирусом иммуно-гормональный дисбаланс, приводящий к активации или к угнетению размножения в женском организме персистирующих возбудителей, передающихся половым путем, и *Candida albicans*.

3. Использование эпидемиологического подхода при оценке этиологической структуры плацентарной недостаточности во втором триместре гестации у жен-

щин с хронической ЛОР-патологией позволяет прогнозировать формирование хронической плацентарной недостаточности, развитие акушерских и перинатальных осложнений, а также внутрибольничной инфекции.

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. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018. Т.22, №1. С.29–42. EDN: YWYACS. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42>
2. Гориков И.Н., Резник В.И., Нахамчен Л.Г., Сергиевич А.А. Этиологическая роль респираторной и персистирующей инфекций в развитии плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности // Материалы X съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика РАН В.П.Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2023. С.183–187. ISBN: 978-5-905864-27-8.
3. Тарбаева Д.А., Белокриницкая Т.Е., Стралсовская Н.Н., Догбаева С.Д. Молекулярно-генетические детерминанты тяжести осложненного гриппа А(Н1N1) у беременных // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. №4. С.53–58. EDN: TFLXWJ.
4. Цветков В.В., Деева Э.Г., Даниленко Д.М., Сологуб Т.В., Тихонова Е.П. Молекулярно-генетические факторы патогенности вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т.19, №4. С.4–11. EDN: SZYERV.
5. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь // Проблемы репродукции. 2020. Т.26, №3. С.23–30. EDN: WMQFEX. <https://doi.org/10.17116/repro20202603123>
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему // РМЖ. Мать и дитя. 2017. Т.25, №26. С.1965–1970. EDN: YOQNUO.
7. Олиниченко С.А. Опыт лечения урогенитального кандидоза // Акушерство и гинекология. 2011. №7-1. С.68–69. EDN: PFTVFT.
8. Сакания Л.Р., Мальдзихова Д.Р., Корсунская И.М. Кандидозная инфекция на фоне иммуносупрессивной терапии // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2019. №1. С.56–58. EDN: ZFBENN.
9. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // РМЖ. 2003. №1. С.12–20.
10. Игнатко И.В., Рыбин М.В., Дуболазов В.Д. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.5, №1. С.11–20. EDN: GLMROH.
11. Горикова И.А., Гориков И.Н., Барабанова В.Г., Тарабурова Н.Г., Сорокина Т.С., Рабинович Б.А. Состояние ЛОР-органов у женщин с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Аллергология и иммунология. 2011. Т.12, №1. С.88.
12. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Карасева Э.А., Подкопаев В.Н. Внутриутробные инфекции: современное состояние проблемы // Вопросы практической педиатрии. 2013. Т.8, №5. С.63–66. EDN: RUHBJF.

REFERENCES

1. Balmasova I.P., Malova E.S., Sepiashvili R.I. [Viral and bacterial coinfection as a global problem of modern medicine]. *RUDN Journal of Medicine* 2018; 22(1):29–42 (in Russian). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42>
2. Gorikov I.N., Reznik V.I., Nakhamchen L.G., Sergievich A.A. [Etiological role of respiratory and persistent infections in the development of placental insufficiency in women in the second trimester of pregnancy. In: Proceedings of the 10th

Congress of Pulmonologists of Siberia and the Far East]. Blagoveshchensk; 2023:183–187 (in Russian). ISBN: 978-5-905864-27-8.

3. Tarbaeva D.A., Belokrynitskaya T.E., Strambovskaya N.N., Dagbaeva S.D. [Molecular-genetic determinants of severe complicated influenza A(H1N1) in pregnant women]. *Far Eastern Medical Journal* 2014; 4:53–58 (in Russian). <https://elibrary.ru/tflxwj>

4. Tsvetkov V.V., Deeva E.G., Danilenko D.M., Sologub T.V., Tikhonova E.P. [Molecular genetic factors of pathogenicity of influenza A virus (H1N1)pdm09]. *Epidemiology and Infectious Diseases* 2014; 19(4):4–11 (in Russian). <https://elibrary.ru/szyerv>

5. Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. [Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms]. *Russian Journal of Human Reproduction* 2020; 26(3):23–30 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20202603123>

6. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. [Vulvovaginal candidiasis: modern look at the problem]. *Russian Journal of Woman and Child Health* 2017; 25(26):1965–1970 (in Russian). <https://elibrary.ru/yoqnuo>

7. Olinichenko S.A. [Experience treating urogenital candidiasis]. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2011; (7-1):68–69 (in Russian). <https://elibrary.ru/pftvft>

8. Sakaniya L.R., Mildzikhova D.R., Korsunskaya I.M. [Candida infection during immunosuppressive therapy]. *Dermatologiya. Prilozheniye k zhurnalul Consilium Medicum* 2019; (1):56–58 (in Russian). <https://elibrary.ru/zfbenn>

9. Tikhomirov A.L., Yudayev V.N., Lubnin D.M. [Modern algorithm for the treatment of inflammatory diseases of the reproductive system]. *Russian Medical Journal* 2003; (1):12–20 (in Russian).

10. Ignatko I.V., Rybin M.V., Dubolazov V.D. [Precaution of placental insufficiency in high-risk group of pregnant women]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2006; 5(1):11–20 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/glmroh>

11. Gorikova I.A., Gorikov I.N., Barabanova V.G., Taraburova N.G., Sorokina T.S., Rabinovich B.A. [Status of ENT organs in women with acute exacerbation of chronic cytomegalovirus infection in the II trimester of pregnancy]. *Allergologia i immunologiya* 2011; 12(1):88 (in Russian).

12. Sadova N.V., Zaplatnikov A.L., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Karaseva L.N., Podkopayev V.N. [Intrauterine infections: a current state of the problem]. *Clinical Practice in Pediatrics* 2013; 8(5):C.63–66 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/ruhbjf>

Информация об авторах:

Author information:

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (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

Вадим Израилевич Резник, канд. мед. наук, врач-вирусолог, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае»; e-mail: fbuz@27.khv.ru

Vadim I. Reznik, MD, PhD (Med.), Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Region; e-mail: fbuz@27.khv.ru

Александр Александрович Сергиевич, канд. биол. наук, доцент, заместитель проректора по научной работе, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: sergievich.aa@dvfu.ru

Aleksandr A. Sergievich, PhD (Biol.), Associate Professor, Deputy Vice Rector, Far Eastern Federal University; e-mail: sergievich.aa@dvfu.ru

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

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

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

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

Алексей Владимирович Прокопенко, канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: avppost@ya.ru

Aleksey V. Prokopenko, PhD (Med.), Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Amur State Medical Academy; e-mail: avppost@ya.ru

Евгений Сергеевич Тарасюк, канд. мед. наук, главный врач, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Evgeniy S. Tarasyuk, MD, PhD (Med.), Chief Physician of Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Анатолий Георгиевич Судаков, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерской и гинекологической помощи, руководитель Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Anatoliy G. Sudakov, MD, PhD (Med.), Head of Perinatal Center, Deputy Chief of Obstetrics and Gynecologic Care of Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Оксана Евгеньевна Коломиец, врач-неонатолог, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей педиатрического стационара, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Oksana E. Kolomiets, MD, Neonatologist, Head of Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Ольга Владимировна Гайдарова, врач акушер-гинеколог, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Olga V. Gaidarova, MD, Obstetrician Gynecologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

*Поступила 11.08.2023
Принята к печати 28.08.2023*

*Received August 11, 2023
Accepted August 28, 2023*

УДК 618.36-008:616.248-036.65]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-111-116

**ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ РЕАКТИВАЦИЕЙ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ
БЕРЕМЕННОСТИ**

И.А.Андриевская¹, Л.Г.Нахамчен¹, И.Н.Гориков¹, Н.А.Ишутина¹, А.Н.Одиреев¹, А.В.Проккопенко²

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить изменения цитокинового статуса у женщин с обострением бронхиальной астмы (БА), обусловленным реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре гестации. **Материалы и методы.** Проводилась оценка концентрации провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IFN γ , IL-2) в сыворотке крови у 112 женщин во втором триместре беременности, неосложненном и осложненном обострением БА, обусловленным реактивацией ЦМВИ. В первую группу были включены 30 женщин, серонегативных по ЦМВИ, с неосложненной беременностью. Вторая группа состояла из 30 пациенток с БА легкой степени тяжести в стадии обострения, ассоциированной с ЦМВИ, инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Третья группа была представлена 27 больными БА средней степени тяжести в стадии обострения, индуцированного реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности. В четвертую группу вошли 25 женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного острой фазой ЦМВИ, индуцирующей развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. **Результаты.** Установлено, что в сыворотке крови у женщин первой группы концентрация TNF α составляла (Me) 21,5 (13,8–30,1) пг/мл, IL-1 β – 18,2 (13,6–34,0) пг/мл, IFN γ – 137,4 (109,5–174,2) пг/мл и IL-2 – 29,8 (21,0–38,9) пг/мл. У пациенток второй группы по сравнению с первой отмечалось увеличение уровня TNF α в 3,79 раза (p=0,000001), IL-1 β – в 4,8 раза (p=0,000001), IFN γ – в 1,73 раза (p=0,000001) и IL-2 – в 2,91 раза (p=0,000001). В третьей группе в отличие от второй не обнаруживались значимые различия между концентрацией TNF α , IL-1 β , IFN γ и IL-2. У больных четвертой группы в сопоставлении с третьей группой регистрировались более высокие значения TNF α (в 1,35 раза, p=0,00507), IL-1 β (в 1,86 раза, p=0,000001), IFN γ (в 1,31 раза, p=0,000167) и IL-2 (в 1,5 раза, p=0,0056). **Заключение.** При обострении БА средней степени тяжести цитомегаловирусной этиологии, приводящей к хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, в сравнении с БА средней степени тяжести, обусловленной реактивацией ЦМВИ, инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности, максимально выражена активация системного воспалительного ответа, приводящая к стимуляции миграции моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления на уровне мелких бронхов, к нарушению межсистемных взаимоотношений и к гемодинамической дисфункции плаценты.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, беременность, обострение бронхиальной астмы, цитомегаловирусная инфекция.

Контактная информация

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, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Для цитирования:

Андриевская И.А., Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Ишутина Н.А., Одиреев А.Н., Проккопенко А.В. Изменение цитокинового статуса у женщин с обострением бронхиальной астмы, обусловленным реактивацией цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.111–116. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-111-116

For citation:

Andrievskaya I.A., Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Ishutina N.A., Odireev A.N., Prokopenko A.V. Changes in the cytokine status in women with exacerbation of bronchial asthma due to reactivation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):111–116 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-111-116

CHANGES IN THE CYTOKINE STATUS IN WOMEN WITH EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA DUE TO REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.A.Andrievskaya¹, L.G.Nakhamchen¹, I.N.Gorikov¹, N.A.Ishutina¹, A.N.Odireev¹, A.V.Prokopenko²

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

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

SUMMARY. Aim. To study changes in the cytokine status in women with exacerbation of bronchial asthma caused by reactivation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of gestation. **Materials and methods.** The concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF α , IL-1 β , IFN γ , IL-2) in blood serum was assessed in 112 women in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of asthma caused by reactivation of CMVI. The first group included 30 women seronegative for CMVI with uncomplicated pregnancy. The second group consisted of 30 patients with exacerbation of mild asthma associated with CMVI, initiating the formation of chronic compensated placental insufficiency. The third group consisted of 27 patients with exacerbation of moderate asthma induced by CMVI reactivation leading to the development of chronic compensated placental insufficiency. The fourth group included 25 women with exacerbation of moderate asthma due to the acute phase of CMVI, which induces the development of chronic subcompensated placental insufficiency. **Results.** It was found that in the blood serum of women of the first group, the concentration of TNF α was (Me) 21.5 (13.8–30.1) pg/mL, IL-1 β – 18.2 (13.6–34.0) pg/mL, IFN γ – 137.4 (109.5–174.2) pg/mL and IL-2 – 29.8 (21.0–38.9) pg/mL. In patients of the second group, compared with the first one, there was an increase in the level of TNF α by 3.79 times ($p=0.000001$), IL-1 β – by 4.8 times ($p=0.000001$), IFN γ – by 1.73 times ($p=0.000001$) and IL-2 by 2.91 times ($p=0.000001$). In the third group, unlike the second one, no significant differences were found between the concentrations of TNF α , IL-1 β , IFN γ , and IL-2. In patients of the fourth group, in comparison with the third group, higher values of TNF α (1.35 times, $p=0.00507$), IL-1 β (1.86 times, $p=0.000001$), IFN γ (1.31 times, $p=0.000167$), and IL-2 (1.5 times, $p=0.0056$) were registered. **Conclusion.** During exacerbation of moderate asthma of cytomegalovirus etiology, leading to chronic subcompensated placental insufficiency, in comparison with exacerbation of moderate asthma caused by reactivation of CMVI, initiating the formation of chronic compensated placental insufficiency, activation of the systemic inflammatory response is most pronounced, leading to stimulation of the migration of monocytes, lymphocytes and neutrophils to the focus of inflammation at the level of small bronchi; also leading to disruption of intersystem relationships and to hemodynamic dysfunction of the placenta.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, pregnancy, exacerbation of bronchial asthma, cytomegalovirus infection.

При обострении бронхиальной астмы (БА) в период беременности возрастает риск развития хронической плацентарной недостаточности [1, 2]. В патогенезе плацентарной дисфункции важная роль отводится повышению уровня провоспалительных цитокинов, приводящих к нарушению межсистемных мембранно-клеточных взаимоотношений [3]. Несмотря на известную роль системного воспалительного ответа как триггера локальных процессов на уровне бронхиального дерева [4] и плаценты [5], до настоящего времени не исследовалась роль нарушения цитокинового профиля у пациенток с астмой легкой и средней степени тяжести с обострениями цитомегаловирусной этиологии, в развитии хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести.

Цель исследования – изучить изменения цитокинового статуса у женщин с обострением БА, обусловленным реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре гестации.

Материалы и методы исследования

Оценивалась концентрация провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IFN γ , IL-2) в сыворотке крови у 112 женщин во втором триместре беременности, не-

осложненном и осложненном обострением БА, обусловленным реактивацией ЦМВИ. В первую группу были включены 30 женщин, серонегативных по ЦМВИ, с неосложненной беременностью. Вторая группа состояла из 30 пациенток с БА легкой степени тяжести в стадии обострения, ассоциированной с ЦМВИ, инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Третья группа была представлена 27 больными БА средней степени тяжести в стадии обострения, индуцированного реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности. В четвертую группу вошли 25 женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного острой фазой ЦМВИ, индуцирующей развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Критериями включения в исследование были: возраст 18–35 лет; одноплодная серонегативная беременность; отсутствие у женщин генетических, эндокринных, иммунологических и анатомических маркеров угрозы прерывания беременности; отрицательные результаты верификации респираторной вирусной инфекции и TORCH-инфекций; отсутствие

врожденных пороков развития сердца, легких, почек и матки, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии, приводящих к нарушению функционального состояния органов и систем; женщины с анамнезом, неотягощенным синдромом потери плода; БА легкой степени тяжести в стадии обострения, инициированного реактивацией ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре гестации; БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного активной формой ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящей к формированию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности; согласие на проведение исследований.

Критерии исключения: женщины с первичной ЦМВИ и герпетической инфекцией; возраст пациенток менее 18 и более 35 лет с многоплодной и индуцированной беременностью; обострение БА легкой и средней степени тяжести, инициированное вирусами респираторной группы и инфекциями, передающимися половым путем; верифицированный у женщин гепатит А, В и С, а также ВИЧ-инфекция; больные с аномалиями развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией, инициирующих функциональную несостоятельность органов и систем; женщины с синдромом потери плода; рубец на матке и аномалии её развития; крупный плод и врожденные пороки его развития; пациентки, которые не дали согласия на проведение иммунологических исследований.

Диагностика реактивации ЦМВИ у беременных осуществлялась при обнаружении антител IgM и IgG к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, а также ДНК ЦМВ.

В сыворотке крови у пациенток исследовалось содержание (пг/мл) фактора некроза опухолей альфа (TNF α), интерлейкина-1 (IL-1 β), интерферона-гамма (IFN γ) и интерлейкина-2 (IL-2) с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Перед проведением исследования у всех пациенток получено согласие, были соблюдены требования 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 МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права.

Установление достоверности различия значений сравниваемых показателей между разными выборками проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправками Бонфферони на множественные сравне-

ния. Определялась медиана (Me) и интерквартильный размах 25-75-й процентиля (Q₁-Q₃). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток второй группы в отличие от первой наблюдалось увеличение в сыворотке периферической крови концентрации TNF α в 3,79 раза ($p=0,000001$), IL-1 β – в 4,8 раза ($p=0,000001$), IFN γ – в 1,73 раза ($p=0,000001$) и IL-2 – в 2,91 раза ($p=0,000001$) (табл.). По-видимому, более высокий уровень провоспалительных цитокинов инициировал миграцию иммунцитов в очаги инфекционно-воспалительных изменений в мелких бронхах [6], что способствовало: 1) угнетению репродукции возбудителей внутри эпителиоцитов; 2) участию NK и цитотоксических лимфоцитов в удалении продуктов деструкции из клеток; 3) формированию защиты от вирусных частиц рядом расположенных незараженных эпителиоцитов; 4) стимуляции выработки IFN γ ; 5) запуску реакций перераспределения Т-лимфоцитов; 6) активации в клетках экспрессии генов IL-1 и TNF α ; 7) стимуляции синтеза других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [7, 8].

Повышение уровня IL-2 способствует повышению пролиферативной активности и изменению дифференцировки Т-клеток, стимуляции цитолиза с участием NK, пролиферативных реакций в В-клетках, а также образования иммуноглобулинов [9].

В третьей группе в сравнении с первой регистрировалось увеличение концентрации в сыворотке крови TNF α в 3,98 раза ($p=0,000001$), IL-1 β – в 4,88 раза ($p=0,000001$), IFN γ – в 1,83 раза ($p=0,000001$) и IL-2 – в 2,56 раза ($p=0,000001$). В то же время между содержанием провоспалительных цитокинов в третьей и второй группах не обнаруживались статистически значимые различия (табл.), что указывало на однотипные механизмы регуляции межсистемных взаимоотношений при формировании хронической компенсированной плацентарной недостаточности при обострении астмы легкой и средней степени тяжести цитомегаловирусной этиологии.

У пациенток четвертой группы в сопоставлении с первой возрастала концентрация в сыворотке периферической крови TNF α в 5,41 раза ($p=0,000001$), IL-1 β – в 9,1 раза ($p=0,000001$), IFN γ – в 2,41 раза ($p=0,000001$) и IL-2 – в 3,85 раза ($p=0,000001$). Четвертая группа отличалась от второй более высокими показателями TNF α (в 1,42 раза, $p=0,0016$), IL-1 β (в 1,89 раза, $p=0,000001$), IFN γ (в 1,39 раза, $p=0,000007$) и IL-2 (в 1,32 раза, $p=0,000987$). При оценке цитокинового статуса больных в четвертой группе в отличие от пациенток в третьей группе обнаруживалось увеличение TNF α в 1,35 раза ($p=0,00507$), IL-1 β – в 1,86 раза ($p=0,000001$), IFN γ – в 1,31 раза ($p=0,000167$) и IL-2 – в 1,5 раза ($p=0,0056$) (табл.). Вышеуказанное позволяет заключить, что подъём концентрации провоспалитель-

ных цитокинов в сыворотке крови в случае обострения БА во втором триместре гестации на фоне острой фазы ЦМВИ, приводящей к формированию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности

в третьем триместре беременности, является одним из механизмов идентификации патогена, стимуляции локальных воспалительных изменений и сенсибилизации женского организма [10].

Таблица

Изменение содержания цитокинов у женщин на 21-24 неделях беременности в исследуемых группах Me (Q₁-Q₃)

Показатели, пг/мл	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
TNF α	21,5 (13,8–30,1)	81,5 (67,6–103,6) p ₁ =0,000001	85,7 (73,4–109,5) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,485	116,5 (84,2–142,7) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,0016 p ₃ =0,00507
IL-1 β	18,2 (13,6–34,0)	87,5 (75,5–97,3) p ₁ =0,000001	88,9 (76,5–116,7) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,467	165,7 (148,0–185,7) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000001 p ₃ =0,000001
IFN γ	137,4 (109,5–174,2)	238,9 (181,0–308,5) p ₁ =0,000001	252,3 (207,6–318,0) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,182	332,4 (288,7–382,7) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000007 p ₃ =0,000167
IL-2	29,8 (21,0–38,9)	86,8 (65,0–103,4) p ₁ =0,000001	76,4 (66,8–115,8) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,494	114,8 (84,3–136,5) p ₁ =0,000001; p ₂ =0,000987 p ₃ =0,0056

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с первой группой; p₂ – по сравнению со второй группой; p₃ – по сравнению с третьей группой.

Выводы

1. У пациенток с БА легкой степени тяжести при обострении, инициированном реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящем к формированию хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности, по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности, в сыворотке периферической крови диагностируются более высокие показатели TNF α , IL-1 β , IFN γ и IL-2. Изменение цитокинового статуса у беременных при вирусиндуцированной бронхолегочной патологии указывает на преобладание активации Th-1 клеточного иммунного ответа.

2. При БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного острой фазой ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с БА легкой степени тяжести в стадии обострения цитомегаловирусной этиологии, определяющей формирование хронической компенсированной плацентарной дисфункции, не обнаруживаются значимые различия концентрации в сыворотке крови TNF α , IL-1 β , IFN γ и IL-2. Вышеуказанные показатели отражают однотипные механизмы иммунного контроля бронхиальной проходимости, а также роста и дифференцировки трофобласта и васкуляризации

ворсин при развитии хронической плацентарной недостаточности.

3. Обострение БА средней степени тяжести, инициированное реактивацией ЦМВИ на 21-24 неделях беременности, приводящей к хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, в сопоставлении с больными БА средней степени тяжести в стадии обострения, обусловленного ЦМВИ, индуцирующего развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности, сопровождается более высокими значениями TNF α , IL-1 β , IFN γ и IL-2 в сыворотке периферической крови. Обусловленная вирусом максимально выраженная стимуляция Th1-клеточного звена иммунитета отражает его важное значение в патогенезе хронической плацентарной дисфункции на более поздних сроках гестации.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Ландышев Ю.С., Приходько О.Б., Романцова Е.Б. Бронхиальная астма у беременных // Тихоокеанский медицинский журнал. 2004. №2. С.48–49. EDN: HKZVKV.
2. Ермакова М.К., Галиева Э.И., Матвеева Л.П. Состояние плацент у женщин, страдающих бронхиальной астмой // Морфологические ведомости. 2008. №3-4. С.169–170. EDN: MKUJUN.
3. Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О., Трунов А.Н. Возможное влияние внеплаточного и плацентарного воспаления на активацию иммунной системы беременной и прогнозируемое развитие плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т.21, №2. С.14–20. EDN: IOZOXR. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212102114>
4. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №3. С.116–124. EDN: RBEAAZ. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000347>
5. Меджидова М.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Кокоева Д.Н. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов // Проблемы репродукции. 2016. Т.22, №2. С.116–120. EDN: WBFJEX.
6. Булгакова В.А. Модификаторы лейкотриенов при вирус-индуцированной бронхиальной астме у детей (часть 1) // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2013. №3(34). С.12–15. EDN: WXCMCN.
7. Нестерова И.В., Нгуен Т.З.Л. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противовирусной защиты // Аллергология и иммунология. 2017. Т.18, №4. С.204–207. EDN: XMFUZV.
8. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П., Наровлянский А.Н. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. Т.96, №3. С.91–99. EDN: JMOGDB. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-91-99>
9. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконь В.В., Зима А.П., Жукова О.Б., Наследникова И.О., Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Часовских Н.Ю. Цитокины и противовирусный иммунитет // Успехи физиологических наук. 2006. Т.37, №4. С.33–44. EDN: HVLCMB.
10. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. 2013. Т.13, №3. С.18–38. EDN: RLNKYT.

REFERENCES

1. Landyshev Yu.S., Prikhodko O.B., Romantsova E.B. [Bronchial asthma at pregnant women]. *Pacific Medical Journal* 2004; (2):48–49 (in Russian). <https://elibrary.ru/hkzvkv>
2. Ermakova M.K., Galieva E.I., Matveeva L.P. [Condition placent of asthmatic females]. *Morphological Newsletter* 2008; (3-4):169–170 (in Russian). <https://elibrary.ru/mkujun>
3. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Obukhova O.O., Trunov A.N. [Possible influence of ectopic and placental inflammation on the activation of the immune system of a pregnant woman and programmed development of the fetus]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2021; 21(2):14–20 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20212102114>
4. Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Vasileva M.S., Lavrenyuk V.V. [Endothelium-related and neuro-mediated mechanisms of emphysema development in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskii arkhiv* 2020; 92(3):116–124 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000347>
5. Medzidova M.K., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Kurchakova T.A., Kokoeva D.N. [The role of systemic inflammatory response syndrome in preterm labour development]. *Russian Journal of Human Reproduction* 2016; 22(2):116–120 (in Russian). <https://elibrary.ru/wbfjex>
6. Bulgakova V.A. [Leukotriene modifiers in virus-induced asthma in children]. *Allergology and Immunology in Pediatrics* 2013; (3):12–15 (in Russian). <https://elibrary.ru/wxcmcn>
7. Nesterova I.V., Nguyen T.D.L. [The dual role of neutrophilic granulocytes in the implementation of antiviral defense]. *Allergology and Immunology* 2017; 18(4):204–207 (in Russian). <https://elibrary.ru/xmfuzv>
8. Ershov F.I., Ospelnikova T.P., Narovlyansky A.N. [Interferon status as a method of determination of nonspecific biomarkers of human immunopathology]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2019; 96(3):91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-91-99>
9. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Belokon V.V., Zima A.P., Zhukova O.B., Naslednikova I.O., Litvinova L.S., Kolobovnikova Yu.V., Chasovskih N.U. [Cytokines and antiviral immunity]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2006; 37(4):33–44 (in Russian).
10. Simbirtsev A.S. [Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases]. *Medical Academic Journal* 2013; 13(3):18–38 (in Russian). <https://elibrary.ru/rlnkyt>

Информация об авторах:

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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

Игорь Николаевич Гориков, д-р 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

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

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

Алексей Владимирович Прокопенко, канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: avppost@ya.ru

Author information:

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (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

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

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

Aleksey V. Prokopenko, PhD (Med.), Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Amur State Medical Academy; e-mail: avppost@ya.ru

Поступила 10.08.2023
Принята к печати 28.08.2023

Received August 10, 2023
Accepted August 28, 2023

УДК 618.3-06:616.248-036.65:578.825.12]612.017.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-117-122

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНИТЕТА ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННЫМ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.Н.Одиреев¹, И.Н.Гориков¹, Л.Г.Нахамчен¹, И.А.Андриевская¹, Н.А.Ишутина¹, А.В.Прокопенко²

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить изменение иммунитета во втором триместре беременности у женщин с обострением бронхиальной астмы (БА), ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Изучалось содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA), иммуноглобулина А (IgA), иммуноглобулина G (IgG), иммуноглобулина М (IgM) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у 112 женщин на 21-24 неделях неосложненной беременности, и беременности, осложненной обострением БА легкой и средне-тяжелой степени, ассоциированным с ЦМВИ. В первую группу вошли 30 женщин, серонегативных по ЦМВ, с неосложненным течением беременности. Вторая группа была представлена 30 больными БА легкой степени тяжести в стадии обострения, инициированного острой фазой ЦМВИ, индуцирующей развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Третья группа состояла из 27 пациенток с БА средней степени тяжести в стадии обострения на фоне острой фазы ЦМВИ, приводящей к формированию хронической компенсированной плацентарной недостаточности. В четвертую группу были включены 25 пациенток с обострением БА средней степени тяжести ЦМВ этиологии, инициирующей развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. **Результаты.** У женщин второй группы концентрация sIgA составляла $5,91 \pm 0,371$ мг/л, IgA – $2,64 \pm 0,089$ мг/мл, IgG – $15,4 \pm 0,791$ мг/мл, IgM – $2,32 \pm 0,144$ мг/мл, ЦИК – $0,176 \pm 0,004$ ед. опт. пл. (в первой группе, соответственно, $4,31 \pm 0,266$ мг/л, $p < 0,001$; $2,37 \pm 0,06$ мг/мл, $p < 0,05$; $13,3 \pm 0,293$ мг/мл, $p < 0,05$; $1,11 \pm 0,06$ мг/мл, $p < 0,001$; $0,092 \pm 0,005$ ед. опт. пл., $p < 0,001$). У больных третьей группы в отличие от второй не выявлялись различия показателей иммунитета. В четвертой группе в сравнении с третьей диагностированы более низкие параметры sIgA ($3,21 \pm 0,213$ мг/л, $p < 0,001$), IgA ($1,43 \pm 0,081$ мг/мл, $p < 0,001$), а также более высокие значения IgG ($19,8 \pm 0,418$ мг/мл, $p < 0,001$), IgM ($2,94 \pm 0,082$ мг/мл, $p < 0,01$) и ЦИК ($0,198 \pm 0,005$ ед. опт. пл., $p < 0,05$). **Заключение.** У пациенток с БА средней степени тяжести с обострением на фоне реактивации ЦМВИ, инициирующей формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, в отличие от женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящей к хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре гестации, обнаруживается более выраженный дисбаланс гуморального иммунитета и аутоиммунные нарушения, имеющие важное значение в развитии хронической плацентарной дисфункции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, беременность, цитомегаловирусная инфекция, секреторный иммуноглобулин А, иммуноглобулин А, иммуноглобулин G, иммуноглобулин М, циркулирующие иммунные комплексы, хроническая плацентарная недостаточность.

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (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:

Одиреев А.Н., Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Прокопенко А.В. Изменение иммунитета во втором триместре беременности у женщин с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.117–122. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-117-122

For citation:

Odireev A.N., Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Prokopenko A.V. Changes in immunity during the second trimester of pregnancy in women with exacerbation of bronchial asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):117-122 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-117-122

CHANGES IN IMMUNITY DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN WITH EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

A.N.Odireev¹, I.N.Gorikov¹, L.G.Nakhamchen¹, I.A.Andrievskaya¹, N.A.Ishutina¹, A.V.Prokopenko²

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

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

SUMMARY. Aim. To evaluate changes in immunity in the second trimester of pregnancy in women with exacerbation of bronchial asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** The concentration of secretory immunoglobulin A (sIgA), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM) and circulating immune complexes (CIC) was studied in 112 women at 21-24 weeks of uncomplicated pregnancy and pregnancy complicated by exacerbation of mild-to-moderate asthma associated with CMVI. The first group included 30 women seronegative for CMV, with an uncomplicated pregnancy. The second group consisted of 30 patients with exacerbation of mild asthma, initiated by the acute phase of CMVI, which induces the development of chronic compensated placental insufficiency. The third group consisted of 27 patients with moderate asthma in the acute stage against the background of the acute phase of CMVI, leading to the formation of chronic compensated placental insufficiency. The fourth group included 25 patients with exacerbation of moderate asthma with CMV etiology, initiating the development of chronic subcompensated placental insufficiency. **Results.** In women of the second group, the concentration of sIgA was 5.91 ± 0.371 mg/L, IgA – 2.64 ± 0.089 mg/mL, IgG – 15.4 ± 0.791 mg/mL, IgM – 2.32 ± 0.144 mg/mL, CIC – 0.176 ± 0.004 optical density units (in the first group, respectively, 4.31 ± 0.266 mg/L, $p < 0.001$; 2.37 ± 0.06 mg/mL, $p < 0.05$; 13.3 ± 0.293 mg/mL, $p < 0.05$; 1.11 ± 0.06 mg/mL, $p < 0.001$; 0.092 ± 0.005 optical density units, $p < 0.001$). In patients of the third group, in contrast to the second one, no differences in immunity parameters were detected. In the fourth group, in comparison with the third one, lower parameters of sIgA (3.21 ± 0.213 mg/L, $p < 0.001$), IgA (1.43 ± 0.081 mg/mL, $p < 0.001$), as well as higher IgG values were detected (19.8 ± 0.418 mg/mL, $p < 0.001$), IgM (2.94 ± 0.082 mg/mL, $p < 0.01$) and CIC (0.198 ± 0.005 optical density units, $p < 0.05$). **Conclusion.** In patients with moderate asthma with exacerbation against the background of CMVI reactivation, which initiates the formation of chronic subcompensated placental insufficiency, in contrast to women with moderate asthma in the stage of CMVI exacerbation in the second trimester of pregnancy, leading to chronic compensated placental insufficiency in the third trimester of gestation, a more pronounced imbalance of humoral immunity and autoimmune disorders are found, which are important in the development of chronic placental dysfunction.

Keywords: bronchial asthma, pregnancy, cytomegalovirus infection, secretory immunoglobulin A, immunoglobulin A, immunoglobulin G, immunoglobulin M, circulating immune complexes, chronic placental insufficiency.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) имеет важное значение в обострении хронической обструктивной болезни легких [1]. Одной из этиологических причин бронхообструктивного синдрома является вирус цитомегалии (ЦМВ), который инфицирует антиген-презентирующие клетки, нарушает их рост, дифференцировку, хемотаксис и презентацию антигена [2]. При обострении ЦМВИ во втором триместре беременности изменение иммунного статуса способствует формированию хронической компенсированной и субкомпенсированной гемодинамической плацентарной недостаточности [3], обусловленной стимуляцией В-клеточного звена иммунитета, синтезом основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), участвующих в инициации иммунодеструктивных процессов в стенке кровеносных сосудов [4, 5]. Учитывая взаимосвязь иммунного статуса и вирусиндуцированной плацентарной дисфункции, возрастает актуальность исследования гуморального иммунитета и ЦИК у больных бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести в стадии обострения, ассоциированного с реактивацией ЦМВИ в период гестации, приводящей к разви-

тию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Цель работы – оценить изменения иммунитета во втором триместре беременности у женщин с обострением БА, ассоциированным с реактивацией ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA), иммуноглобулина А (IgA), иммуноглобулина G (IgG), иммуноглобулина М (IgM) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у 112 женщин с обострением БА, обусловленным реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации. В первую группу вошли 30 женщин, серонегативных по ЦМВИ с неосложненным течением гестационного периода. Вторая группа была представлена 30 больными БА легкой степени тяжести в стадии обострения, инициированного острой фазой ЦМВИ, индуцирующей развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Третья группа состояла из 27 пациенток с БА средней степени тяжести в стадии обострения на фоне острой фазы ЦМВИ, приводящей к формированию хронической компенсированной пла-

центарной недостаточности. В четвертую группу были включены 25 пациенток с обострением БА средней степени тяжести ЦМВ этиологии, инициирующей развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Критериями включения в исследование были: одноплодная беременность; серонегативные женщины 18-35 летнего возраста на 21-24 неделях гестации, у которых в анамнезе не обнаруживались генетические, эндокринные, иммунологические и анатомические причины невынашивания; отсутствие у женщин острой респираторной вирусной инфекции, заболеваний, передающихся половым путем, аномалий развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем; пациентки без синдрома потери плода во время предыдущей беременности; БА легкой и среднетяжелой степени тяжести в стадии обострения ЦМВ этиологии во втором триместре гестации, инициирующего формирование хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности; согласие на проведение исследований.

Критерии исключения: первичная ЦМВИ и герпетическая инфекция (вирус простого герпеса 1 и 2 типов); возраст женщин менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность; индуцированная беременность; ассоциация обострения течения БА легкой или средней степени тяжести на фоне острых респираторных заболеваний, а также инфекций, передающихся половым путем, гепатита и ВИЧ-инфекции; аномалии развития сердца, легких и почек; среднетяжелая и тяжелая соматическая и акушерская патология, приводящая к нарушению функционального состояния органов и систем; пациентки с синдромом потери плода; рубец на матке и аномалии её развития; крупный плод и врожденные пороки его развития; отсутствие согласия на проведение функционального исследования.

Верификация степени тяжести хронической плацентарной недостаточности проводилась с учетом функциональных и морфологических критериев [6, 7].

Диагностика реактивации ЦМВИ при обострении течения БА легкой и средней степени тяжести у беременных осуществлялась с помощью идентификации в их сыворотке крови антител IgM и IgG к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ (более 65%), а также ДНК ЦМВ в крови, моче, буккальном эпителии и содержимом цервикального канала.

При оценке содержания sIgA (мг/л) использовались наборы реагентов «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ», иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM (мг/мл) – наборы «IgA общий-ИФА-БЕСТ», «IgG общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Исследование содержания ЦИК осуществлялось по M.Digeon et al. [8]. При обследовании пациенток получали их согласие на проведение иммунологического исследования согласно 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.

Достоверность различия значений сравниваемых показателей между разными выборками устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия были достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У женщин второй группы в отличие от первой наблюдалось увеличение уровня sIgA в 1,37 раза ($p < 0,001$), IgA – в 1,11 раза ($p < 0,05$), IgG – в 1,15 раза ($p < 0,05$), IgM – в 2,09 раза ($p < 0,001$) и ЦИК – в 1,91 раза ($p < 0,001$) (табл.). Повышение синтеза иммуноглобулинов, приводящих к формированию ЦИК, может быть обусловлено ЦМВ-инициированной активацией В-лимфоцитов [4]. В третьей группе по сравнению с первой группой отмечали рост уровня sIgA в 1,30 раза ($p < 0,01$), IgG – в 1,21 раза ($p < 0,001$), IgM – в 2,2 раза ($p < 0,001$) и ЦИК – в 1,97 раза ($p < 0,001$) при отсутствии значимых различий концентрации IgA ($p > 0,05$). В то же время не выявлялись различия между показателями гуморального иммунитета и ЦИК у больных в третьей и во второй группах (табл.), что указывало на однотипные иммунорегуляторные механизмы, приводящие к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности у пациенток с обострением БА легкой и средней степени тяжести при реактивации ЦМВИ во втором триместре беременности.

У беременных четвертой группы в сопоставлении с первой регистрировалось падение содержания sIgA в 1,34 раза ($p < 0,01$) и IgA в 1,65 раза ($p < 0,01$). Снижение гуморальной иммунной защиты во втором триместре гестации при обострении БА средней степени тяжести, ассоциированном с реактивацией ЦМВИ, приводящей к хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, может быть обусловлено более высоким уровнем кортизола [9]. При этом наблюдалось увеличение концентрации IgG в 1,48 раза ($p < 0,001$), IgM – в 2,64 раза ($p < 0,01$) и ЦИК – в 2,15 раза ($p < 0,001$).

В четвертой группе в отличие от второй отмечалось снижение sIgA в 1,84 раза ($p < 0,001$) и IgA – в 1,84 раза ($p < 0,001$) при подъеме уровня IgG в 1,28 раза ($p < 0,001$), IgM – 1,26 раза ($p < 0,001$) и ЦИК – в 1,12 раза ($p < 0,01$). При сравнении показателей четвертой и третьей групп обнаруживалось падение уровня sIgA в 1,75 раза ($p < 0,001$) и IgA – в 1,71 раза ($p < 0,001$), инициированное усилением стресс-реакции [9] на фоне увеличения IgG в 1,22 раза ($p < 0,001$), IgM – в 1,2 раза ($p < 0,01$) и ЦИК – в 1,08 раза ($p < 0,05$) (табл.). Таким образом, во втором триместре гестации у больных с обострением БА средней степени тяжести на фоне острой фазы ЦМВИ, приводящей к развитию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в

третьем триместре беременности, в отличие от таковых с аналогичной бронхолегочной патологией и инфекцией, инициирующих формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности, отмечаются более выраженная дисиммуноглобулинемия

и рост ЦИК. Это способствует развитию иммуноассоциированного воспаления и повреждения магистральных сосудов матки и фетоплацентарного комплекса [4, 5].

Таблица

Изменение иммунологических показателей у женщин на 21-24 неделях беременности в исследуемых группах (M±m)

Показатели	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
sIgA, мг/л	4,31±0,266	5,91±0,371 $p_1 < 0,001$	5,62±0,344 $p_1 < 0,01; p_2 > 0,05$	3,21±0,213 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
IgA, мг/мл	2,37±0,06	2,64±0,089 $p_1 < 0,05$	2,45±0,050 $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$	1,43±0,081 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
IgG, мг/мл	13,3±0,292	15,4±0,791 $p_1 < 0,05$	16,2±0,580 $p_1 < 0,001; p_2 > 0,05$	19,8±0,418 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
IgM, мг/мл	1,11±0,06	2,32±0,144 $p_1 < 0,001$	2,45±0,131 $p_1 < 0,001; p_2 > 0,05$	2,94±0,082 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
ЦИК, ед. опт. пл.	0,092±0,005	0,176±0,004 $p_1 < 0,001$	0,182±0,004 $p_1 < 0,001; p_2 > 0,05$	0,198±0,005 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с первой группой; p_2 – по сравнению со второй группой; p_3 – по сравнению с третьей группой.

Выводы

1. Иммунный статус во втором триместре гестации у больных БА легкой степени тяжести с обострением, обусловленным реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности, по сравнению с иммунным профилем пациенток с неосложненной беременностью, характеризуется ростом в сыворотке крови содержания sIgA, IgA, IgG, IgM и ЦИК. Вышеуказанные параметры иллюстрируют участие вирусной инфекции в стимуляции гуморального звена иммунитета и аутоиммунной перестройки женского организма.

2. Бронхиальная астма средней степени тяжести в стадии обострения, индуцированной острой фазой ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, в отличие от обострения при БА легкой степени тяжести на аналогичных сроках беременности, инициирующей формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности, не проявляется статистически значимыми изменениями содержания sIgA, IgG, IgM и ЦИК. Это указывает на существование единых компенсаторных иммунозависимых механизмов

регуляции гемодинамики фетоплацентарного комплекса при вирусной агрессии.

3. У женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения ассоциированного с ЦМВИ, приводящей к хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, в сравнении с пациентками с таковой, инициирующей формирование хронической компенсированной формы плацентарной дисфункции, регистрируется более выраженное падение уровня sIgA и IgA на фоне подъема концентрации IgG, IgM и ЦИК. Дисбаланс гуморального иммунного ответа и образование ЦИК иллюстрируют их важное патогенетическое значение в развитии гемодинамических расстройств и хронических структурных нарушений в плаценте.

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. Азнабаева Л.Ф., Ганцева Х.Х., Афлятунова С.Ф. Роль герпес-вирусов в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких, в том числе сочетанной с абсцессом и раком легкого // Иммунология. 2011. Т.32, №3. С.139–142. EDN: NwGVEX.
2. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б. Патогенетические аспекты персистенции латентной герпесвирусной инфекции у больных бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология. 2017. Т.18, №1. С.29–32. EDN: ZDNJGX.
3. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43–47. EDN: ХСККМЗ. <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>
4. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. №1. С.54–56. EDN: IUDUAX.
5. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Шаповалова Е.А., Аржанова О.Н., Дымарская Ю.Р., Лаврова О.В., Семенова Т.В., Столпнер Э.Г. Особенности состояния плацентарного барьера женщин при влиянии экзогенных и эндогенных факторов // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т.64, Вып 5. С.36–42. EDN: VKFXYL.
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. EDN: MUXGML.
8. Digeon M., Laver M., Riza J, Bach J.F. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol // J. Immunol. Methods. 1977. Vol.16, Iss.2. P.165–183. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(77\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0022-1759(77)90051-5)
9. Хаустова С.А., Шкурников М.Ю., Тоневицкий А.Г. Кратковременные нагрузки высокой интенсивности вызывают изменение концентрации кортизола и секреторного IgA в слюне // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т.149, №5. С.569–573. EDN: МТУИТР. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-1012-2>

REFERENCES

1. Aznabaeva L.F., Gantseva Kh.Kh., Aflyatunova S.F. [The role of herpes viruses in immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and of chronic obstructive pulmonary disease combined with abscess and lung cancer]. *Immunologiya* 2011; 32(3):139–142 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/nwgvex>
2. Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B. [Pathogenetic Features of Chronic Herpesviral Infection in Patients with Bronchial Asthma]. *Allergology and Immunology* 2017; 18(1):29–32 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/zdnjgx>
3. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. [The architectonics of fetal placental veins in second trimester cytomegalovirus infection]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019; 81(4):43–47 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>.
4. Solovieva A.S., Lutchenko M.T. [Circulating immune complexes in pregnant woman under herpes virus infection]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; (1):54–56 (in Russian).
5. Zubzhitskaya L.B., Shapovalova E.A., Arzhanova O. N., Dymarskaya Yu. R., Lavrova O.V, Semenova T.V., Stolpner E.G. [Status of placental barrier of women at the influence of exogenous and endogenous factors]. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases* 2015; 64(5):36–42 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/vkfxyl>
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. Digeon M., Laver M., Riza J, Bach J.F. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. *J. Immunol. Methods* 1977; 16(2):165–183. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(77\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0022-1759(77)90051-5)
9. Khaustova S.A., Shkurnikov M.U., Tonevitsky A.G. Short highly intense exercise causes changes in salivary concentrations of hydrocortisone and secretory IgA. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; 149(5):635–639. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-1012-2>

Информация об авторах:

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

Author information:

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

Игорь Николаевич Гориков, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (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

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

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

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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 of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Алексей Владимирович Прокопенко, канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: avppost@ya.ru

Aleksey V. Prokopenko, PhD (Med.), Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Amur State Medical Academy; e-mail: avppost@ya.ru

Поступила 14.08.2023
Принята к печати 30.08.2023

Received August 14, 2023
Accepted August 30, 2023

УДК 616.248-036.65:612.133(612.624+611-013.8)]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-123-128

ИЗМЕНЕНИЕ КРОВОТОКА В МАТОЧНЫХ И ПУПОВИННОЙ АРТЕРИЯХ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, А.Н.Одиреев, А.А.Синюк, Т.В.Смирнова

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить изменение кровотока в маточных и пуповинных артериях во втором триместре гестации у женщин с обострением бронхиальной астмы (БА), ассоциированным с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** С помощью доплерометрического анализа обследовали 115 пациенток на 21-24 неделях беременности, неосложненной и осложненной обострением БА легкой и средней степени тяжести цитомегаловирусной этиологии. Первая группа была представлена 30 серонегативными женщинами с неосложненной беременностью. Во вторую группу вошли 30 пациенток с БА легкой степени тяжести в стадии обострения, ассоциированного с ЦМВИ, приводящего к хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Третья группа была представлена 30 больными с обострением течения БА средней степени тяжести, обусловленным реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Четвертая группа состояла из 25 женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения на фоне острой фазы ЦМВИ, приводящей к формированию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. **Результаты.** У женщин во второй группе, в сравнении с первой группой, установлены следующие изменения: в правой маточной артерии систоло-диастолическое отношение (СДО) составляло, соответственно, $2,75 \pm 0,07$ и $2,04 \pm 0,03$ отн. ед. ($p < 0,001$), пульсационный индекс (ПИ) – $1,15 \pm 0,04$ и $0,76 \pm 0,02$ отн. ед. ($p < 0,001$), индекс резистентности (ИР) – $0,63 \pm 0,01$ и $0,51 \pm 0,01$ отн. ед. ($p < 0,001$); в левой маточной артерии СДО составляло, соответственно, $2,84 \pm 0,09$ и $1,98 \pm 0,05$ отн. ед. ($p < 0,001$), ПИ – $1,20 \pm 0,05$ и $0,74 \pm 0,03$ отн. ед. ($p < 0,001$), ИР – $0,64 \pm 0,01$ и $0,49 \pm 0,01$ отн. ед. ($p < 0,001$); при отсутствии в артерии пуповины статистических различий показателей СДО – $3,62 \pm 0,09$ и $3,41 \pm 0,06$ отн. ед., соответственно ($p > 0,05$), ПИ – $1,23 \pm 0,03$ и $1,19 \pm 0,03$ отн. ед. ($p > 0,05$) и ИР – $0,73 \pm 0,01$ и $0,70 \pm 0,01$ отн. ед. ($p > 0,05$). В третьей группе в сопоставлении со второй сосудистое сопротивление достоверно не отличалось в правой, левой маточных артериях и артерии пупочного канатика. У пациенток четвертой группы, в отличие от третьей, наблюдались более высокие значения сопротивления току крови: в правой маточной артерии – СДО ($3,41 \pm 0,07$ и $2,87 \pm 0,07$ отн. ед., $p < 0,001$), ПИ ($1,48 \pm 0,07$ и $1,18 \pm 0,03$ отн. ед., $p < 0,001$), ИР ($0,70 \pm 0,01$ и $0,65 \pm 0,01$ отн. ед., $p < 0,001$); в левой маточной артерии – СДО ($3,33 \pm 0,11$ и $2,88 \pm 0,09$ отн. ед., $p < 0,01$), ПИ ($1,45 \pm 0,05$ и $1,19 \pm 0,05$ отн. ед., $p < 0,001$), ИР ($0,70 \pm 0,01$ и $0,68 \pm 0,01$ отн. ед., $p < 0,01$); а также в артерии пуповины – СДО ($4,39 \pm 0,13$ и $3,65 \pm 0,12$ отн. ед., $p < 0,001$), ПИ ($1,45 \pm 0,04$ и $1,24 \pm 0,03$ отн. ед., $p < 0,001$), ИР ($0,79 \pm 0,01$ и $0,72 \pm 0,01$ отн. ед., $p < 0,001$). **Заключение.** В патогенезе снижения кровотока в бассейне маточных и пуповинной артерий у женщин с обострением БА средней степени тяжести цитомегаловирусной этиологии, приводящем к развитию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с маточно-пуповинной гемодинамикой при БА в стадии обострения, обусловленного реактивацией ЦМВИ во втором

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (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:

Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Одиреев А.Н., Синюк А.А., Смирнова Т.В. Изменение кровотока в маточных и пуповинной артериях во втором триместре беременности при обострении бронхиальной астмы, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.123–128. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-123-128

For citation:

Nakhmchen L.G., Gorikov I.N., Odireev A.N., Sinyuk A.A., Smirnova T.V. Changes in the blood flow in the uterine and umbilical arteries during the second trimester of pregnancy in exacerbation of bronchial asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):123–128 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-123-128

триместре гестации, инициирующей формирование хронической компенсированной формы плацентарной дисфункции в третьем триместре беременности, важная роль отводится вирусной стимуляции вазоконстрикторных реакций.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, маточные артерии, пуповинная артерия, хроническая плацентарная недостаточность.

CHANGES IN THE BLOOD FLOW IN THE UTERINE AND UMBILICAL ARTERIES DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY IN EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, A.N.Odireev, A.A.Sinyuk, T.V.Smirnova

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

SUMMARY. Aim. To evaluate changes in blood flow in the uterine and umbilical arteries in the second trimester of gestation in women with exacerbation of bronchial asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** Using Doppler analysis, 115 patients were examined at 21–24 weeks of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of mild to moderate asthma of cytomegalovirus etiology. The first group was represented by 30 seronegative women with uncomplicated pregnancy. The second group included 30 patients with mild asthma in the stage of exacerbation associated with CMVI, leading to chronic compensated placental insufficiency. The third group consisted of 30 patients with exacerbation of moderate asthma caused by CMVI reactivation, which initiated the development of chronic compensated placental insufficiency. The fourth group consisted of 25 women with moderate asthma in the acute stage against the background of the acute phase of CMVI, leading to the formation of chronic subcompensated placental insufficiency. **Results.** In women in the second group, in comparison with the first group, the following changes were determined: in the right uterine artery, the systolic-diastolic ratio (SDR) was, respectively, 2.75 ± 0.07 and 2.04 ± 0.03 rel. units ($p < 0.001$), pulsation index (PI) – 1.15 ± 0.04 and 0.76 ± 0.02 rel. units ($p < 0.001$), resistance index (RI) – 0.63 ± 0.01 and 0.51 ± 0.01 rel. units ($p < 0.001$); in the left uterine artery, SDR was, respectively, 2.84 ± 0.09 and 1.98 ± 0.05 rel. units ($p < 0.001$), PI – 1.20 ± 0.05 and 0.74 ± 0.03 rel. units ($p < 0.001$), RI – 0.64 ± 0.01 and 0.49 ± 0.01 rel. units ($p < 0.001$); in the absence of statistically significant differences in the indicators of SDR in the umbilical artery – 3.62 ± 0.09 and 3.41 ± 0.06 rel. units, respectively ($p > 0.05$), PI – 1.23 ± 0.03 and 1.19 ± 0.03 rel. units ($p > 0.05$) and RI – 0.73 ± 0.01 and 0.70 ± 0.01 rel. units ($p > 0.05$). In the third group, in comparison with the second one, vascular resistance did not differ significantly in the right, left uterine arteries and the umbilical cord artery. In patients of the fourth group, in contrast to the third one, higher values of resistance to blood flow were observed: in the right uterine artery – SDR (3.41 ± 0.07 and 2.87 ± 0.07 rel. units, $p < 0.001$), PI (1.48 ± 0.07 and 1.18 ± 0.03 rel. units, $p < 0.001$), RI (0.70 ± 0.01 and 0.65 ± 0.01 relative units, $p < 0.001$); in the left uterine artery – SDR (3.33 ± 0.11 and 2.88 ± 0.09 rel. units, $p < 0.01$), PI (1.45 ± 0.05 and 1.19 ± 0.05 rel. units, $p < 0.001$), RI (0.70 ± 0.01 and 0.68 ± 0.01 rel. units, $p < 0.01$); and also in the umbilical artery – SDR (4.39 ± 0.13 and 3.65 ± 0.12 rel. units, $p < 0.001$), PI (1.45 ± 0.04 and 1.24 ± 0.03 rel. units, $p < 0.001$), RI (0.79 ± 0.01 and 0.72 ± 0.01 rel. units, $p < 0.001$). **Conclusion.** In the pathogenesis of reduced blood flow in the basin of the uterine and umbilical arteries in women with exacerbation of moderately severe asthma of cytomegalovirus etiology, leading to the development of chronic subcompensated placental insufficiency, compared with uterine cord hemodynamics in asthma in the acute stage, caused by reactivation of CMVI in the second trimester of gestation, which initiates the formation of a chronic compensated form of placental dysfunction in the third trimester of pregnancy, an important role is played by viral stimulation of vasoconstrictor responses.

Keywords: pregnancy, cytomegalovirus infection, uterine arteries, umbilical artery, chronic placental insufficiency.

В формировании хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре гестации важная роль отводится повреждению кровеносных сосудов фето-плацентарного комплекса [1]. Одним из клинически значимых методов исследования степени тяжести хронической плацентарной недостаточности при инфекционной и акушерской патологии у беременных является доплерометрический анализ [2]. Он позволяет оценить сопротивление току крови не только в ма-

гистральных артериях матки, но и в артерии пупочного канатика [3], в том числе и у женщин с обострением бронхиальной астмы (БА) легкой и средней степени тяжести, ассоциированным с реактивацией ЦМВИ в период беременности, а также установить предрасположенность к развитию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Цель исследования – оценить изменение кровотока в маточных и пуповинных артериях во втором триместре гестации у женщин с обострением БА, ассоции-

рованном с реактивацией ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Исследовали маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки у 115 женщин на 21-24 неделях гестации, неосложненных и осложненных обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с реактивацией ЦМВИ во втором триместре беременности. В первую группу вошли 30 женщин, серонегативных по ЦМВИ с неосложненным течением гестационного периода. Вторая группа была представлена 30 больными БА легкой степени тяжести в стадии обострения, инициированным острой фазой ЦМВИ, которая индуцировала развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности. В третью группу были включены 30 женщин с обострением течения астмы средней степени тяжести на фоне реактивации ЦМВИ, приводящей к формированию хронической компенсированной плацентарной недостаточности. Четвертая группа состояла из 25 женщин с БА средней степени тяжести в стадии обострения на фоне острой фазы ЦМВИ, приводящей к формированию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Критериями включения в исследование были: одноплодная беременность; серонегативные женщины 18-35 летнего возраста на 21-24 неделях гестации, у которых в анамнезе не обнаруживались генетические, эндокринные, иммунологические и анатомические причины невынашивания; отсутствие у женщин острой респираторной вирусной инфекции, заболеваний, передающихся половым путем, аномалий развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем; пациентки без синдрома потери плода во время предыдущей беременности; обострение течения БА легкой степени тяжести цитомегаловирусной этиологии во втором триместре гестации, инициирующее формирование хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности; обострение течения БА средней степени тяжести, обусловленное реактивацией во втором триместре гестации ЦМВИ, приводящей к развитию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности; согласие на проведение исследований.

Критерии исключения: первичная ЦМВИ и герпетическая инфекция (вирус простого герпеса 1 и 2 типов); возраст женщин менее 18 и более 35 лет; многоплодная или индуцированная беременность; ассоциация обострения течения БА легкой и средней степени тяжести с острыми респираторными заболеваниями, с инфекциями, передающимися половым путем, гепатитом и ВИЧ-инфекцией; женщины с аномалиями развития, со среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией, приводящей к

нарушению функционального состояния органов и систем; пациентки с синдромом потери плода; рубец на матке и аномалии её развития; крупный плод и врожденные пороки его развития; отсутствие согласия на проведение функционального исследования.

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 МЗ РФ №200 от 01.04.2016, а также одобрено комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Верификация обострения ЦМВИ проводилась посредством выявления типоспецифических антител IgM и IgG к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, а также ДНК ЦМВ в биологических средах (кровь, моча, буккальный эпителий, содержимое цервикального канала).

Изучение кровотока в маточных и пуповинной артериях осуществлялось с помощью аппарата ALOKA SSD 1700 (Япония) с исследованием систоло-диастолического отношения (СДО), пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР). При постановке степени тяжести хронической плацентарной недостаточности использовались функциональные и морфологические критерии [2, 4].

При оценке достоверности различия значений сравниваемых показателей между разными выборками использовали t-критерий Стьюдента. Различия были достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток во второй группе в отличие от первой группы СДО в правой маточной артерии было больше в 1,34 ($p < 0,001$), ПИ – в 1,51 ($p < 0,001$) и ИР – в 1,23 раза ($p < 0,001$) (табл. 1), а в левой маточной артерии СДО было выше в 1,43 ($p < 0,001$), ПИ – в 1,62 ($p < 0,001$) и ИР – в 1,30 раза ($p < 0,001$) (табл. 2). В то же время в артерии пуповины не регистрировались изменения сосудистого сопротивления (СДО, ПИ и ИР) между группами (табл. 3). При сравнении параметров кровотока в правой маточной артерии в третьей и первой группах отмечалось повышение показателя СДО в 1,40 ($p < 0,001$), ПИ – в 1,55 ($p < 0,001$) и ИР – в 1,27 раза ($p < 0,001$) (табл. 1), в левой маточной артерии – СДО в 1,45 ($p < 0,001$), ПИ – в 1,60 ($p < 0,001$) и ИР – в 1,38 раза ($p < 0,001$) (табл. 2) на фоне отсутствия значимых нарушений кровотока (СДО, ПИ, ИР) в пуповинной артерии (табл. 3).

У женщин третьей группы в сопоставлении со второй не выявлялись статистически достоверные изменения показателей сопротивления току крови (СДО, ПИ и ИР) в правой, левой маточной артериях (табл. 1, 2), а также в артерии пуповины (табл. 3).

Таблица 1

Изменение показателей систоло-диастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в правой маточной артерии во втором триместре беременности у женщин исследуемых групп (M±m)

Показатели, отн. ед.	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
СДО	2,04±0,03	2,75±0,07 p ₁ <0,001	2,87±0,07 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	3,41±0,07 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ПИ	0,76±0,02	1,15±0,04 p ₁ <0,001	1,18±0,03 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	1,48±0,07 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ИР	0,51±0,01	0,63±0,01 p ₁ <0,001	0,65±0,01 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	0,70±0,01 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примечание: здесь и далее в таблицах p₁ – уровень значимости различий по сравнению с первой группой; p₂ – то же по сравнению со второй группой; p₃ – то же по сравнению с третьей группой.

Таблица 2

Изменение показателей систоло-диастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в левой маточной артерии во втором триместре беременности у женщин исследуемых групп (M±m)

Показатели, отн. ед.	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
СДО	1,98±0,05	2,84±0,09 p ₁ <0,001	2,88±0,09 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	3,33±0,11 p ₁ <0,001; p ₂ <0,01 p ₃ <0,01
ПИ	0,74±0,03	1,20±0,05 p ₁ <0,001	1,19±0,05 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	1,45±0,05 p ₁ <0,001; p ₂ <0,01 p ₃ <0,001
ИР	0,49±0,01	0,64±0,01 p ₁ <0,001	0,68±0,01 p ₁ <0,001; p ₂ >0,05	0,70±0,01 p ₁ <0,001; p ₂ <0,01 p ₃ <0,01

Таблица 3

Изменение показателей систоло-диастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в артерии пуповины во втором триместре беременности у женщин исследуемых групп (M±m)

Показатели, отн. ед.	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
СДО	3,41±0,06	3,62±0,09 p ₁ >0,05	3,65±0,12 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	4,39±0,13 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ПИ	1,19±0,03	1,23±0,03 p ₁ >0,05	1,24±0,03 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	1,45±0,04 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ИР	0,70±0,01	0,73±0,01 p ₁ >0,05	0,72±0,01 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	0,79±0,01 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

В четвертой группе в сопоставлении с первой в правой маточной артерии наблюдалось повышение сосудистого сопротивления (СДО в 1,67 раза, $p < 0,001$; ПИ – в 1,94 раза, $p < 0,001$; ИР – в 1,37 раза, $p < 0,001$), в левой маточной артерии (СДО в 1,68 раза, $p < 0,001$; ПИ – в 1,95 раза, $p < 0,001$; ИР – в 1,42 раза, $p < 0,001$) и в артерии пуповины (СДО в 1,28 раза, $p < 0,001$; ПИ – в 1,21 раза, $p < 0,001$; ИР – в 1,12 раза, $p < 0,001$).

У пациенток четвертой группы в сравнении с второй группой регистрировалось увеличение сопротивления току крови в правой маточной артерии (СДО в 1,24 раза, $p < 0,001$; ПИ – в 1,28 раза, $p < 0,001$; ИР в 1,11 раза, $p < 0,001$), в левой маточной артерии (СДО в 1,17 раза, $p < 0,01$; ПИ – в 1,20 раза, $p < 0,01$; ИР в 1,09 раза, $p < 0,01$) и в артерии пупочного канатика (СДО в 1,21 раза, $p < 0,001$; ПИ – в 1,17 раза, $p < 0,001$; ИР в 1,08 раза, $p < 0,001$).

При сравнении гемодинамических показателей четвертой и третьей групп отмечались более высокие значения: СДО в правой маточной артерии – в 1,18 раза ($p < 0,001$), ПИ – в 1,25 раза ($p < 0,001$), ИР – в 1,07 раза ($p < 0,001$) (табл. 1); СДО в левой маточной артерии – в 1,15 раза ($p < 0,01$), ПИ – в 1,21 раза ($p < 0,001$), ИР – в 1,02 раза ($p < 0,01$) (табл. 2); СДО в пуповинной артерии – в 1,20 раза ($p < 0,001$), ПИ – в 1,16 раза ($p < 0,001$), ИР – в 1,09 раза ($p < 0,001$) (табл. 3). Вышеуказанные гемодинамические параметры иллюстрируют снижение кровотока не только в сосудах матки, но и пуповины, что иллюстрирует менее благоприятные условия внутриутробного развития плода у беременных с формированием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре гестации [3].

Таким образом, у женщин с обострением БА, сочетающимся с реактивацией ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной формированием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с пациентками бронхолегочной патологией аналогичного генеза, приводящей к развитию в третьем триместре гестации хронической компенсированной плацентарной недостаточности, выявляются более высокие показатели СДО, ПИ и ИР в правой и левой маточной артериях, а также в пуповинной артерии. Это указывает на вазоспастическое влияние возбудителя инфекции [5].

Выводы

1. Во втором триместре гестации у пациенток с БА легкой степени тяжести в стадии обострения обусловленного реактивацией ЦМВИ, приводящей к формированию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, в отличие от женщин группы сравнения на аналогичных сроках беременности, диагностируется более высокое сосудистое сопротивление в правой и левой маточной артериях. Изменение данных показателей отражает преобладающее эндотелиотропное и вазоконстрикторное влияние возбудителя инфекции на стенку кровеносных сосудов матки.

2. При обострении БА средней степени тяжести цитомегаловирусной этиологии, ассоциированном с развитием хронической компенсированной плацентарной недостаточности, в сопоставлении с обострением течения астмы легкой степени тяжести, приводящим к хронической плацентарной дисфункции, не регистрируются достоверные различия кровотока в бассейне маточных артерий и в артерии пуповины. Это отражает однотипный характер вирусного и иммуногормонального контроля компенсированных гемодинамических реакций.

3. У женщин во втором триместре гестации при БА средней степени тяжести в стадии обострения, инициированной реактивацией ЦМВИ, участвующей в формировании хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с пациентками с аналогичной вирусиндуцированной бронхолегочной патологией, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, наблюдается рост сопротивления току крови в маточных и пуповинной артериях. Расстройства гемодинамики указывают на более выраженные вирусиндуцированные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

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. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43–47. EDN: ХСККМЗ. <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>.
2. Стрижаков А.Н., Волошук 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. EDN: MUXGML.
3. Агеева М.И., Митьков В.В., Озерская И.А. К вопросу о повышении надежности доплерометрии в диагностике нарушений плодово-плацентарного кровообращения при исследовании обеих артерий пуповины // Ульт-

развукковая и функциональная диагностика. 2002. №4. С.13–18. URL: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2002_4_13
4. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с. ISBN: 978-5-225-02775-9.

5. Капильный 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. EDN: ULEAIV.

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. [The architectonics of fetal placental veins in second trimester cytomegalovirus infection]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019; 81(4):43–47 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>

2. 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). Available at: <https://www.elibrary.ru/muxgml>

3. Ageyeva M.I., Mit'kov V.V., Ozerskaya I.A. [On the question of dopplerometric reliability rising in diagnostics of the fetus-placental blood circulation failure at the investigation of both umbilicus arteries]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2002; (4):13–18 (in Russian). Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2002_4_13

4. Milovanov A.P. [Pathology of the mother-placenta-fetus system]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN: 978-5-225-02775-9.

5. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya YU.B. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. [The role of bacterial agents in the structure of deterioration of uteroplacental perfusion]. *Ginekologiya* 2015; 17(3):54–59 (in Russian). Available at: <https://www.elibrary.ru/uleaiv>

Информация об авторах:

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

Игорь Николаевич Гориков, д-р 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

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

Анастасия Андреевна Синюк, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: amur.asua@gmail.com

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

Author information:

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

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (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

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

Anastasia A. Sinyuk, MD, PhD (Med.), Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: amur.asua@gmail.com

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

Поступила 23.06.2023
Принята к печати 12.07.2023

Received June 23, 2023
Accepted July 12, 2023

УДК 577.352.2:612.111.1:616-053.31]618.3-06:616.24-002"SARS-CoV-2"

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-129-134

СОСТАВ ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ВИРУСНУЮ ПНЕВМОНИЮ, ВЫЗВАННУЮ SARS-CoV-2 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

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. Цель. Изучить состав фосфолипидов мембран эритроцитов новорожденных детей от матерей, перенесших вирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV-2 в III триместре беременности. **Материалы и методы.** В исследование включены новорожденные дети, которые были рождены от матерей с диагнозом COVID-19 и внебольничной пневмонией вирусной этиологии в III триместре (основная группа). Из общего числа новорожденных (n=67) были сформированы группы детей от матерей со среднетяжелым течением пневмонии (группа 1, n=34), и с тяжелым течением пневмонии (группа 2, n=33). Контрольную группу составили 35 новорожденных детей от практически здоровых матерей. Определяли количественный состав фосфолипидов в мембранах эритроцитов венозной крови пуповины новорожденных методом двухмерной тонкослойной хроматографии по Кирхнеру. **Результаты.** В ходе исследования было установлено статистически достоверное снижение содержания в мембранах эритроцитов фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина в группе 1 на 19 и 20%, соответственно (p<0,001), в группе 2 – на 31 и 29%, соответственно (p<0,001); достоверное увеличение содержания лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола в группе 1 на 43, 8, 15 и 26%, соответственно (p<0,001), в группе 2 – на 67, 14, 23 и 35%, соответственно (p<0,001), по сравнению с их содержанием у новорожденных контрольной группы. **Заключение.** Инфицирование матери SARS-CoV-2 в период беременности сопровождается структурной дезинтеграцией мембран эритроцитов их новорожденных детей, проявляющееся изменением фосфолипидного профиля в пользу увеличения фракций сфинго-, лизо-, инозитол- и сериновых фосфолипидов, что, в конечном счете, может нарушать работу кислородтранспортной системы крови, способствуя развитию гипоксии.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, новорожденные дети, мембраны эритроцитов, фосфолипиды.

COMPOSITION OF PHOSPHOLIPIDS OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH VIRUS PNEUMONIA CAUSED BY SARS-CoV-2 IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

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. Aim. To study the composition of phospholipids in erythrocyte membranes of newborns from mothers who had viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 in the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** The study included newborns who were born to mothers diagnosed with COVID-19 and community-acquired pneumonia of viral

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 of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru@rambler.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Состав фосфолипидов мембран эритроцитов у новорожденных от матерей, перенесших вирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.129–134. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-129-134

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Composition of phospholipids of erythrocyte membranes in newborns from mothers with virus pneumonia caused by SARS-CoV-2 in the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):129–134 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-129-134

etiology in the third trimester (main group). Of the total number of newborns ($n=67$), groups of children were formed from mothers with moderate pneumonia (group 1, $n=34$), and with severe pneumonia (group 2, $n=33$). The control group consisted of 35 newborns from practically healthy mothers. The quantitative composition of phospholipids in the membranes of erythrocytes of venous blood of the umbilical cord of newborns was determined by the method of two-dimensional thin-layer chromatography according to Kirchner. **Results.** The study found a statistically significant decrease in the concentration of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine in erythrocyte membranes in group 1 by 19 and 20%, respectively ($p<0.001$), in group 2 – by 31 and 29%, respectively ($p<0.001$); a significant increase in the concentration of lysophosphatidylcholine, sphingomyelin, phosphatidylserine and phosphatidylinositol in group 1 by 43, 8, 15 and 26%, respectively ($p<0.001$), in group 2 – by 67, 14, 23 and 35%, respectively ($p<0.001$), compared with their concentration in newborns of the control group. **Conclusion.** Infection of the mother with SARS-CoV-2 during pregnancy is accompanied by structural disintegration of the erythrocyte membranes of their newborns, manifested by a change in the phospholipid profile in favor of an increase in the fractions of sphingo-, lyso-, inositol- and serine phospholipids, which, ultimately, can disrupt the work of the oxygen transport system of the blood, contributing to the development of hypoxia.

Keywords: COVID-19, community-acquired pneumonia, newborns, erythrocyte membranes, phospholipids.

В настоящее время установлено, что беременные женщины более восприимчивы к инфекционным заболеваниям, не исключение и COVID-19, особенно в третьем триместре беременности, который является критическим периодом из-за изменений в иммунной системе и, возможно, изменений в физиологии легких, таких как повышенное сопротивление дыханию [1]. В дополнение к обычным последствиям инфекционного заболевания, беременные женщины также подвержены риску неблагоприятных материнских и неонатальных осложнений, к ним относятся задержка внутриутробного развития, преждевременные роды, самопроизвольный аборт и вертикальная передача заболевания от матери к плоду [2]. Обмен фосфолипидов (ФЛ) – одно из звеньев сложной системы метаболических взаимоотношений между организмом матери и плода. С дефицитом у плода ФЛ, составляющих основу клеточных мембран и сурфактанта, связывают развитие синдрома дыхательных расстройств, что является основной причиной асфиксии и смерти новорожденных, гипоксических поражений центральной нервной системы у выживших детей [3]. Анализ литературы показал отсутствие данных по исследованию ФЛ состава мембран эритроцитов новорожденных детей от матерей с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Следовательно, нами была поставлена цель исследования – изучить состав ФЛ мембран эритроцитов новорожденных детей от матерей, перенесших вирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV-2 в III триместре.

Материалы и методы исследования

В исследование включены новорожденные дети, которые были рождены от матерей с диагнозом COVID-19 и внебольничной пневмонией вирусной этиологии в III триместре (основная группа). Из общего числа новорожденных ($n=67$) были сформированы группы детей от матерей со среднетяжелым течением пневмонии (группа 1, $n=34$), и с тяжелым течением пневмонии (группа 2, $n=33$). Контрольную группу составили 35 новорожденных детей от практически здоровых матерей.

Матери всех новорожденных детей были сопоста-

вимы по возрасту и сроку родов: в группе 1 – $29,80\pm 1,34$ года и $38,2\pm 0,36$ недель; в группе 2 – $29,73\pm 0,89$ года и $37,920\pm 0,40$ недель; в контрольной группе – $24,5\pm 0,60$ года и $39,0\pm 0,28$ недель ($p>0,05$, соответственно).

Критерии включения: информированное согласие матери на участие в исследовании, лабораторно подтвержденная COVID-19 инфекция, вызванная SARS-CoV-2, внебольничная пневмония.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения, отсутствие лабораторной верификации SARS-CoV-2.

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 МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Исследование одобрено этическим комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

В каждом случае диагноз был подтвержден согласно современным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики.

У матерей новорожденных детей группы 1 наблюдалось повышение температуры тела до $38,0^{\circ}\text{C}$; ЧДД $>22/\text{мин}$; одышка при физической нагрузке; изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; $\text{SpO}_2 < 95\%$; С реактивный белок сыворотки крови >10 мг/л. У пациенток группы 2 повышение температуры тела наблюдалось выше $38,0^{\circ}\text{C}$; ЧДД $>30/\text{мин}$; $\text{SpO}_2 \leq 93\%$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.; нестабильная гемодинамика (систолическое АД <90 мм рт. ст. или диастолическое АД <60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час); изменения в легких при компьютерной томографии (рентгеногра-

фии), типичные для вирусного поражения.

Наиболее частым осложнением настоящей беременности у женщин были гемодинамические нарушения и плацентарная недостаточность, угроза ее прерывания, в том числе угрожающие преждевременные роды. Пациентки при поступлении в стационар жаловались на кашель и аносмию, общую слабость, заложенность носа или насморк, одышку, головную боль, повышенную температуру тела до 38-39°C.

Определение количественного состава ФЛ в мембране эритроцитов венозной крови пуповины новорожденных проводили в первые часы постнатальной жизни методом двухмерной тонкослойной хроматографии. Результаты представляли в процентах от общей суммы. Липиды экстрагировали по методу Folch [4]. Готовые экстракты разделяли на индивидуальные фракции фосфолипидов на пластинках с тонким слоем силикагеля (Woelm, Германия). Идентификацию индивидуальных фракций фосфолипидов осуществляли по методу Кирхнера [5].

Статистическая обработка данных проводилась с

применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics 18.0 (США). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Данные представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Величину уровня значимости р принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и их обсуждение

Действие патологических факторов в процессе беременности и родов существенно отражается на изучаемых показателях в пуповинной крови новорожденных. Данные лабораторных исследований ФЛ состава мембран эритроцитов крови пуповины новорожденных представлены в таблице.

Таблица

Состав фосфолипидов мембран эритроцитов у новорожденных в исследуемых группах (M±m)

Показатели, в %	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2
Фосфатидилэтаноламин (Pe)	22,41±0,14	18,10±0,27*	15,48±0,20*
Фосфатидилхолин (Pc)	26,10±0,22	20,92±0,38*	18,53±0,35*
Лизофосфатидилхолин (Lpc)	6,70±0,10	9,59±0,21*	11,22±0,39*
Сфингомиелин (Sph)	19,41±0,19	20,91±0,29*	22,07±0,31*
Фосфатидилсерин (Ps)	14,01±0,12	16,17±0,32*	17,30±0,40*
Фосфатидилинозитол (Pi)	11,37±0,11	14,31±0,35*	15,40±0,21*

Примечание: * – p<0,001 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы.

Как известно, основными по составу ФЛ мембран эритроцитов являются Pe, Pc и Sph, однако они обладают малой метаболической активностью. Наряду с этими фракциями Pi, Ps, дифосфатидилглицерин и лизофосфатиды являются метаболически активными, хотя их количество находится в пределах от 7 до 14%.

При сравнении содержания ФЛ фракций в мембранах эритроцитов пуповинной крови новорожденных исследуемых групп было выявлено статистически достоверное снижение уровня Pe и Pc в группе 1 на 19 и 20%, а в группе 2 – на 31 и 29%, соответственно (p<0,001); установлено достоверное увеличение содержания Lpc, Sph, Ps и Pi в группе 1 на 43, 8, 15 и 26%, и в группе 2 – на 67, 14, 23 и 35%, соответственно (p<0,001), соответственно, по сравнению с их содержанием у новорожденных контрольной группы (табл.). Низкий уровень Pe и Pc, возможно, связан с высокой продукцией провоспалительных цитокинов, активацией липаз и фосфолипаз, а также усилением процес-

сов перекисного окисления липидов, что отмечается у новорожденных детей с инфекционной патологией [6, 7].

Накопление Lpc, являющегося гемолизином и детергентом у новорожденных в раннем неонатальном периоде, хотя и свидетельствует об отрицательной направленности ФЛ обмена, повышенном распаде Pc и дестабилизации клеточных мембран, но в то же время является фактором, противодействующим тромбофилии у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию [8].

Отмеченное выше менее выраженное, но достоверное повышение содержания трудноокисляемой фракции ФЛ – Sph у новорожденных может быть отчасти компенсаторным механизмом, предотвращающим дестабилизацию мембран клеток [9].

Изменение содержания Ps и Pi, по-видимому, можно объяснить тем, что они находятся в дыхательных ферментах, участвуют в переносе электронов, в

транспорте катионов металлов, являются активаторами многих ферментативных реакций и, следовательно, связаны с энергетическими обменными процессами, которые при патологическом течении беременности подавлены [10].

Следовательно, метаболические изменения, обнаруженные у новорожденных детей основной группы, свидетельствуют о наличии связи между нарушением обмена ФЛ у новорожденных детей и COVID-ассоциированной пневмонией их матерей.

Исходя из того, что ФЛ являются основными липидными компонентами клеточных мембран и сурфактанта легких новорожденных, играют решающую роль в регуляции целостности легочного эндотелиального барьера [11], придают сурфактанту поверхностно-активные свойства [12], изменение их состава может быть причиной дыхательных расстройств новорожденных, обусловленных незрелостью легких и первичным дефицитом сурфактанта.

Заключение

Таким образом, инфицирование матери SARS-CoV-2 в период беременности сопровождается структурной дезинтеграцией мембран эритроцитов их новорожденных детей, проявляющейся изменением ФЛ профиля в пользу увеличения фракций сфинго-, лизо-, инозитол- и сериновых ФЛ, что, в конечном счете, может нарушать работу кислородтранспортной системы крови, способствуя развитию гипоксии.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Salem D., Katranji F., Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021. Vol.152, Iss.3. P.291–298. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13533>
2. de Medeiros K.S., Sarmiento A.C.A., Costa A.P-F., Macêdo L.T.A., da Silva LAS, de Freitas C.L., Simões A.C.Z., Gonçalves A.K. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022. Vol.156, Iss.3. P.394–405. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14015>
3. Ширковец А.В., Ишпахтин Ю.И., Щербавская Э.А., Свистельник М.Н. Особенности фосфолипидного и ферментативного спектра у женщин при невынашивании // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2012. №2-1(84). С.71–74. EDN: PCJMBZ.
4. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // *J. Biol. Chem.* 1957. Vol. 226, Iss.1. P.497–509. PMID: 13428781.
5. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: пер. с. англ. М.: Мир, 1981. Т.1. 616 с.
6. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в крови пуповины новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // *Успехи современного естествознания.* 2014. №9. С.11–13. EDN: SJLPOR.
7. Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2015. Т.132, №1. С.58–61. EDN: UCNEJV.
8. Мухина Ю.Г., Ильина А.Я., Туркина Т.И., Кириллова Н.И., Дубинкина Е.М., Аландарева А.Г. Характеристика показателей фосфолипидного обмена у новорожденных в зависимости от наличия антифосфолипидных антител // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2011. Т.56, №3. С.25–28. EDN NXTMXT.
9. Фефелова В.В., Лисихина Н.В., Манчук В.Т., Овчаренко Е.С., Колоскова Т.П., Ковалевская О.И. Значимость выявленных изменений содержания сфингомиелина в лимфоцитах пуповинной крови для деятельности центральной нервной системы у недоношенных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. Т.63, №5. С.61–65. EDN MGKQAP. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-61-65>
10. Ширковец А.В., Ишпахтин Ю.И., Матюшкина Л.С. Биологически активные вещества в крови беременных при угрожающих преждевременных родах // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017. Т.17, №4. С.7–10. EDN: ZENBAR. <https://doi.org/10.17116/rosakush20171747-10>
11. Thomas J.M., Sudhadevi T., Basa P., Ha A.W., Natarajan V., Harijith A. The role of sphingolipid signaling in oxidative lung injury and pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.23, Iss.3. Article number: 1254. <https://doi.org/10.3390/ijms23031254>
12. Tlatelpa-Romero B., Cázares-Ordoñez V., Oyarzábal L.F., Vázquez-de-Lara L.G. The role of pulmonary surfactant phospholipids in fibrotic lung diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.24, Iss.1. Article number: 326. <https://doi.org/10.3390/ijms24010326>

REFERENCES

1. Salem D., Katranji F., Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021; 152(3):291–298. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13533>
2. de Medeiros K.S., Sarmiento A.C.A., Costa A.P-F., Macêdo L.T.A., da Silva LAS, de Freitas C.L., Simões A.C.Z., Gonçalves A.K. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022; 156(3): 394–405. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14015>
3. Shirkovets A.V., Ishpakhtin Yu.I., Shcherbavskaya E.A., Svistel'nik M.N. [Peculiarities of phospholipid and enzymatic spectrum in women with miscarriage]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2012; (2-1):71–74 (in Russian).
4. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509. PMID: 13428781.
5. Kirchner J. [Thin-layer chromatography]. Moscow: Mir; 1981 (in Russian).
6. Ishchtina N.A., Dorofiyenko N.N. [Intensity of lipid peroxidation and antioxidant system cord blood of newborns from mothers with cytomegalovirus infection]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2014; (9):11–13 (in Russian).
7. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. [Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2015; 132(1):58–61 (in Russian).
8. Mukhina Yu.G., Il'ina A.Ya., Turkina T.I., Kirillova N.I., Dubinkina E.M., Alandareva A.G. [Phospholipid metabolic characteristics in neonatal infants in relation to the presence of antiphospholipid antibodies]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2011; 56(3):25–28 (in Russian).
9. Fefelova V.V., Lisihina N.V., Manchuk V.T., Ovcharenko E.S., Koloskova T.P., Kovalevskaya O.I. [Significance of the sphingomyelin changes in cord blood lymphocytes for the activity of central nervous system in preterm newborns]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2018; 63(5):61–65 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-61-65>
10. Shirkovets A.V., Ishpakhtin Yu.I., Matyushkina L.S. [Biologically active substances in the blood of pregnant women with threatened preterm labor]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2017; 17(4):7–10 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20171747-10>
11. Thomas J.M., Sudhadevi T., Basa P., Ha A.W., Natarajan V., Harijith A. The role of sphingolipid signaling in oxidative lung injury and pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(3):1254. <https://doi.org/10.3390/ijms23031254>
12. Tlatelpa-Romero B., Cázares-Ordoñez V., Oyarzábal L.F., Vázquez-de-Lara L.G. The role of pulmonary surfactant phospholipids in fibrotic lung diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 24(1):326. <https://doi.org/10.3390/ijms24010326>

Информация об авторах:

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

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

Author information:

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

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

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: [nn@mail.ru](mailto:dorofienko-<a href=)

*Поступила 07.06.2023
Принята к печати 28.06.2023*

*Received June 07, 2023
Accepted June 28, 2023*

УДК 616.36-006.6:616.232]616-071/-76

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-135-145

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО НЕЙРОЭНДОКРИННОГО
РАКА ЗОНЫ БИФУРКАЦИИ ТРАХЕИ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТНЫЙ МОЗГ,
ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЁНКУ**

**В.В.Войцеховский¹, А.А.Григоренко^{1,2}, Т.В.Есенина³, С.Н.Рощин², Е.А.Филатова³, Н.А.Федорова³,
Т.А.Асташева³, М.И.Соловьева³, Н.В.Тубольцева³**

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация клинического случая пациента с мелкоклеточным нейроэндокринным раком зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень, селезёнку. **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы, посвященный диагностике нейроэндокринных опухолей легких и бронхов, и клиническое наблюдение мелкоклеточного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень и селезёнку из личной практики авторов. **Результаты.** В клинической картине у данного пациента преобладали «гематологические» проявления: тяжелые тромбоцитопения и геморрагический синдром, анемия, из-за чего вначале проводилась дифференциальная диагностика с системным заболеванием крови. Характерного для метастатического поражения болевого синдрома в костях не было. В постановке диагноза помогли гистологическое исследование биоптата опухоли бронха и трепанобиоптата костного мозга с иммуногистохимическим исследованием (ИГХ), где в обоих случаях при ИГХ были выявлены опухолевые клетки с одинаковым фенотипом. **Заключение.** Метастазирование опухолей в костный мозг может протекать без характерных оссалгий и проявляться только гематологическими синдромами (изменениями в анализах крови). В диагностике помогает цитологическое и гистологическое исследования с выполнением ИГХ, исследования костного мозга.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, бронхи, бифуркация трахеи, метастазы, костный мозг, печень, селезенка, биопсия, иммуногистохимическое исследование.

**CLINICAL OBSERVATION OF SMALL CELL NEUROENDOCRINE CANCER OF THE
TRACHEAL BIFURCATION ZONE, WITH METASTASIS TO THE BONE MARROW,
LIVER, SPLEEN**

**V.V.Voitsekhovskiy¹, A.A.Grigorenko^{1,2}, T.V.Esenina³, S.N.Roshchin², E.A.Filatova³, N.A.Fedorova³,
T.A.Astasheva³, M.I.Solovieva³, N.V.Tuboltseva³**

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

²Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Есенина Т.В., Рощин С.В., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Асташева Т.А., Соловьева М.И., Тубольцева Н.В. Клиническое наблюдение мелкоклеточного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи с метастазами в костный мозг, печень, селезёнку // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.135–145. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-135-145

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A., Esenina T.V., Roshchin S.V., Filatova E.A., Fedorova N.A., Astasheva T.A., Solovieva M.I., Tuboltseva N.V. Clinical observation of small cell neuroendocrine cancer of the tracheal bifurcation zone, with metastasis to the bone marrow, liver, spleen. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):135–145 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-135-145

SUMMARY. Aim. Demonstration of a clinical case of a patient with small cell neuroendocrine cancer of the tracheal bifurcation zone, with metastases to the bone marrow, liver, spleen. **Materials and methods.** A brief review of the literature on the diagnosis of neuroendocrine tumors of the lungs and bronchi is presented, and a clinical observation of small cell neuroendocrine cancer of the tracheal bifurcation zone with metastases to the bone marrow, liver and spleen from the personal practice of the authors is presented. **Results.** The clinical picture of this patient was dominated by “hematological” manifestations: severe thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome, anemia, due to which differential diagnosis with a systemic blood disease was initially carried out. There was no pain syndrome in the bones characteristic of metastatic lesions. Histological examination of the bronchial tumor biopsy and bone marrow trephine biopsy with immunohistochemical examination (IHC) helped in making the diagnosis. In both cases, IHC revealed tumor cells with the same phenotype. **Conclusion.** Metastasis of tumors to the bone marrow can proceed without characteristic ossalgia and manifest itself only in hematological syndromes (changes in blood tests). Cytological and histological examination of the bone marrow, with IHC, helps in the diagnosis.

Keywords: neuroendocrine cancer, bronchi, tracheal bifurcation, metastases, bone marrow, liver, spleen, biopsy, immunohistochemical study.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами [1]. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что, в свою очередь, может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО обычно локализуются в пищеварительной и дыхательной системах, но могут выявляться и в других органах имеющих нейроэндокринные клетки [1]. Заболеваемость составляет 5,2 случая на 100 тыс. населения, однако отмечено, что при аутопсии НЭО обнаруживаются в 8-9 случаях на 100 тыс. населения, что говорит о недостаточном уровне прижизненной диагностики [2]. НЭО регистрируются у мужчин чаще, чем у женщин [1].

С учетом особенностей эмбриогенеза различают три группы НЭО: происходящие из верхнего отдела первичной эмбриональной кишки, дающего начало легким, бронхам, пищеводу, желудку и верхней части двенадцатиперстной кишки; происходящие из среднего отдела первичной эмбриональной кишки, являющегося предшественником нижней части двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и верхних отделов толстого кишечника, включая аппендикс, слепую, подвздошную и восходящую ободочную кишку; и происходящие из нижнего отдела первичной эмбриональной кишки, дающего начало нижним отделам толстой и прямой кишке [1].

НЭО пищеварительной системы, подразделяются на эндокринные карциномы и другие новообразования: инсулиномы, випомы, глюкагономы, соматостатиномы, гастриномы. Эндокринные карциномы чаще всего локализуются в тонкой кишке и аппендиксе, другие опухоли – в поджелудочной железе [1].

НЭО бронхов и легких составляют 20-25% онкопатологии системы органов дыхания и 27% от общего количества НЭО [3]. В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют четыре категории неоплазий дыхательной системы [4]: 1) типичный карциноид (низкой степени злокачественности), характеризующийся

торпидным течением с образованием локализованных опухолевых узлов; 2) атипичный карциноид (промежуточной степени злокачественности) – инфильтративная опухоль с наличием 1-2 митозов на поле зрения (при сильном увеличении), плеоморфизмом и гиперхромным состоянием ядер, дезорганизацией архитектоники ткани опухоли с появлением очагов некроза; 3) крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, которую бывает сложно отличить от атипичного карциноида, характеризуется большим митотическим индексом (>10/10 HPF) и более распространенными некрозами; 4) мелкоклеточный рак легкого – самая низкодифференцированная НЭО легких, называемая также классической овсяноклеточной карциномой, характеризуется очень высоким митотическим индексом (>80/10 HPF) с обширными зонами некроза [5–7].

Распространенность мелкоклеточного рака легкого составляет примерно 9,8% всех опухолей легких, 20-25% всех бронхогенных опухолей легких и встречается с частотой 8,5 на 100 тыс. [8]. Основными прогностическими критериями, с помощью которых различают типы НЭО легкого, являются показатели митотической активности (до 2 митозов; от 2 до 10; от 10 до 70; более 70 митозов/10ППЗ) и наличие участков некроза (отсутствие некроза, небольшие и обширные участки некроза) [7].

Чаще бронхолегочный карциноид встречается в молодом возрасте, АКТГ (адренокортикотропный гормон)-продуцирующие опухоли этой локализации возникают в более раннем возрасте, чем карциноиды другой локализации [9]. Только 1% бронхиальных карциноидов и 1,6-4,5% случаев мелкоклеточного рака легкого являются функционирующими и приводят к формированию синдрома Кушинга, выявление бронхопальмональной карциноидной опухоли как причины синдрома Кушинга происходит в 1-10% случаев [10]. Наиболее распространенные симптомы – артериальная гипертензия, астения и гипокалиемия [11]. Манифестация симптомов со стороны респираторной системы встречается крайне редко. АКТГ-секретирующие легочные карциноиды более агрессивны, чем гормонально-неактивные НЭО, чаще отмечается их

метастазирование (32-46%) и высокая частота рецидива на отдаленных этапах хирургического лечения (17-43%), при этом длительность периода между оперативным вмешательством и рецидивом составляет 6,5 лет [12].

Бронхогенный карциноид чаще имеет длительное бессимптомное течение (в среднем от момента манифестации до выполнения оперативного вмешательства проходит 23,6-31 мес.), поэтому к моменту появления клинических симптомов легочного заболевания развивается классический синдром Кушинга [13]. В большинстве же случаев у пациентов с бронхогенным карциноидом отсутствуют симптомы со стороны респираторной системы и другие признаки, облегчающие диагностику опухоли на ранних этапах [13].

Компьютерная томография (КТ) является наиболее значимым методом диагностики НЭО с локализацией в грудной клетке. КТ-сканирование всего тела выявляет локализацию эктопической АКТГ-продуцирующей опухоли в 81-87,5% случаев [14]. При этом сочетание КТ и МРТ повышает эффективность исследования до 91,8% [14]. КТ позволяет визуализировать периферические и центральные типичные карциноиды, которые могут располагаться внутрипросветно, вне просвета или, что встречается чаще, иметь смешанную локализацию (феномен «айсберга») [15]. Сцинтиграфия с ¹¹¹In-октреотидом помогает в идентификации источника АКТГ-эктопического синдрома у большинства пациентов с НЭО, включая бронхиальный карциноид (80% бронхолегочных карциноидов имеет рецепторы к соматостатину), так как при использовании этой методики могут быть обнаружены новообразования бронхов диаметром менее 1 см [16]. Исследования показали, что позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием ¹⁸F дает менее достоверные результаты и является менее чувствительным методом в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей, чем КТ и МРТ, что объясняется низкой метаболической активностью этого вида новообразований; в то же время отмечено, что ПЭТ с использованием ¹¹C и ⁶⁸Ga имеет свои преимущества в диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей эктопической локализации [17].

Бронхоскопия – важный диагностический метод, дающий возможность выполнения биопсийной гистологической диагностики, но ее применение ограничено особенностями бронхиальных карциноидов. Прежде всего, это связано с активной васкуляризацией бронхогенных карциноидов, что является причиной большого числа кровотечений при выполнении бронхоскопической биопсии, а в редких случаях даже требует экстренной торакотомии [17].

Основной метод диагностики НЭО органов дыхания – гистологический с проведением иммуногистохимии. Для подтверждения эпителиальной природы опухоли используют иммуногистохимическое окрашивание на цитokerатины. Большинство НЭО демонстри-

руют положительную реакцию при окрашивании антителами к панцитокератину (клон AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2). Для низкодифференцированных опухолей, особенно мелкоклеточного рака, типичным является слабое точечное окрашивание на цитокератины, которое отличается от сильной диффузной реакции, характеризующей высокодифференцированные опухоли. Бронхопульмональные и тимические НЭО могут быть позитивны к CD56, NSE, PGP9.5, CD57, а также гликопротеинам и пептидным гормонам, таким как хорионический гонадотропин (α и β субъединицы), соматостатин, холецистокинин, кальцитонин, серотонин, адренкортикотропный, меланинстимулирующий, антидиуретический и другие гормоны [3, 5]. В настоящее время используется определение индекса Ki-67 как дополнительного показателя градации НЭО легкого. Иммуногистохимическое определение индекса Ki-67 рекомендовано для разграничения категории карциноидных опухолей, в которой он, как правило, составляет <20%, и НЭО высокой степени злокачественности, где данный показатель обычно >50% положительно окрашенных ядер опухолевых клеток [3, 5]. При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без выявленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных иммуногистохимических маркера: CDX2 и TTF1 (Thyroid Transcription Factor-1) [18]. С помощью данных белков можно различить наиболее частые первоисточники метастатических опухолей, а именно – желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа или легкое. Органную принадлежность НЭО легкого может подтвердить экспрессия TTF-1 [19]. Исключение составляет мелкоклеточный рак легкого, так как достоверно продемонстрировано, что экспрессия TTF-1 наблюдается в мелкоклеточном раке не только легкого, но и других локализаций – предстательной железы, мочевого пузыря, шейки матки и желудочно-кишечного тракта (с частотой от 44 до 80%) [20].

Основной метод лечения – хирургический. Хирургическое лечение бронхолегочного карциноида основано на трех основных принципах: 1) полное удаление опухоли в пределах здоровых тканей; 2) максимальное сохранение невовлеченной паренхимы легкого; 3) выполнение ипсилатеральной медиастинальной лимфаденэктомии [6].

Метастазирование НЭО возможно во все органы и системы в т.ч. в костный мозг и селезенку. Метастазирование в кости осуществляется гематогенным путем: при попадании в костную ткань опухолевых клеток происходит их колонизация при участии факторов костной микросреды с образованием опухолевых очагов [21]. Метастазы наиболее часто поражают осевой скелет (позвоночник, кости таза) [21]. Наиболее характерной жалобой пациентов с поражением скелета является сильная боль. Однако у части онкологических пациентов поражение костей может протекать бес-

симптомно. [21]. Выделяют 3 типа метастазов в костной ткани: остеолитические (характеризующиеся деструкцией нормальной костной ткани и наибольшей частотой патологических переломов), остеобластические (склеротические метастазы, характеризующиеся патологическим остеогенезом, при котором плотность образующейся новой костной ткани выше нормальных значений), и смешанные (характеризующиеся одновременно наличием участков разряжения костной ткани и очагов остеосклероза) [21]. По данным I.J.Diel, E.F.Soltauер [22] костные метастазы наиболее часто проявляются следующими симптомами: боль (50-90%), патологические переломы (10-40%), компрессия спинного мозга (<10%), гиперкальциемия (10-20%) и канцеромиеломатоз (<10%).

Механизмы взаимосвязи между метастатическим поражением костного мозга и костной системы окончательно не определены. Считается, что клетка, попавшая в капилляры костного мозга, может легко мигрировать в костную ткань в связи с отсутствием базальной мембраны в этих капиллярах [23]. Различают макрометастазы, которые имеют манифестирующую клинику и выявляются с помощью обычной микроскопии, и микрометастазы, которые протекают бессимптомно и диагностируются с помощью методов иммуногистохимии или цитохимии [23]. Метастазы в костный мозг встречаются при опухолях различных локализаций, однако наиболее характерны для рака предстательной железы, молочной железы, легкого, нейробластомы [23]. Так, при раке молочной железы они выявляются практически в 50% случаев, при нейробластоме у детей в 50-67% случаев, при мелкоклеточном раке легкого в 17-45% случаев, при раке толстой кишки в 4-8% случаев [23].

При метастатическом поражении костного мозга в клинической картине могут преобладать «гематологические» проявления: анемический, геморрагический, «апластический» синдромы, оссалгии, которые имитируют системные заболевания крови (апластическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, миелофиброз). Лейкемоидные реакции на рак бывают двух типов: нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз, реже эритроцитоз, умеренное омоложение состава лейкоцитов или миелемия – выход в кровь большого количества эритрокариоцитов разной степени зрелости как следствие милиарных метастазов рака в костный мозг. Кроме того, могут встречаться панцитопения, изолированная тромбоцитопения, анемия с нормоцитозом. При метастазах рака в костный мозг в зависимости от степени вытеснения нормального кроветворения число лейкоцитов может колебаться от лейкопении до небольшого лейкоцитоза, но в крови, как правило, обнаруживаются метамиелоциты и миелоциты; число тромбоцитов уменьшено, вплоть до тяжелой тромбоцитопении и геморрагического синдрома; обычно имеется и анемия. Нормоцитоз и ретикулоцитоз в

периферической крови – характерные гематологические признаки метастазов солидной опухоли в костном мозге [24].

Метастатическое поражение селезенки, в отличие от других органов встречается крайне редко – примерно у 2–9% пациентов [25]. Наиболее часто в селезенке выявляются метастазы рака молочной железы, легких, яичников, желудка, предстательной железы и меланомы кожи [26].

В качестве примера приводим клиническое наблюдение низкодифференцированного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень и селезенку из личной практики авторов.

Пациент Г., 1986 г. р. С начала ноября 2022 г. появились боли в грудной клетке, выраженная одышка. В ноябре 2022 г. проходил лечение в ЦРБ по поводу коронавирусной инфекции (лабораторно не подтверждена). После выписки слабость, одышка, боли в грудной клетке сохранялись, появился геморрагический синдром на коже. Направлен на консультацию в областную поликлинику. В поезде началось носовое кровотечение. На железнодорожный вокзал была вызвана машина скорой помощи, доставлен в приемно-диагностическое отделение (ПДО) Амурской областной клинической больницы (АОКБ) 14.12.2022 г.

В ПДО АОКБ был осмотрен терапевтом. Состояние тяжелое. На коже выраженный геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов различной величины и сроков давности. Геморрагический синдром в ротовой полости. В легких дыхание ослабленно в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Печень – пальпаторно нижний край плотный, пальпируется на 5 см ниже реберного края. Селезенка пальпаторно не определяется.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 100 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты – 30%, тромбоциты – 7×10^9 /л, лейкоциты – 12×10^9 /л, миелоциты – 1%, юные – 2%, палочкоядерные – 11%, сегментоядерные – 60%, моноциты – 5%, лимфоциты – 20%, базофилы – 1%, СОЭ – 43 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСАТ – 67 ед/л, АЛАТ – 71 ед/л, Общий белок – 73 г/л, креатинин 100 мкм/л, глюкоза – 5 ммоль/л, билирубин – 33,7-17,7-16 мкм/л.

Клинический анализ мочи – без патологии.

КТ органов грудной полости: центральное образование корня левого легкого, левосторонняя параканкротическая пневмония. По УЗИ диагностированы увеличение печени (правая доля 165 мм, левая доля с хвостатой долей – 110 мм) и селезенки (136×72 мм).

Выполнена стерильная пункция: клетки злокачественного новообразования, бластная метаплазия? метастазы в костный мозг? (рис. 1).

Госпитализирован в гематологическое отделение АОКБ. Проводился дифференциальный диагноз между метастатическим поражением костного мозга и острым лейкозом. Болевого синдрома в костях,

ограничения в движениях, характерных для метастатического поражения костей не было.

Фибробронхоскопия: двусторонний атрофический эндобронхит ИВ 2. Сдавление сегментарных бронхов нижней доли левого легкого. Взят материал патологического образования в области бифуркации трахеи на гистологическое и цитологическое исследование. **Цитология (мазок-отпечаток):** на фоне пролиферирующего цилиндрического эпителия обнаружены клетки неэпителиального злокачественного новообразования; крупноклеточная лимфома? Гистологическое исследование биоптата: в надслизистой основе гнездовые скопления атипичных мелких полиморфных клеток; для исключения низкодифференцированной (мелкоклеточной) карциномы необходимо иммуногистохимическое исследование.

Выполнена трепанобиопсия подвздошной кости с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. При гистологическом исследовании трепанобиоптата подвздошной кости межбалочные пространства диффузно инфильтрированы мелкими клетками. Элементы костного мозга не определяются (рис. 2). Клетки инфильтрата с гиперхромными ядрами округлой или овальной формы, с пылевидным хроматином, слабо выраженной цитоплазмой (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках отмечается экспрессия CD56 (рис. 4), TTF1 (рис. 5), CK7 перинуклеарное точечное окрашивание (рис. 6), негативная реакция к Synaptophysin (рис. 7); пролиферативная активность по Ki67=60% (рис. 8). Заключение: морфологическая картина и результаты иммуногистохимического исследования соответствуют метастазу мелкоклеточного нейроэндокринного рака с поражением костного мозга.

Гистологическое исследование биоптата бифуркации трахеи с иммуногистохимическим исследованием. При гистологическом исследовании в биоптате неравномерная диффузная инфильтрация мелкими клетками с «оголенными» гиперхромными слегка вытянутыми ядрами (рис. 9). Цитоплазма скудная. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют TTF1 (рис. 10), CK7 на единичных клетках точечное перинуклеарное окрашивание (рис. 11) и негативная реакция к Synaptophysin (рис. 12). Заключение: Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют мелкоклеточному нейроэндокринному раку G3 лёгкого.

При КТ органов брюшной полости диагностированы метастазы в печень.

Выставлен диагноз: Центральный мелкоклеточный нейроэндокринный рак зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг и печень. Тяжелая тромбоцитопения. Выраженный геморрагический синдром. Лейкемоидная реакция миелоидного (нейтрофильного) типа.

Проводилась симптоматическая терапия, в т.ч. в связи с тяжелой тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом вводился тромбоконцентрат. Заболевание прогрессивно ухудшалось. Прогрессировал геморрагический синдром. Присоединилась двусторонняя полисегментарная пневмония и печеночная недостаточность.

Клинический анализ крови от 27.01.2023: гемоглобин 78 г/л, эритроциты – $2,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $14 \times 10^9/л$, тромбоциты – $32 \times 10^9/л$ (на фоне трансфузий тромбоконцентрата), миелоциты – 4%, палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 64%, моноциты – 14%, лимфоциты – 11%.

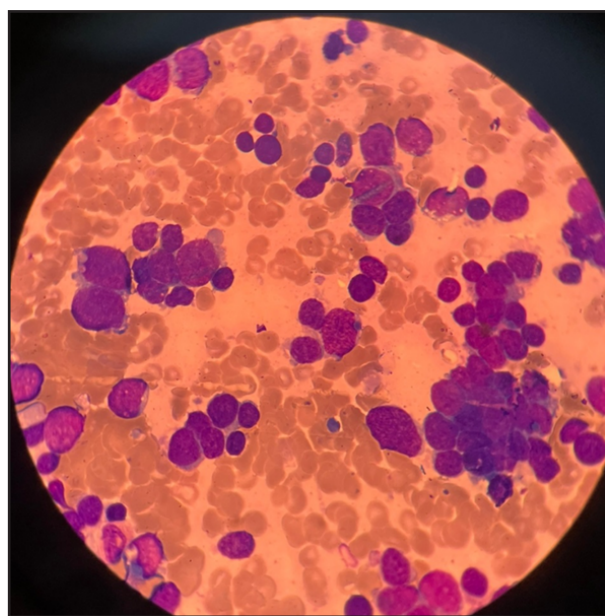
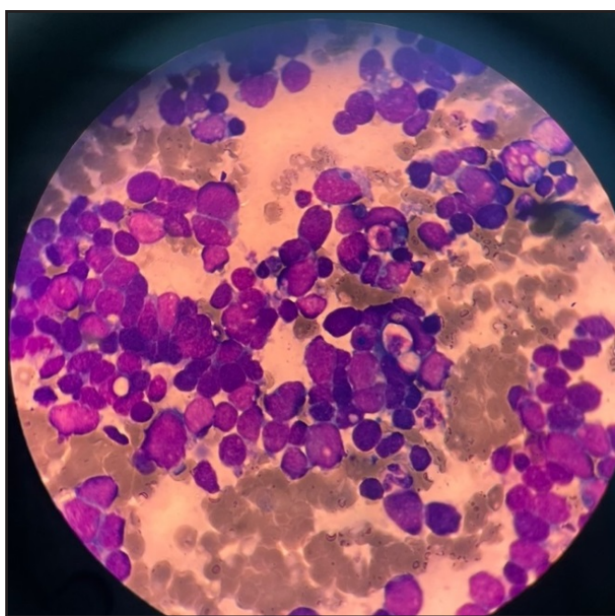


Рис. 1. Костный мозг. Метастазы мелкоклеточного нейроэндокринного рака бифуркации трахеи.

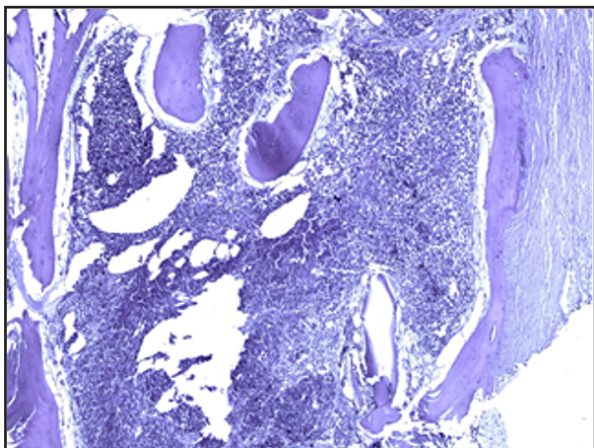


Рис. 2. Пациент Г. В биоптате подвздошной кости костный мозг диффузно замещен мелкими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×100.

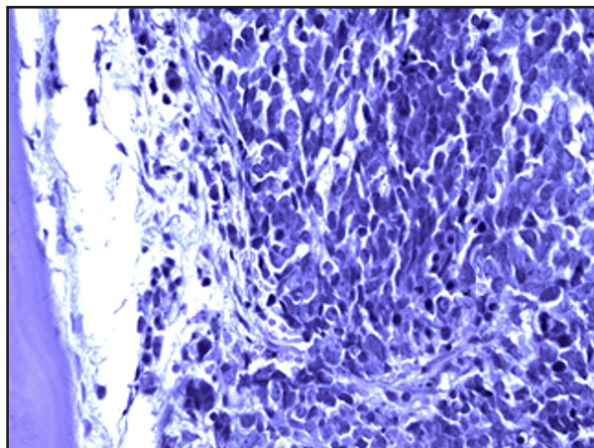


Рис. 3. Пациент Г. Инfiltrат в костном мозге представлен мелкими клетками с гиперхромными ядрами округлой или овальной формы, с пылевидным хроматином, слабо выраженной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200.

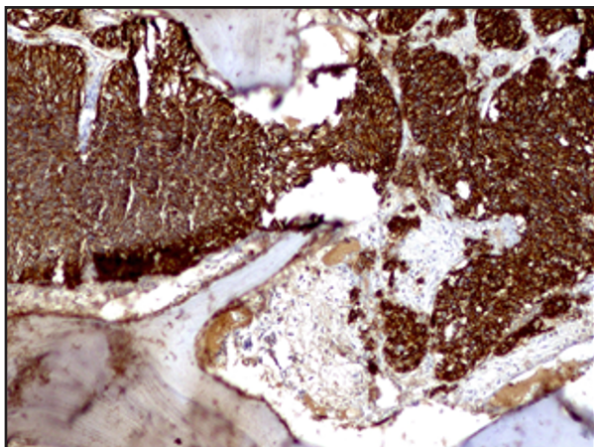


Рис. 4. Пациент Г. Костный мозг. Мембранная и цитоплазматическая реакция CD56 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.×100.

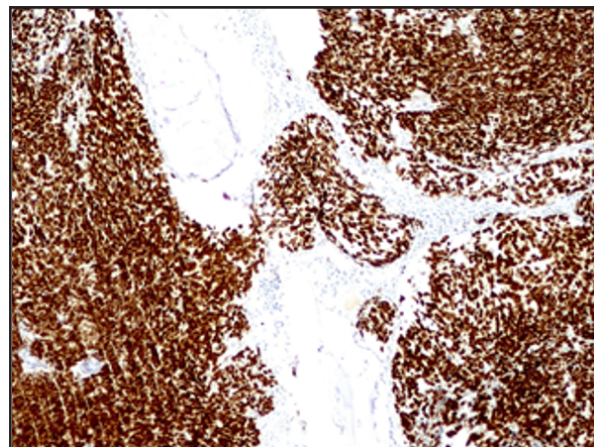


Рис. 5. Пациент Г. Костный мозг. Положительная ядерная реакция TTF1 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.×100.

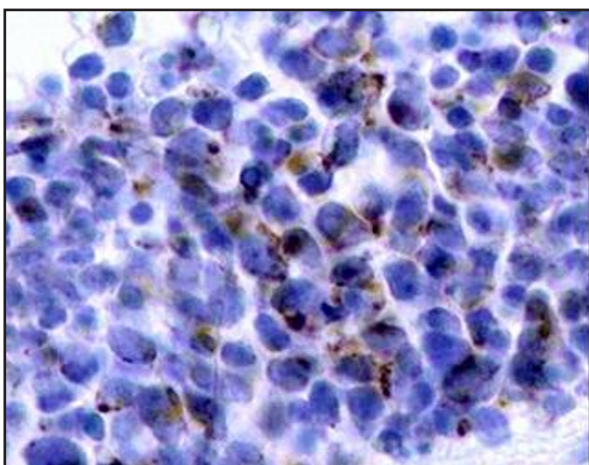


Рис. 6. Пациент Г. Костный мозг. Опухолевые клетки позитивны к СК7. Перинуклеарное точечное окрашивание. Иммуногистохимический метод. Ув.×400.

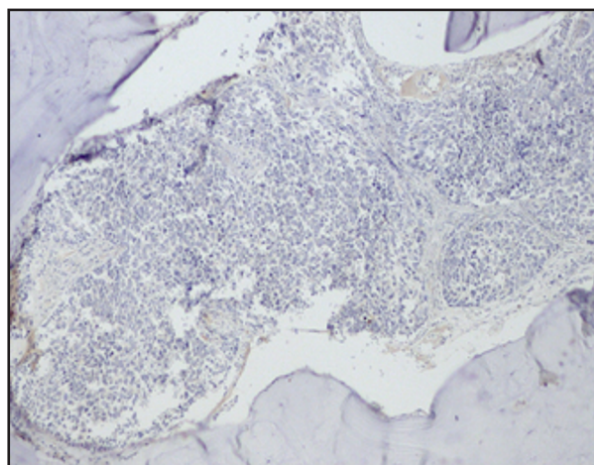


Рис. 7. Пациент Г. Костный мозг. Опухолевые клетки негативны к Synaptophysin. Иммуногистохимический метод. Ув.×100.

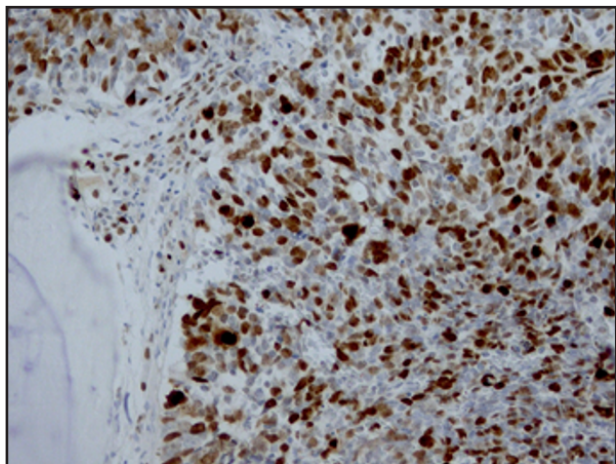


Рис. 8. Пациент Г. Костный мозг. Проллиферативная активность опухолевых клеток по Ki67=60%. Иммуногистохимический метод. Ув.×200.

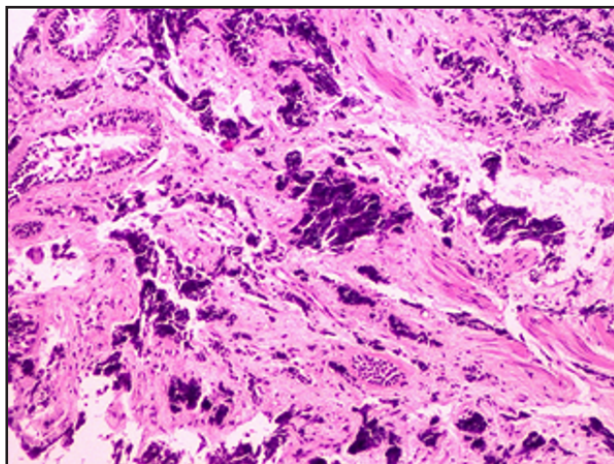


Рис. 9. Пациент Г. Мелкоклеточный рак. В биоптате бифуркации трахеи стенка инфильтрирована мелкими гиперхромными клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×100.

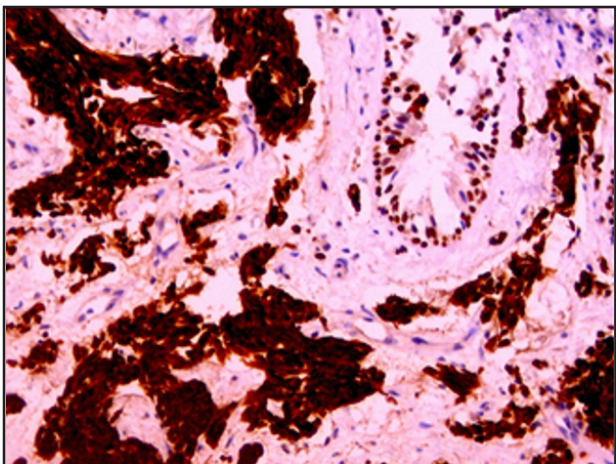


Рис. 10. Пациент Г. Мелкоклеточный рак бифуркации трахеи. Позитивная ядерная реакция TTF1 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.×200.

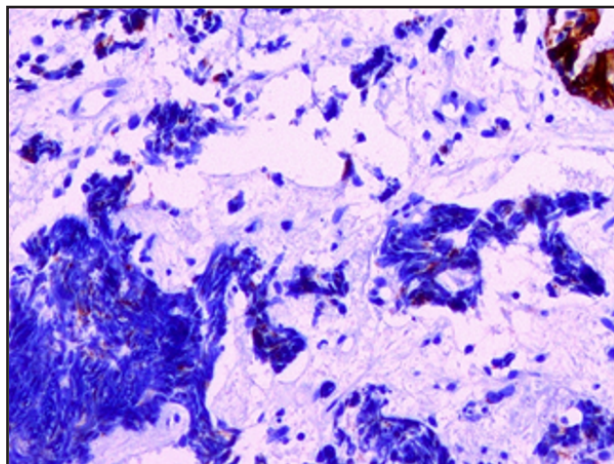


Рис. 11. Пациент Г. Мелкоклеточный рак бифуркации трахеи. Единичные опухолевые клетки позитивны к CK7. Перинуклеарное точечное окрашивание. Иммуногистохимический метод. Ув.×200.

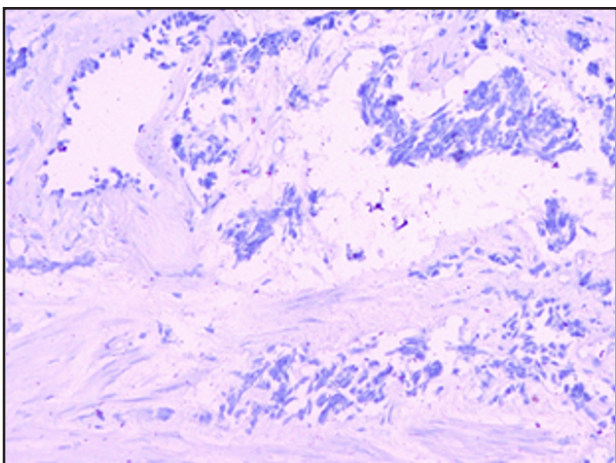


Рис. 12. Пациент Г. Мелкоклеточный рак бифуркации трахеи. Опухолевые клетки негативны к Synaptophysin. Иммуногистохимический метод. Ув.×100.

Биохимический анализ крови от 27.01.2023: АСАТ – 166 ед/л, АЛАТ – 115 ед/л, общий белок – 61 г/л, креатинин – 91 мкм/л, билирубин – 134-87-47, ЛДГ – 1869 Ед/л.

30.01.2023 г. констатирован летальный исход при явлениях полиорганной неостаточности и кровоизлияния в мозг.

При патологоанатомическом исследовании был выявлен мелкоклеточный нейроэндокринный рак зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень, селезенку; выраженный геморрагический синдром, кровоизлияния во все внутренние органы, в том числе и головной мозг.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение мелкоклеточного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень и селезенку интересно тем, что в клинической картине преобладали «гематологические» проявления: тяжелые тромбоцитопения и геморрагический синдром, анемия,

из-за чего вначале проводилась дифференциальная диагностика с системным заболеванием крови. Характерного для метастатического поражения болевого синдрома в костях не было. В постановке диагноза помогли гистологическое исследование биоптата бронха и трепанобиоптата костного мозга с иммуногистохимическим исследованием. В обоих биоптатах при иммуногистохимическом исследовании были выявлены опухолевые клетки с одинаковым фенотипом.

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. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли. М., 2020. 82 с. URL: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-neiroendokrinnye-opukholi-utv-minzdravom-rossii_1/
2. Yao J.C., Hassan M., Phan A. Dagohey C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. 2008. Vol.26, Iss.18. P.3063–3072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
3. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики // Успехи молекулярной онкологии. 2017. Т.4, №2. С.46–58. EDN: YTXOUJ. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58>
4. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso, M. Garcia-Yuste, Lim E., Oberg C., Pelosi G., Perrin A., Rossi R.E., Travis W.D. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids // Ann. Oncol. 2015. Vol.26, Iss.8.P.1604–1620. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv041>
5. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли бронхопальмональной системы и тимуса: морфологические аспекты диагностики // Альманах клинической медицины. 2015. №41. С.89–96. EDN: UMQBVB.
6. Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы // Практическая онкология. 2005. Т.6, №4. С.220–226. EDN: PTDDLN.
7. Делекторская В.В., Павловская А.И. Морфологическая характеристика основных типов нейроэндокринных опухолей // Вестник Московского онкологического общества. 2010. №10. С.3–6. EDN: MUXLBH.
8. Morgan L.C., Grayson D., Peters H.E., Clarke C.W., Peters M.J. Lung cancer in New South Wales: current trends and the influence of age and sex // Med. J. Aust. 2000. Vol.172, Iss.12. P.578–582. <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2000.TB124122.x>
9. Loli P., Vignati F., Grossrubatscher E., Dalino, Possa M., Zurleni F., Lomuschio G., Rossetti O, Ravini M., Vanzulli A., Bucketta S, Galli S., Valente D. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.88, Iss.3. P.1029–1035. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011813>
10. Pass H.I., Doppman J.L., Nieman L., Stovrov M., Vetto J, Norton J.A., Travis W., Chrousos G., Oldfield E.H., Cutler G.B. Management of ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids // Ann. Thorac. Surg. 1990. Vol.50. P.52–57. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90085-K](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90085-K)
11. Shrager J.B., Wright C.D., Wain J.C., Torchiana D.F., Grillo H.K., Mathisen D.J. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing’s syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997. Vol.114, Iss.3. P.367–375. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70182-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70182-X)
12. Aghajanzadeh M., Alavy A., Hoda S., Mohammadi F. Carcinoid tumor of lung with Cushing's syndrome // Arch. Iran Med. 2007. Vol.10, Iss.1. P.94–96. PMID: 17198462.

13. Deb S.J., Nichols F.C., Allen M.S., Deschamps C., Cassivry S.D., Pairolero P.S. Pulmonary carcinoid tumors with Cushing's syndrome: an aggressive variant or not? // *Ann. Thoracic. Surg.* 2005. Vol.79, Iss.4. P.1132–1136. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.07.021>
14. Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol.90, Iss.8. P.4955–4962. <https://doi.org/10.1210/JC.2004-2527>
15. Jeung M.Y., Gasser B., Gangi A., Charnot D., Ducroc X., Kessler R., Kua E., Roy C. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings // *RadioGraphics.* 2002. Vol.22, Iss.2. P.351–365. <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.2.g02mr01351>
16. Granberg D., Sundin A., Janson E.T., Oberg K., Skogseid B., Westlin J.E. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2003. Vol.59, Iss.6. P.793–799. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.2003.01931.x>
17. Пикунев М.Ю., Добрева Е.А., Кузнецов Н.С., Латкина Н.В. Нейроэндокринные АКТГ-продуцирующие опухоли легких // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014. Т.2, №2. С.54–58. EDN: SDLMPZ.
18. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. Vol.123, Iss.3. P.394–404. <https://doi.org/10.1309/UKN6-PVRK-XHG4-22DA>
19. Kaufmann O., Dietel M. Expression of thyroidtranscription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites // *Histopathology.* 2000. Vol.36, Iss.5. P.415–420. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2000.00890.x>
20. Van Boxem T.J., Golding R.P., Postmus J.E., Suteja T.G. High-resolution CT in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumors treated with bronchoscopic therapy // *Chest.* 2000. Vol.117, Iss.1. P.125–128. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.125>
21. Клинические рекомендации. Метастатическое поражение костей при злокачественных новообразованиях. М., 2023. 42 с. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/06/metastaticheskoe-porazhenie-kostej-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf>
22. Diel I.J., Solomayer E.F. Bisphosphonates in the anti-osteolytic therapy of metastatic breast cancer // *Zentralbl. Gynakol.* 1996. Vol.118, Iss.10. P. 582–586. PMID: 8999719.
23. Берензон Д.П., Колосков А.В., Тарасов В.А. Поражение костного мозга при солидных опухолях // *Гематология и трансфузиология.* 2000. №5. С.35–38.
24. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. Благовещенск: Зея, 2013. 231 с. ISBN: 5-80440-059-2.
25. Karlo C.A., Stolzmann P., Do R.K., Alkadhi H. Computed tomography of the spleen: how to interpret the hypodense lesion // *Insights Imaging.* 2013. Vol.4. P.65–76. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0202-z>
26. Rabushka L.S., Kawashima A., Fishman E.K. Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination // *RadioGraphics.* 1994. Vol.14, Iss.2. P.307–332. <https://doi.org/10.1148/radiographics.14.2.8190956>

REFERENCES

1. [Neuroendocrine tumors Clinical guidelines]. Moscow; 2020 (in Russian). Available at: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-neiroendokrinnye-opukholi-utv-minzdravom-rossii_1/
2. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(18):3063–3072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
3. Delektorskaya V.V. [Neuroendocrine tumors of the lung: the current classification and pathology diagnosis algorithm]. *Advances in Molecular Oncology* 2017; 4(2):46–58 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58>
4. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso, M. Garcia-Yuste, Lim E., Oberg C., Pelosi G., Perrin A., Rossi R.E., Travis W.D. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann. Oncol.* 2015; 26(8):1604–1620. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv041>
5. Delektorskaya V.V. [Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and the thymus: morphological aspects of diagnosis]. *Almanac of Clinical Medicine* 2015; (41):89–96 (in Russian). <https://elibrary.ru/umqbjb>
6. Ter-Ovanesov M.D., Polotsky B.E. [Carcinoid tumors of thoracic localization – the current state of the problem]. *Practical Oncology* 2005; 6(4):220–226 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/ptddl>
7. Delektorskaya V.V., Pavlovskaya A.I. [Pathology of neuro-endocrine tumors]. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshhestva* 2010; (10):3–6 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/muxlhb>
8. Morgan L.C., Grayson D., Peters H.E., Clarke C.W., Peters M.J. Lung cancer in New South Wales: current trends

and the influence of age and sex. *Med. J. Aust.* 2000; 172(12):578–582. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2000.tb124122.x>. PMID: 10914102.

9. Loli P., Vignati F., Grossrubatscher E., Dalino, Possa M., Zurleni F., Lomuschio G., Rossetti O, Ravini M., Vanzulli A., Bucketta S, Galli S., Valente D. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(3):1029–1035. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011813>

10. Pass H.I., Doppman J.L., Nieman L., Stovrov M., Vetto J, Norton J.A., Travis W., Chrousos G., Oldfield E.H., Cutler G.B. Management of ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 50:52–57. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90085-K](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90085-K)

11. Shrager J.B., Wright C.D., Wain J.C., Torchiana D.F., Grillo H.K., Mathisen D.J. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114(3):367–375. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70182-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70182-X)

12. Aghajanzadeh M., Alavy A., Hoda S., Mohammadi F. Carcinoid tumor of lung with Cushing's syndrome. *Arch. Iran. Med.* 2007; 10(1):94–96. PMID: 17198462.

13. Deb S.J., Nichols F.C., Allen M.S., Deschamps C., Cassivy S.D., Pairolero P.S. Pulmonary carcinoid tumors with Cushing's syndrome: an aggressive variant or not? *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79(4):1132–1136. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.07.021>

14. Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90(8):4955–4962. <https://doi.org/10.1210/JC.2004-2527>.

15. Jeung M.Y., Gasser B., Gangi A., Charnot D., Ducroc X., Kessler R., Kua E., Roy C. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *RadioGraphics* 2002; 22(2):351–365. <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.2.g02mr01351>

16. Granberg D., Sundin A., Janson E.T., Oberg K., Skogseid B., Westlin J.E. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumors. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2003; 59(6):793–799. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.2003.01931.x>

17. Pikunov M.Iu., Dobrova E.A., Kuznetsov N.S., Latkina N.V. [ACTH-producing neuroendocrine lung tumors]. *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014; 2(2):54–58 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/sdlmpz>

18. Saqi A., Alexis D., Remotti F., Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123(3):394–404. <https://doi.org/10.1309/UKN6-PVRK-XHG4-22DA>

19. Kaufmann O., Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000; 36(5):415–420. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2000.00890.x>

20. Van Boxem T.J., Golding R.P., Postmus J.E., Suteja T.G. High-resolution CT in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumors treated with bronchoscopic therapy. *Chest* 2000; 117(1):125–128. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.125>

21. [Metastatic bone lesions in malignant neoplasms. Clinical guidelines]. Moscow; 2023 (in Russian). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/06/metastaticheskoe-porazhenie-kostej-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf>

22. Diel I.J., Solomayer E.F. Bisphosphonate in der antiosteolytischen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms [Bisphosphonates in anti-osteolytic therapy of metastasizing breast carcinoma]. *Zentralbl. Gynakol.* 1996; 118(10):582–586 (in German). PMID: 8999719.

23. Berenzon D.P., Koloskov A.V., Tarasov V.A. [Bone marrow damage in solid tumors]. *Gematologîa i transfuziologîa* 2000; (5):35–38 (in Russian).

24. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Tseluyko S.S., Lysenko A.V. [Leukemoid reactions and erythrocytosis]. Blagoveshchensk: Zeya; 2013 (in Russian). ISBN: 5-80440-059-2.

25. Karlo C.A., Stolzmann P., Do R.K., Alkadhi H. Computed tomography of the spleen: how to interpret the hypodense lesion. *Insights Imaging* 2013; 4: 65–76. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0202-z>

26. Rabushka L.S., Kawashima A., Fishman E.K. Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination. *RadioGraphics* 1994; 14(2):307–332. <https://doi.org/10.1148/radiographics.14.2.8190956>

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gvg069@mail.ru

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: gvg069@mail.ru

Татьяна Владимировна Есенина, зав. гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

Tatiana V. Esenina, MD, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

Сергей Николаевич Рошин, канд. мед. наук, врач морфологической лаборатории, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: serzrosa@gmail.com

Sergey N. Roshchin, MD, PhD (Med.), Morphologist, Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: serzrosa@gmail.com

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

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

Наталья Анатольевна Федорова, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Тамара Александровна Асташева, зав. клинико-диагностической лабораторией Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: astashevatomara@gmail.com

Tamara A. Astasheva, MD, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: astashevatomara@gmail.com

Марина Ивановна Соловьева, врач клинико-диагностической лаборатории Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: marina08081962@mail.ru

Marina I. Solovieva, MD, Doctor of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: marina08081962@mail.ru

Наталья Владимировна Тубольцева, врач приемного отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdrazv.ru

Natalia V. Tuboltseva, MD, Doctor of Emergency Room, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdrazv.ru

Поступила 07.08.2023
Принята к печати 23.08.2023

Received August 07, 2023
Accepted August 23, 2023

УДК 577.352.335:612.017.11/2]578.834.1"SARS-CoV-2"

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-146-158

РОЛЬ ЛИПИДНЫХ РАФТОВ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ И ИНФИЦИРОВАНИИ КЛЕТОК SARS-CoV-2

Е.М.Устинов, И.А.Андриевская, К.С.Лязгиан

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Гликофинголипиды – соединения, состоящие из гидрофильных сахарных структур и гидрофобных церамидов. Эти молекулы образуют липидные рафты или микродомены в мембране клеток совместно с холестерином, сфингомиелином, гликозилфосфатидилинозитолом и молекулами, что определяет их свойства. **Цель.** Систематизация данных о структуре липидных рафтов, их участии в функционировании иммунокомпетентных клеток и развитии иммунного ответа, механизмах вирусной инвазии SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** С этих позиций проанализированы литературные источники за 1981-2023 годы. Поиск литературы проводился в информационных системах PubMed и Google Scholar. **Результаты.** Имеются отдельные работы, в которых отражена роль липидных рафтов как посредников сигнальной трансдукции при развитии врожденного и адаптивного иммунного ответа. В других работах описывается их значение во взаимодействии патоген-хозяин и избегания иммунного контроля. В последнее время появились исследования по влиянию липидных микродоменов клеточной мембраны на вирусную инвазию, в том числе вызванную SARS-CoV-2. **Заключение.** Настоящий обзор вносит существенный вклад в понимание роли липидных рафтов в функционировании иммунной системы и вирусной инвазии, что определяет перспективы дальнейших исследований и возможности их использования как терапевтических мишеней в создании иммуномодулирующих лекарственных препаратов.

Ключевые слова: липидные рафты, гликофинголипиды, врожденный и адаптивный иммунитет, SARS-CoV-2.

THE ROLE OF LIPID RAFTS IN THE IMMUNE SYSTEM AND SARS-CoV-2 CELL INVASION

E.M.Ustinov, I.A.Andrievskaya, K.S.Lyazgiyan

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

SUMMARY. Introduction. Glycosphingolipids are compounds composed of hydrophilic sugar structures and hydrophobic ceramides. These molecules form lipid rafts or microdomains in the cell membrane together with cholesterol, sphingomyelin, glycosylphosphatidylinositol and molecules, which determines their properties. **Aim.** To systematize data on the structure of lipid rafts, their involvement in the functioning of immunocompetent cells and the development of the immune response, and the mechanisms of SARS-CoV-2 viral invasion. **Materials and methods.** From these positions, literary sources for 1981-2023 are analyzed. Literature search was carried out in information systems: PubMed and Google Scholar. **Results.** There are separate works that reflect the role of lipid rafts as mediators of signal transduction in the development of innate and adaptive immune responses. Other studies describe their importance in pathogen-host interaction and avoidance of immune control. Recently, studies have appeared on the effect of lipid microdomains of the cell membrane on viral invasion, including that caused by SARS-CoV-2. **Conclusion.** This review makes a significant contribution to

Контактная информация

Егор Михайлович Устинов, лаборант-исследователь, 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: eustinov.asma@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Egor M. Ustinov, Research Laboratory Assistant, 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: eustinov.asma@gmail.com

Для цитирования:

Устинов Е.М., Андриевская И.А., Лязгиан К.С. Роль липидных рафтов в иммунной системе и инфицировании клеток SARS-CoV-2 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.146–158. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-146-158

For citation:

Ustinov E.M., Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S. The role of lipid rafts in the immune system and SARS-CoV-2 cell invasion. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):146–158 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-146-158

understanding the role of lipid rafts in the functioning of the immune system and viral invasion, which determines the prospects for further research and the possibility of their use as therapeutic targets in the development of immunomodulatory drugs.

Keywords: lipid rafts, glycosphingolipids, innate and adaptive immunity, SARS-CoV-2.

Гликофинголипиды (ГСЛ) представляют собой соединения, состоящие из гидрофильных сахарных структур и гидрофобных церамидов [1]. Церамиды, являющиеся гидрофобной частью ГСЛ, взаимодействуют с системами стерол-кольцо холестерина через силы Ван-дер-Ваальса и водородные связи [2]. Кроме того, цис-взаимодействия между сахарными фрагментами ГСЛ облегчают их координацию с другими компонентами клеточной мембраны. Эти коммуникации приводят к образованию липидных рафтов, также известных как микродомены клеточной мембраны, которые содержат холестерин, ГСЛ, сфингомиелин, гликозилфосфатидилинозитол и заякоренные в мембране молекулы [3].

Обогащенные ГСЛ липидные рафты играют важную роль в функционировании врожденной и адаптивной иммунной систем. Врожденная и адаптивная иммунные системы выполняют функцию поддержания устойчивости организма к инфекционным патогенам, но они функционально отличаются друг от друга [4].

Врожденные иммунные реакции являются начальным этапом защиты организма от инфекционных патогенов, таких как вирусы, бактерии и грибы. Исследования показали, что многие вирусы, бактерии и бактериальные токсины связываются с углеводными компонентами ГСЛ на поверхности клеток-хозяев [5]. Также выявлено, что некоторые гликолипиды являются компонентами функциональных рецепторов микроорганизмов и бактериальных токсинов. Например, лактозилцерамид (LacCer), который является нейтральным ГСЛ, образует обогащенные липидные рафты с LacCer на поверхности нейтрофилов человека и играет важную роль во врожденных иммунных реакциях на бактериальные патогены. Эти результаты показывают, что ГСЛ могут служить прямыми и функциональными рецепторами для патогенных лигандов [6].

Помимо своей роли в качестве функциональных рецепторов, ГСЛ могут контактировать с другими рецепторами через цис-взаимодействия. Например, липидные рафты, образованные ганглиозидом GM3 (сиалированным ГСЛ), связаны с рецептором инсулина в адипоцитах [7]. GM1 вступает во взаимосвязь с белком TrkA и регулирует его функцию. Также было обнаружено, что GM1 взаимодействует с рецептором серотонина-1A, связанным с G-белком, через специфический сфинголипид-связывающий домен, что указывает на роль GM1 в нейродегенеративных заболеваниях. Врожденный иммунный ответ на фагоцитоз неопсонизированных микроорганизмов, таких как микобактерии, в нейтрофилах человека регулируется совместным действием интегрина $\alpha\text{M}\beta\text{2}$

(CD11b/CD18) и обогащенных липидных рафтов с LacCer при участии киназы Lyn (тирозин-протеинкиназа Lyn) семейства Src (Src-семейство киназ). Эти наблюдения указывают на то, что обогащенные ГСЛ липидные рафты регулируют функции рецепторов и влияют на разнообразные физиологические процессы [8].

Показана их роль в адаптивном иммунитете. Гликофинголипиды являются основными эндогенными лигандами NK-клеток, через посредство которых может изменяться цитотоксическая функция последних [9]. Также отмечено участие ГСЛ в развитии аутоиммунных заболеваний [9].

Дальнейшие исследования роли обогащенных ГСЛ липидных рафтов в иммунной системе позволят глубже понять их функциональные свойства и влияние на развитие инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

Роль гликофинголипид-обогащенных липидных рафтов во врожденном иммунитете

Обогащенные ГСЛ липидные рафты на мембранах иммунных клеток выступают в роли функциональных рецепторов распознавания образов (PRR) при инфицировании патогенами. LacCer и ганглиозиды идентифицируют специфические для патогенов углеводные структуры. Эти ГСЛ опосредуют множество физиологических реакций, включая хемотаксис, фагоцитоз, продукцию цитокинов, апоптоз и аутофагию. Активация врожденного иммунного ответа осуществляется путем взаимодействия патоген-ассоциированных молекул (PAMP) с паттерн распознающими рецепторами (PRR), экспрессируемыми на клетках врожденного иммунитета. PRR классифицируются на основе их функций. Toll-подобные рецепторы являются примерами PRR, которые дифференцируют различные PAMP и активируют воспалительные реакции через сигнальные каскады [10].

Помимо гликопротеинов мембраны клетки, ГСЛ, такие как LacCer и GM1, присутствующие в липидных рафтах, также могут связываться и распознавать PAMP. LacCer, например, способен вступать в связь с PAMP микробных и грибных клеток, включая бета-глюкан кандиды растворимых клеточных оболочек (CSBG) и микобактериальный липоарабиноманнан (LAM). Липидные плоты, обогащенные LacCer, также играют роль в активации дендритных клеток человека пневмоцистными бета-глюканами и высвобождении ИЛ-23 [11].

CSBG стимулирует миграцию нейтрофилов человека, и этот процесс может быть подавлен ингибиторами
PP1
(4-amino-5-(4-methylphenyl)-7-(t-butyl)pyrazolo[3,4-d]-

pyrimidine) киназ семейства Src или липосомами, содержащими LacCer. Однако капсульный полисахарид *Streptococcus suis*, наоборот, ингибирует LacCer опосредованный макрофагальный фагоцитоз [12].

Недавние исследования показали, что манноз-капированный LAM (ManLAM) от *Mycobacterium tuberculosis* и фосфо-миоинозитол LAM (PILAM) от *Mycobacterium smegmatis* активируют фагоцитоз через интегрин $\alpha M\beta 2$ и фосфорилирование Lyn-киназы у нейтрофилов человека [13].

Эти данные подтверждают, что обогащенные LacCer липидные рафты действуют не только как сигнализирующие PRR, вызывающие воспалительные реакции, но и как фагоцитарные PRR, которые индуцируют и поддерживают фагоцитоз микроорганизмов.

Передача сигналов с помощью гликофинголипид-обогащенных липидных рафтов

На клеточных мембранах существуют различные кластеры или домены, состоящие из белков, жиров и углеводов. Липидные рафты являются одним из типов мембранных доменов. Они образуются благодаря особенностям физико-химических свойств ГСЛ и латеральных взаимодействий между компонентами мембраны. Липидные рафты представляют собой области мембраны с более высокой концентрацией ГСЛ и других связанных с ними молекул, таких как пальмитоилированные белки [14]. Оказалось, что некоторые белки не могут свободно перемещаться по всей мембране, а ограничены внутри липидных рафтов. Это ограничение может быть связано с их аффинностью к ГСЛ или другим компонентам липидных рафтов. Некоторые из этих белков включают киназы семейства Src и малые G-белки [15].

Обогащенные ГСЛ липидные рафты имеют важное значение для передачи сигналов в клетке. Исследования, связанные с организацией и функциями обогащенных ГСЛ липидных рафтов, часто включают изучение одного из типов – LacCer. LacCer избирательно экспрессируется в плазме и на мембранах нейтрофилов человека и часто формирует липидные рафты вместе с другими молекулами [13].

На плазматических мембранах цепь жирных кислот C24 LacCer напрямую взаимодействует с Lyn и Gai. Это взаимодействие между лигандом и кластерами LacCer обеспечивает передачу сигналов от внешней среды к внутренней части клетки. Интересно, что исследования с использованием иммуоэлектронной микроскопии показали, что только одна четверть обогащенных LacCer липидных рафтов связана с Lyn на клеточных мембранах. Это указывает на присутствие различных типов липидных рафтов, обогащенных LacCer, на отдельных мембранах [16].

На мембранах фагосом нейтрофилов присутствуют два различных липидных рафта, обогащенных LacCer, а именно Lyn-связанные и Hck-связанные LacCer-обо-

гащенные липидные рафты. Только Hck-ассоциированные обогащенные LacCer липидные рафты способны участвовать в образовании фаголизосом. Интересно, что Hck отсутствует в обогащенных LacCer липидных рафтах покоящихся нейтрофилов.

Таким образом, функции, опосредованные LacCer во время фагоцитоза, требуют реорганизации обогащенных LacCer липидных рафтов и их ассоциации с соответствующими молекулами в процессе созревания фагосом. LacCer должен собираться с соответствующими молекулами для формирования различных типов липидных рафтов, каждый из которых может выражать разные молекулярные паттерны и выполнять различные функции на одной и той же мембране [13].

Вопрос о том, может ли LacCer в липидных рафтах обеспечивать передачу сигнала, остается неясным. При индукции линии клеток HL-60 (острого миелоидного лейкоза человека) диметилсульфоксидом для их дифференцировки в клетки нейтрофильного происхождения, полученные клетки D-HL-60 проявляют активность в генерации супероксида, но не способны фагоцитировать микроорганизмы в неопсонизированных условиях. На плазматических мембранах клеток D-HL-60 LacCer состоит в основном из C16:0-LacCer с небольшим количеством C24-LacCer. В отличие от этого, на плазматических мембранах нейтрофилов человека основными молекулярными видами LacCer являются C24:0-, C24:1- и C16:0-LacCer. Взаимодействия между жирнокислотными цепями C24 LacCer и пальмитиновыми цепями Lyn и Gai, вероятно, играют важную роль в формировании LacCer-обогащенных липидных рафтов, которые передают сигналы снаружи внутрь [16].

Интегрин $\alpha M\beta 2$ участвует в иммунологических функциях нейтрофилов и макрофагов, таких как адгезия, миграция, хемотаксис и фагоцитоз опсонизированных и неопсонизированных микроорганизмов [17]. У данного интегрин отсутствует каталитический мотив, отвечающий за передачу сигналов внутри клетки. Вместо этого киназы семейства Src играют роль в передаче сигналов, связанных с функциями, индуцированными интегрином $\alpha M\beta 2$ [18]. Интегрин $\alpha M\beta 2$ инициирует врожденный иммунный ответ путем взаимодействия с несколькими лигандами. Субъединица αM может связываться не только с C3bi, но и с некоторыми видами PAMP, включая β -глюкан и ЛПС [19]. На плазматических мембранах покоящихся нейтрофилов интегрин $\alpha M\beta 2$ и LacCer-обогащенные липидные рафты находятся близко друг к другу, но не совмещены. После связывания лиганда с субъединицей αM , интегрин $\alpha M\beta 2$ перемещаются к LacCer-обогащенным липидным рафтам, связанным с Lyn. Эксперименты по подавлению генов показали, что активация не опсонизированными микроорганизмами, опосредованная интегрином $\alpha M\beta 2$, зависит от LacCer-обогащенных липидных рафтов, связанных с Lyn, в нейтрофилах человека [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что LacCer-обогащен-

ные липидные рафты, связанные с Lyp, действуют как платформы передачи сигналов для молекул, лишенных сигнальных мотивов, таких как интегрин $\alpha M\beta 2$.

Опосредованное гликофинголипидами липидных рафтов уклонение от иммунного ответа внутриклеточных патогенов

Опсонизированные микроорганизмы, покрытые опсонинами, такими как компоненты комплемента C3bi и иммуноглобулин G (IgG), эффективно поглощаются фагоцитами. Внутриклеточные патогены, включая *Listeria*, *Salmonella* и *Mycobacteria*, активно взаимодействуют с липидными рафтами и белковыми PRR на плазматических мембранах хозяина. Выделяются патогенные микобактерии, которые использовали липидные рафты и PRR для проникновения в фагоциты даже без опсонизации. Эти внутриклеточные патогены обладают способностью выживать внутри клеток, манипулируя различными сигнальными путями. После поглощения фагоцитами внутриклеточные патогены могут ингибировать слияние лизосом с фагосомами, содержащими микроорганизмы, либо избегать слияния с фагоцитарными везикулами и достигать цитозоля. Лизосомы, содержащие пищеварительные ферменты, успешно сливаются с опсонизированными фагосомами, содержащими *Mycobacterium tuberculosis*, но не с фагосомами, содержащими неопсонизированные бактерии [20, 21].

Нейтрофилы фагоцитируют микобактерии у человека через Lyp-ассоциированные липидные рафты, обогащенные LacCer, и интегрин $\alpha M\beta 2$. Однако судьба фагоцитированных бактерий различается в зависимости от их патогенности. Фагоцитоз непатогенных микобактерий нейтрофилами приводит к слиянию лизосом с фагосомами, содержащими бактерии. В отличие от этого, патогенные микобактерии, поглощенные нейтрофилами, предотвращают слияние лизосом с фагосомами, что позволяет им выживать внутри нейтрофилов [22, 23].

На мембранах гранул нейтрофилов имеется высокая концентрация липидных рафтов, обогащенных LacCer. Эти липидные рафты также присутствуют на мембранах фагосом, содержащих бактерии. Киназа Hck, принадлежащая к семейству Src, играет важную роль в слиянии лизосом с фагосомами. Hck взаимодействует с липидными рафтами, обогащенными LacCer, на мембране фагосом, содержащих непатогенную микобактерию *Mycobacterium gordonae*, но не взаимодействует с фагосомами, содержащими патогенные *Mycobacterium avium* [13].

Молекулярные связи между Hck и обогащенными LacCer липидными рафтами также наблюдаются на фагосомах, содержащих непатогенные PILAM-производные *Mycobacterium smegmatis*, но не наблюдаются у патогенных ManLAM-производных от *Mycobacterium tuberculosis*. Поэтому считается, что маннозный кэп-мотив Man-LAM мешает образованию ассоциаций Hck

с обогащенными LacCer липидными рафтами на фагосомных мембранах. Таким образом, ManLAM, полученные от патогенных микобактерий, могут влиять на реорганизацию обогащенных LacCer липидных рафтов на мембране фагосомы, нарушая ассоциацию Hck с доменами LacCer. Это приводит к усилению способности микобактерий избегать уничтожения нейтрофилами [13, 21].

Роль гликофинголипид-обогащенных липидных рафтов в специфическом иммунитете

T-клетки играют незаменимую роль в клеточно-опосредованном иммунитете и проходят дифференциацию в различные субпопуляции в тимусе. Активация T-клеток через T-клеточные антигенные рецепторы (TCR) требует вовлечения как мембранных молекул, включая стимулирующие рецепторы, так и внутриклеточных молекул, участвующих в передаче сигнала в липидные рафты. T-клетки дифференцируются в хелперные T-клетки (CD4⁺), которые характеризуются экспрессией CD4 на своей клеточной поверхности, и цитотоксические T-клетки (CD8⁺), которые имеют CD8 на своей клеточной мембране. CD4⁺ и CD8⁺ T-клетки выполняют различные иммунологические функции и имеют сходные механизмы передачи сигналов, опосредованных TCR, через определенные внутриклеточные пути. Клетки CD4⁺ и CD8⁺ также экспрессируют разные типы ганглиозидов на различных уровнях. В данном разделе мы рассмотрим специфические функции ганглиозидов, связанных с гликановой структурой, которые участвуют в активации CD4⁺ и CD8⁺ T-клеток [24].

Роль гликофинголипид-обогащенных липидных рафтов в развитии T-клеток

Клетки-предшественники, происходящие из костного мозга, созревают в тимусе, превращаясь в обычные T-клетки. В тимусе развивающиеся T-клетки, известные как тимоциты, могут быть условно разделены на четыре подгруппы в зависимости от экспрессии специфических поверхностных маркеров CD4 и CD8: DN (CD4⁺CD8⁻), DP (CD4⁺CD8⁺), CD4SP (CD4⁺CD8⁻) и CD8SP (CD4⁻CD8⁺). Подгруппа DN считается наименее зрелой, может быть дополнительно разделена на четыре подстадии, от DN1 до DN4. Важной для развития тимоцитов является стадия DN3. На этой стадии гены цепи TCR β проходят продуктивную перестройку, что приводит к экспрессии пред-TCR, стимулирующего выживание клеток, их пролиферацию и экспрессию как CD4, так и CD8 корцепторов [25].

В отличие от передачи сигналов TCR в зрелых T-клетках, передача сигналов пред-TCR в клетках DN3 не требует распознавания главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) и антигена на антигенпрезентирующих клетках. Скорее, пред-TCR может автономно передавать сигналы, опираясь на способность рT α ком-

понента пред-TCR спонтанно образовывать олигомеры [26]. Пред-TCR может быть пальмитоилирован и частично обогащен липидными рафтами. Окрашивание с использованием CTx, с последующей сортировкой клеток с помощью флуоресцентно-активированной клеточной сортировки, показало, что экспрессия ганглиозидов выше в подгруппе DN, чем в DP и SP популяциях, причем наиболее высокая экспрессия ганглиозидов наблюдается на стадиях DN3-DN4 по сравнению с другими популяциями тимоцитов. Было показано, что ганглиозиды, реагирующие на CTx (GM1 и расширенный-GM1b), совместно локализируются с участками пред-TCR на поверхности клеток DN. Эти данные свидетельствуют о возможности того, что ганглиозиды, реагирующие на CTx, могут способствовать кластеризации пред-TCR в липидных рафтах, обогащенных ганглиозидами [27].

Фосфорилирование киназы ZAP-70 после активации пред-TCR может быть отменено с помощью обработки метил- β -циклодекстрина (M β CD), которая широко используется для диссоциации липидных рафтов. Направленное пальмитоилирование молекулы калнексина, связанной с CD3 ζ , сигнальным компонентом комплекса пред-TCR, в липидных рафтах клеток DN, в которых отсутствует рекомбиназа Rag, приводит к дальнейшему развитию клеток DN [28]. Однако мутированные формы пред-TCR, лишённые предполагаемых сайтов пальмитоилирования или всех внутриклеточных доменов, обладают нормальной сигнальной активностью пред-TCR. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания физиологических функций ганглиозидов в передаче сигналов пред-TCR и развитии клеток DN [25].

Передача сигналов пред-TCR связана с выживанием и пролиферацией клеток, а также с экспрессией корцепторов CD4 и CD8. Полученные клетки называются DP-timoцитами. После перестройки TCR клетки DP экспрессируют зрелые TCR и подвергаются положительной и отрицательной селекции, чтобы стать зрелыми клетками CD4 и CD8 SP, соответственно. Поскольку клетки DP имеют меньше липидных рафтов, содержащих ГСЛ и сфингомиелин, чем тимоциты любой другой стадии развития, профили и функции липидных рафтов в клетках DP остаются неясными. Опосредованная TCR активация, такая как рекрутирование сигнальных молекул в иммунологические синапсы при позитивной селекции клеток DP, не связана с накоплением CTx-реагирующих ганглиозидов [29].

Клетки DN4 у мышей без TCR демонстрировали больший ответ Ca²⁺, чем клетки DP, при стимуляции антителом против TCR. Вынужденная экспрессия на эпителии тимуса CD80, костимулирующей молекулы, взаимодействующей с CD28 на тимоцитах, вызывает накопление GM1 в месте контакта между тимоцитами и эпителием тимуса, а также снижение позитивного отбора и усиление апоптозного негативного отбора [30]. Эти результаты предполагают, что клетки DP имеют

более высокий сигнальный порог для активации TCR и, следовательно, требуют более сильной стимуляции, чем клетки DN, поскольку структура и динамика липидных рафтов на клетках DP ограничены сниженной доступностью ганглиозидов и сфингомиелина.

Хотя направленное разрушение гена синтазы GlcCer (GlcCerS) в тимоцитах ранней стадии DN приводило к почти полному исчезновению ГСЛ, полученных из GlcCer, обычное развитие Т-клеток не затрагивалось. Вероятно, это было вызвано способностью следовых количеств ГСЛ образовывать специфические микродомены и индуцировать опосредованную TCR передачу сигнала. В качестве альтернативы это могло быть связано с наличием микродомена сфингомиелина, необходимого для опосредованного TCR развития DN-timoцитов, поскольку активация анти-CD3-антителом индуцировала накопление сфингомиелина в микродомене, содержащем TCR [31].

Роль гликофинголипид-обогащенных липидных рафтов в активации Т-клеток через Т-клеточный рецептор (TCR)

Антигенпрезентирующие клетки, несущие комплексы ГКГС-пептид, представляют пептидные антигены для TCR на Т-клетках, вызывая активацию Т-клеток. CD4 и CD8 молекулы на Т-клетках связываются с неполимоρφными областями ГКГС и облегчают передачу сигналов. Во время активации TCR вместе с CD4 или CD8 на клеточной мембране и их внутриклеточные сигнальные белки должны быть перемещены в специфическую область клеточной мембраны, называемую липидными рафтами. Липидные рафты состоят из сфингомиелина и холестерина в качестве основных липидных компонентов рафтов и ГСЛ или ганглиозидов в качестве второстепенных, но значимых компонентов. Холестерин взаимодействует с углеводородными цепями сфинголипидов, скрепляет рафты как «клей» и играет критическую роль в поддержании текучести мембран [32].

Важные аспекты экспрессии ганглиозидов Т-клеток можно наблюдать у мышей с нокаутом синтазы GM3 (GM3S^{-/-}) и с нокаутом синтазы GM2/GD2 (GM2/GD2S^{-/-}). GM3S переносит сиаловую кислоту на остаток галактозы LacCer для создания GM3, простейшей молекулы ганглиозидов «А-серии». GM2/GD2S переносит N-ацетилгалактозамин (GalNAc) в LacCer, GM3 или GD3 и экспрессирует GA2, GM3 и GD2. У мышей дикого типа (WT) экспрессия GM1a А-серии CD4⁺ Т-клеток выше, чем CD8⁺ Т-клеток. Напротив, экспрессия GM1b О-серии, GalNAc-GM1b и расширенного GM1b выше в CD8⁺ Т-клетках, чем в CD4⁺ Т-клетках. TCR-индуцированная пролиферация и продукция цитокинов были сильно нарушены в CD4⁺ Т-клетках GM3S^{-/-} мышей, и эти дефекты могут быть устранены предварительной обработкой клеток GM3 и GM1a, но не В-серии, ганглиозидами. Тяжелое нарушение

TCR-зависимой пролиферации и продукции цитокинов также можно наблюдать в Т-клетках мышей GM2/GD2S^{-/-}, и эти дефекты также устранялись предварительной обработкой клеток ганглиозидами О-серии или их предшественниками GSL, GM1b и GA1, но не с ганглиозидами А- или В-серии. Эти наблюдения указывают на то, что субпопуляции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток имеют специфические домены рафтов, состоящие из разных видов ганглиозидов, и это различие лежит в основе различной функции стимуляции TCR этих двух субпопуляций. Предлагается интересная возможность, поскольку CD4 может взаимодействовать со структурой гликана, общей для GM3 и GM1a, Siaβ2-3Galβ1-4Glc, а CD8 – со структурой GM1b и GA1, Galβ1-3GalNAcβ1-4Galβ1-4Glc [33].

Другой возможностью является участие керамидных структур этих ганглиозидов. Анализ жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии показал, что GM1a и b, GD1, GalNAc-GM1b и удлинённый GM1b несут керамиды, состоящие из d18:1-16:0, -18:0, -20:0, -22:0, -24:1 и -24:0. Керамидные структуры этих ганглиозидов не так сильно различались между CD4⁺ и CD8⁺ клетками, за исключением более высокого содержания d18:1-22:0-носителей ганглиозидов в CD8⁺ клетках. Критична ли эта разница для предпочтения ганглиозидов CD4 и CD8? Эти возможности необходимо рассмотреть, и для этого незаменимым подходом станет дальнейшее развитие визуализирующей масс-спектрометрии, способной охватить значения m/z этих ганглиозидов с гораздо более высокой чувствительностью. CD4 и CD8 локализуются на липидных рафтах путем пальмитоилирования, процесса, во время которого ацильные цепи присоединяются к белкам, но локализация рафтов определяется не только этим процессом [34, 35].

Чтобы обеспечить перемещение CD4 и CD8 в специфические и правильные места на мембране, эти молекулы, вероятно, должны взаимодействовать с рафтами, несущими специфические ганглиозиды. Принимая во внимание эти вопросы, специфические роли отдельных ганглиозидов в регуляции мембранного микроокружения еще предстоит определить, как критически важный молекулярный механизм для поддержания мембранных функций.

Роль GM1 в передаче сигналов В-клеточного рецептора (BCR)

Важность В-клеточных антигенных рецепторов (BCR) для клональной селекции и дифференциации В-клеток в плазматические клетки неоспорима. Зрелые В-клетки экспрессируют не только IgM-тип BCR, но и IgD-тип BCR. Их антигенсвязывающие сайты идентичны, но различаются изоформы связанных с мембраной тяжелых цепей. Исследования показывают, что мембранные липидные рафты, богатые ганглиозидом GM1, играют роль в передаче сигналов BCR и связанных с ними иммунных функций В-лимфоцитов [36].

В покоящихся В-клетках IgM-BCR не находится в непосредственной близости к обогащенным GM1 липидным рафтам, в то время как IgD-BCR располагается рядом с этими липидными доменами. Стимуляция BCR приводит к перемещению IgM-BCR в обогащенные GM1 липидные рафты, в процессе, зависимом от кавеолина-1, тогда как IgD-BCR исключается из этих липидных доменов. Это приводит к формированию кластеров IgM и IgD BCR. Механизмы, которыми организуются нанокластеры IgM и IgD в обогащенных GM1 липидных рафтах и их влияние на передачу сигналов BCR, до сих пор остаются неизвестными [37].

Роль липидных рафтов в вирусной инвазии на примере SARS-CoV-2

Липидные рафты играют важную роль в жизненном цикле вируса, поскольку они участвуют в процессах слияния оболочек, эндоцитоза, почкования и высвобождения вирионов [38]. У вирусов с оболочкой, таких как SARS-CoV-2, фактически есть два основных механизма внутренней интеграции: слияние и эндоцитоз [39]. В первом случае шипы вирусных гликопротеинов взаимодействуют с поверхностными клеточными рецепторами, обеспечивая связь между вирусами и клеточными мембранами [40]. После этого шага вирусы получают прямой доступ к клетке-хозяину, хотя успешная инфекция также зависит от pH внеклеточной среды, жесткости мембраны и плотности рецепторов, корецепторов и вирусных гликопротеинов.

Во втором случае вирусы интегрируются в везикулы плазматической мембраны, которые сливаются с эндосомами. Липидные рафты являются необходимыми для компартиментализации рецепторов плазматической мембраны, а также для инвагинации везикул, содержащих вирусы [41].

Что касается SARS-CoV-2, исследования показали, что спайковый белок связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (ACE2) на клеточной поверхности для проникновения вирусной частицы, а также использует трансмембранную протеазу серин 2 (TMPRSS2) для активации белка [42]. Шипиковый белок SARS-CoV-2 также может быть активирован фурином, ферментом из семейства субтилизин-подобных протеиназ-конвертаз. Исследования показали, что расщепление шипикового белка, осуществляемое TMPRSS2, является важным шагом для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина [43].

Таким образом, SARS-CoV-2 попадет в эндосомы через внутриклеточный транспорт, которые в конечном итоге сливаются со зрелыми лизосомами посредством pH-зависимого механизма. Этот процесс имеет решающее значение для высвобождения генома вирусной РНК в цитоплазму клетки-хозяина. Хотя исследования *in vitro* показали, что ACE2 совместно локализуется с тяжелой цепью клатрина в неплотных доменах [44], а клатрин-опосредованный эндоцитоз является наиболее распространенным механизмом проникновения коро-

навирусов. Существует значительное количество данных, свидетельствующих о том, что ACE2 и TMPRSS2 находятся в липидных рафтах [41]. Это может объяснять предпочтение SARS-CoV-2 к транспорту, опосредованному кавеолами, при внедрении в целевые клетки. Транспорт, осуществляемый через кавеолы, был описан для многих вирусов, включая *Simian virus 40 (SV40)*, который прямо связывается с ГСЛ [45].

Несколько исследований *in vitro* также показали, что коронавирусы могут заражать клетки с помощью эндоцитоза, опосредованного кавеолами [46]. В этом случае липидные рафты играют важную роль, особенно на ранних стадиях вирусной инфекции. Интересно, что биоинформатические модели продемонстрировали, что белки SARS-CoV, включая шипиковый белок, содержат как минимум 8 предполагаемых мотивов, способных взаимодействовать с кавеолином-1 [47]. Было также обнаружено, что замена ACE2 в среде без липидных рафтов после истощения холестерина в клетках Vero E6 снижает инфекционность псевдотипированного SARS-CoV на 90% [48].

В отличие от клатриновых везикул, которые теряют клатриновую оболочку, кавеосомы сохраняют содержимое кавеолина (и, следовательно, свою идентичность) при слиянии с эндосомами, и это свойство, вероятно, играет важную роль в сортировке вирусов. Кроме того, небольшая GTP-аза Rab5, связанная с плазматической мембраной и ранними эндосомами, может определять судьбу лиганда в эндосомах как при клатриновом, так и при кавеолярном транспорте. Интересно, что эндоцитоз, опосредованный клатрином и кавеолами, представляет собой два активно взаимодействующих механизма, которые могут влиять друг на друга [49].

Кроме того, доклинические данные подтверждают тесную связь между содержанием мембранного холестерина, экспрессией АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (ABCA1) и предрасположенностью к вирусным инфекциям. Например, активация ABCA1, которая зависит от потери холестерина и дезорганизации липидных рафтов, связана со снижением инфекционности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Сверхэкспрессия ABCA1, кажется, препятствует распознаванию и представлению ВИЧ дендритными клетками чувствительным Т-клеткам, тем самым снижая трансинфекцию. Другие эксперименты с ВИЧ показали, что рафты также могут играть важную роль в формировании вирусологических синапсов, восстановления вириона и сборке белков Env и Gag. Однако роль ABCA1 в инфекции SARS-CoV-2 остается неизвестной. [50]

Используя клетки Vero E6, H.Wang et al. [51] показали, что разрушение плотного и неплотного холестерина с помощью метил- β -циклодекстрина (M β CD) дозозависимо ингибирует инфекционность псевдови-

руса SARS-CoV, в то время как использование флипицина или нистатина, которые более специфично препятствуют образованию кавеол, не оказывает эффекта. Авторы также не наблюдали колокализацию между вирусом и caveolin-1 в анализе двойного иммунного окрашивания, что привело к гипотезе о том, что проникновение псевдовируса SARS-CoV может происходить по маршруту, связанному с холестерином, независимо от образования кавеол [51].

Помимо холестерина, динамин также может играть важную роль в классическом эндоцитозе, опосредованном кавеолами эндоцитозе или других неканонических путях эндоцитоза, которые были предложены в качестве альтернативных механизмов проникновения вируса. Таким образом, препараты, нацеленные на динамин, могут нарушать механизм интернализации вируса как по классическим, так и по неклассическим путям [44]

Таким образом, проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени характеризуется одновременным использованием различных путей, включая пути, опосредованные кавеолами и клатрином, а также другие неканонические виды транспорта. Липидный состав, особенно содержание холестерина в плазматической мембране, и ключевые белки, такие как динамин, играют первостепенную роль в регуляции этих механизмов, поэтому они представляют потенциальные фармакологические цели.

Заключение

Настоящее исследование вносит существенный вклад в понимание роли липидных рафтов в свойствах и функции иммунных клеток, а также раскрытие механизмов вирусной инвазии. Статья обобщает данные, предоставляет основные факты и выводы, а также выдвигает гипотезы, которые могут быть использованы для дальнейших фундаментальных и клинических исследований. Заслуживает особого внимания возможность использования липидных рафтов как терапевтических мишеней в снижении инфекционности SARS-CoV-2.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение №23-25-00049 от 12.01.2023 г.).

Funding Sources

The study was supported by the Russian Science Foundation (Agreement No.23-25-00049 dated 12.01.2023).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hakomori S. Glycosphingolipids in cellular interaction, differentiation, and oncogenesis // *Annu. Rev. Biochem.* 1981. Vol.50, Iss.1. P.733–764. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.50.070181.003505>
2. Kusumi A., Fujiwara T.K., Tsunoyama T.A., Kasai R.S., Liu A., Hirosawa K.M., Kinoshita M., Matsumori N., Komura N., Ando H., Suzuki K.G. Defining raft domains in the plasma membrane // *Traffic.* 2019. Vol.21, Iss.1. P.106–137. <https://doi.org/10.1111/tra.12718>
3. Murate M., Abe M., Kasahara K., Iwabuchi K., Umeda M., Kobayashi T. Transbilayer lipid distribution in Nano Scale // *J. Cell. Sci.* 2015. Vol.128, Iss.8. P.1627–1638. <https://doi.org/10.1242/jcs.163105>
4. Iwabuchi K., Nakayama H., Oizumi A., Suga Y., Ogawa H., Takamori K. Role of ceramide from glycosphingolipids and its metabolites in immunological and inflammatory responses in humans // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol.2015. Article number: 120748. <https://doi.org/10.1155/2015/120748>
5. Schengrund C-L. “Multivalent” Saccharides: Development of new approaches for inhibiting the effects of glycosphingolipid-binding pathogens // *Biochem. Pharmacol.* 2003. Vol.65, Iss.5. P.699–707. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01553-8](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01553-8)
6. Yates A., Rampersaud A. Sphingolipids as receptor modulators: An overview // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. Vol.845, Iss.1. P.57–71. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09662.x>
7. Kabayama K., Sato T., Saito K., Loberto N., Prinetti A., Sonnino S., Kinjo M., Igarashi Y., Inokuchi J. Dissociation of the insulin receptor and caveolin-1 complex by ganglioside GM3 in the state of insulin resistance // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol.104, Iss.34. P.13678–13683. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703650104>
8. Prasanna X., Jafurulla M.D., Sengupta D., Chattopadhyay A. The ganglioside GM1 interacts with the serotonin 1A receptor via the sphingolipid binding domain // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. Vol.1858, Iss.11. P.2818–2826. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2016.08.009>
9. Kumar A., Suryadevara N., Hill T.M., Bezbradica J.S., Van Kaer L., Joyce S. Natural killer T cells: An Ecological Evolutionary Developmental Biology Perspective // *Front. Immunol.* 2017. Vol.8. Article number: 1858. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01858>
10. Blander J.M., Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors // *Science.* 2004. Vol.304, Iss.5673. P.1014–1018. <https://doi.org/10.1126/science.1096158>
11. Duan Z., He Y., Wang J., Chen X., Chen Q., Li M. *Candida auris* induces phagocytosis, reactive oxygen species production and inflammation through TLR2, TLR4 and dectin-1 dependent signaling in macrophages // *Research Square.* 2023. Preprint (version 1). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2765520/v1>
12. Houde M., Gottschalk M., Gagnon F., Van Calsteren M-R., Segura M. *Streptococcus suis* capsular polysaccharide inhibits phagocytosis through destabilization of lipid microdomains and prevents lactosylceramide-dependent recognition // *Infect. Immun.* 2012. Vol.80, Iss.2. P.506–517. <https://doi.org/10.1128/IAI.05734-11>
13. Nakayama H., Kurihara H., Morita Y.S., Kinoshita T., Mauri L., Prinetti A., Sonnino S., Yokoyama N., Ogawa H., Takamori K., Iwabuchi K. Lipoarabinomannan binding to lactosylceramide in lipid rafts is essential for the phagocytosis of *Mycobacteria* by human neutrophils // *Sci. Signal.* 2016. Vol.9, Iss.449. Article number: ra101. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf1585>
14. Hakomori S. Structure, organization, and function of glycosphingolipids in membrane // *Curr. Opin. Hematol.* 2003. Vol.10, Iss.1. P.16–24. <https://doi.org/10.1097/00062752-200301000-00004>
15. Álvarez R., López D.J., Casas J., Lladó V., Higuera M., Nagy T., Barceló M., Busquets X., Escribá P.V. G protein–membrane interactions I: GAI1 myristoyl and palmitoyl modifications in protein–lipid interactions and its implications in membrane microdomain localization // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol.1851, Iss.11. P.1511–1520. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2015.08.001>
16. Chiricozzi E., Ciampa M.G., Brasile G., Compostella F., Prinetti A., Nakayama H., Ekyalongo R.C., Iwabuchi K., Sonnino S., Mauri L. Direct interaction, instrumental for signaling processes, between laccase and Lyn in the lipid rafts of neutrophil-like cells // *J. Lipid Res.* 2015. Vol.56, Iss.1. P.129–141. <https://doi.org/10.1194/jlr.M055319>
17. Arnaout M. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18 // *Blood.* 1990. Vol.75, Iss.5. P.1037–1050. PMID: 1968349.
18. Piccardoni P., Manarini S., Federico L., Bagoly Z., Pecce R., Martelli N., Piccoli A., Totani L., Cerletti C., Evangelista V. SRC-dependent outside-in signalling is a key step in the process of autoregulation of beta2 integrins in polymorphonuclear cells // *Biochem. J.* 2004. Vol.380(Pt1). P.57–65. <https://doi.org/10.1042/BJ20040151>
19. Vetvicka V., Thornton B.P., Ross G.D. Soluble beta-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (CD11B/CD18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of IC3B-opsonized target cells // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol.98, Iss.1. P.50–61. <https://doi.org/10.1172/JCI118777>
20. Kulkarni R., Wiemer E.A., Chang W. Role of lipid rafts in pathogen-host interaction – A Mini Review // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 12, Article number: 815020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.815020>

21. Kotzé L.A., Young C., Leukes V.N., John V., Fang Z., Walzl G., Lutz M.B., du Plessis N. Mycobacterium tuberculosis and myeloid-derived suppressor cells: Insights into caveolin rich lipid rafts // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 53, Article number: 102670. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102670>
22. Iwabuchi K, Nakayama H, Hanafusa K. Lactosylceramide-enriched microdomains mediate human neutrophil immunological functions via carbohydrate-carbohydrate interaction // *Glycoconj. J.* 2022. Vol.39, Iss.2. P.239–246. <https://doi.org/10.1007/s10719-022-10060-0>
23. Hanafusa K., Hotta T., Iwabuchi K. Glycolipids: Linchpins in the organization and function of membrane microdomains // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020; Vol.8. Article number: 589799. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.589799>
24. Thomas S., Preda-Pais A., Casares S., Brumeanu T. Analysis of lipid rafts in T cells // *Mol. Immunol.* 2004. Vol.41, Iss.4. P. 399–409. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.03.022>
25. Hosokawa H., Rothenberg E.V. Cytokines, transcription factors, and the initiation of T-cell development // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018. Vol.10, Iss.5. Article number: a028621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028621>
26. Yamasaki S., Saito T. Molecular basis for pre-tcr-mediated autonomous signaling // *Trends Immunol.* 2007. Vol.28, Iss.1. P.39–43. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.006>
27. Saint-Ruf C., Panigada M., Azogui O., Debey P., von Boehmer H., Grassi F. Different initiation of pre-TCR and $\gamma\delta$ TCR signalling // *Nature*. 2000. Vol.406, Iss.6795. P.524–527. <https://doi.org/10.1038/35020093>
28. Ferrera D., Panigada M., Porcellini S., Grassi F. Recombinase-deficient T cell development by selective accumulation of CD3 into lipid rafts // *Eur. J. Immunol.* 2008. Vol.38, Iss.4. P.1148–1156. <https://doi.org/10.1002/eji.200737917>
29. Fu G., Yu M., Chen Y., Zheng Y., Zhu W., Newman D.K., Wang D., Wen R. Phospholipase C1 is required for pre-TCR signal transduction and pre-T cell development // *Eur. J. Immunol.* 2018. Vol.47, Iss.1. P.74–83. <https://doi.org/10.1002/eji.201646522>
30. Bovolenta E.R., García-Cuesta E.M., Horndler L., Ponomarenko J., Schamel W.W., Mellado M., Castro M., Abia D., van Santen H.M. A set point in the selection of the $\alpha\beta$ TCR T cell repertoire imposed by pre-TCR signaling strength // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2022. Vol.119, Iss.22. Article number: e2201907119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2201907119>
31. Popovic Z.V., Rabionet M., Jennemann R., Kronic D., Sandhoff R., Gröne H-J., Porubsky S. Glucosylceramide synthase is involved in development of invariant natural killer T cells // *Front. Immunol.* 2017. Vol.8. Article number: 848. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00848>
32. Петров А.М., Зефирова А.Л. Холестерин и липидные плотники биологических мембран. Роль в секреции, рецепции и функционировании ионных каналов // *Успехи физиологических наук*. 2013. Т.44, №1. С.17–38. EDN: QCCYEL.
33. Inokuchi J., Nagafuku M., Ohno I., Suzuki A. Distinct selectivity of gangliosides required for CD4+ T and CD8+ T cell activation // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. Vol.1851, Iss.1. P.98–106. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.07.013>
34. Imanishi T., Saito T. T cell co-stimulation and functional modulation by innate signals // *Trends Immunol.* 2020. Vol.41, Iss.3. P.200–212. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.01.003>
35. Chapoval A.I., Chapoval S.P., Shcherbakova N.S., Shcherbakov D.N. Immune checkpoints of the B7 family. part 2. representatives of the B7 family B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6, B7-H7, and ILDR2 and their receptors // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2019. Vol.45, Iss.5. P.321–334. <https://doi.org/10.1134/S1068162019050091>
36. Kläsener K., Maity P.C., Hobeika E., Yang J., Reth M. B cell activation involves nanoscale receptor reorganizations and inside-out signaling by Syk // *eLife*. 2014. Vol.3. Article number: e02069. <https://doi.org/10.7554/eLife.02069>
37. Minguet S., Kläsener K., Schaffer A-M., Fiala G.J., Osteso-Ibáñez T, Raute K., Navarro-Lérida I., Hartl F.A., Seidl M., Reth M., Del Pozo M.A. Caveolin-1-dependent nanoscale organization of the BCR regulates B cell tolerance // *Nat. Immunol.* 2018. Vol.18, Iss.10. P.1150–1159. <https://doi.org/10.1038/ni.3813>
38. Palacios-Rápalo S.N., De Jesús-González L.A., Cordero-Rivera C.D., Farfan-Morales C.N., Osuna-Ramos J.F., Martínez-Mier G., Quistián-Galván J., Muñoz-Pérez A., Bernal-Dolores V., del Ángel R.M., Reyes-Ruiz J.M. Cholesterol-rich lipid rafts as platforms for SARS-COV-2 entry // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number: 796855. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.796855>
39. Llorente García I., Marsh M. A biophysical perspective on receptor-mediated virus entry with a focus on HIV // *Biochim. Biophys. Acta. Biomembr.* 2020. Vol.1862, Iss.6. Article number: 183158. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.183158>
40. Wang Y., Grunewald M., Perlman S. Coronaviruses: An updated overview of their replication and pathogenesis // *Methods Mol. Biol.* 2020. Vol.2203. P.1–29. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0900-2_1
41. Sviridov D., Miller Y.I., Ballout R.A., Remaley A.T., Bukrinsky M. Targeting lipid rafts – a potential therapy for COVID-19 // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number: 574508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574508>
42. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-COV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol.181, Iss.2. P.271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

43. Ballout R.A., Sviridov D., Bukrinsky M.I., Remaley A.T. The lysosome: A potential juncture between SARS-CoV-2 infectivity and niemann-pick disease type C, with therapeutic implications // *FASEB J.* 2020. Vol.34, Iss.6. P.7253–7264. <https://doi.org/10.1096/fj.202000654R>
44. Owczarek K., Szczepanski A., Milewska A., Baster Z., Rajfur Z., Sarna M., Pyrc K. Early events during human coronavirus OC43 entry to the cell // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. Article number: 7124. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25640-0>
45. Ewers H., Helenius A. Lipid-mediated endocytosis // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. Vol.3, Iss.8. Article number: a004721. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004721>
46. Guo H., Huang M., Yuan Q., Wei Y., Gao Y., Mao L., Gu L., Tan Y.W., Zhong Y., Liu D., Sun S. The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus Beaudette strain // *PLoS One.* 2017. Vol.12, Iss.1. Article number: e0170123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170123>
47. Faisal H.M.N., Katti K.S., Katti D.R. Binding of SARS-COV-2 (COVID-19) and SARS-COV to human ACE2: Identifying binding sites and consequences on ACE2 stiffness // *Chem. Phys.* 2021. Vol.551. Article number: 111353. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2021.111353>
48. Lu Y., Liu D.X., Tam J.P. Lipid rafts are involved in SARS-COV entry into Vero E6 cells // *Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol.369, Iss.2. P.344–349. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.02.023>
49. Chaudhary N., Gomez G.A., Howes M.T., Lo H.P., McMahon K-A., Rae J.A., Schieber N.L., Hill M.M., Gaus K., Yap A.S., Parton R.G. Endocytic crosstalk: Cavins, caveolins, and caveolae regulate clathrin-independent endocytosis // *PLoS Biol.* 2014. Vol.12, Iss.4. Article number: e1001832. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001832>
50. Jolly C., Sattentau Q.J. Human immunodeficiency virus type 1 virological synapse formation in T cells requires lipid raft integrity // *J. Virol.* 2005. Vol.79, Iss.18. P.12088–12094. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.18.12088-12094.2005>
51. Wang H., Yang P., Liu K., Guo F., Zhang Y., Zhang G., Jiang C. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway // *Cell Res.* 2008. Vol.18, Iss.2. P.290–301. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.15>

REFERENCES

1. Hakomori S. Glycosphingolipids in cellular interaction, differentiation, and oncogenesis. *Annu. Rev. Biochem.* 1981; 50(1):733–764. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.50.070181.003505>
2. Kusumi A., Fujiwara T.K., Tsunoyama T.A., Kasai R.S., Liu A., Hirosawa K.M., Kinoshita M., Matsumori N., Komura N., Ando H., Suzuki K.G. Defining raft domains in the plasma membrane. *Traffic* 2019; 21(1):106–137. <https://doi.org/10.1111/tra.12718>
3. Murate M., Abe M., Kasahara K., Iwabuchi K., Umeda M., Kobayashi T. Transbilayer lipid distribution in Nano Scale. *J. Cell. Sci.* 2015; 128(8):1627–1638. <https://doi.org/10.1242/jcs.163105>
4. Iwabuchi K., Nakayama H., Oizumi A., Suga Y., Ogawa H., Takamori K. Role of ceramide from glycosphingolipids and its metabolites in immunological and inflammatory responses in humans. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:120748. <https://doi.org/10.1155/2015/120748>
5. Schengrund C-L. “Multivalent” Saccharides: Development of new approaches for inhibiting the effects of glycosphingolipid-binding pathogens. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 65(5):699–707. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01553-8](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01553-8)
6. Yates A., Rampersaud A. Sphingolipids as receptor modulators: An overview. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998; 845(1):57–71. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09662.x>
7. Kabayama K., Sato T., Saito K., Loberto N., Prinetti A., Sonnino S., Kinjo M., Igarashi Y., Inokuchi J. Dissociation of the insulin receptor and caveolin-1 complex by ganglioside GM3 in the state of insulin resistance. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2007; 104(34):13678–13683. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703650104>
8. Prasanna X., Jafurulla M.D., Sengupta D., Chattopadhyay A. The ganglioside GM1 interacts with the serotonin 1A receptor via the sphingolipid binding domain. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1858(11):2818–2826. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.08.009>
9. Kumar A., Suryadevara N., Hill T.M., Bezbradica J.S., Van Kaer L., Joyce S. Natural killer T cells: An Ecological Evolutionary Developmental Biology Perspective. *Front. Immunol.* 2017; 8:1858. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01858>
10. Blander J.M., Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science* 2004; 304(5673):1014–1018. <https://doi.org/10.1126/science.1096158>
11. Duan Z., He Y., Wang J., Chen X., Chen Q., Li M. *Candida auris* induces phagocytosis, reactive oxygen species production and inflammation through TLR2, TLR4 and dectin-1 dependent signaling in macrophages. *Research Square* 2023; preprint (version 1). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2765520/v1>
12. Houde M., Gottschalk M., Gagnon F., Van Calsteren M-R., Segura M. *Streptococcus suis* capsular polysaccharide inhibits phagocytosis through destabilization of lipid microdomains and prevents lactosylceramide-dependent recognition.

Infect. Immun. 2012; 80(2):506–517. <https://doi.org/10.1128/IAI.05734-11>

13. Nakayama H., Kurihara H., Morita Y.S., Kinoshita T., Mauri L., Prinetti A., Sonnino S., Yokoyama N., Ogawa H., Takamori K., Iwabuchi K. Lipoarabinomannan binding to lactosylceramide in lipid rafts is essential for the phagocytosis of Mycobacteria by human neutrophils. *Sci. Signal.* 2016; 9(449):ra101. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf1585>

14. Hakomori S. Structure, organization, and function of glycosphingolipids in membrane. *Curr. Opin. Hematol.* 2003; 10(1):16–24. <https://doi.org/10.1097/00062752-200301000-00004>

15. Álvarez R., López D.J., Casas J., Lladó V., Higuera M., Nagy T., Barceló M., Busquets X., Escribá P.V. G protein–membrane interactions I: Gα11 myristoyl and palmitoyl modifications in protein–lipid interactions and its implications in membrane microdomain localization. *Biochim. Biophys. Acta* 2015; 1851(11):1511–1520. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2015.08.001>

16. Chiricozzi E., Ciampa M.G., Brasile G., Compostella F., Prinetti A., Nakayama H., Ekyalongo R.C., Iwabuchi K., Sonnino S., Mauri L. Direct interaction, instrumental for signaling processes, between LacCer and Lyn in the lipid rafts of neutrophil-like cells. *J. Lipid Res.* 2015; 56(1):129–141. <https://doi.org/10.1194/jlr.M055319>

17. Arnaout M. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18. *Blood* 1990; 75(5):1037–1050. PMID: 1968349.

18. Piccardoni P., Manarini S., Federico L., Bagoly Z., Pecce R., Martelli N., Piccoli A., Totani L., Cerletti C and Evangelista V. SRC-dependent outside-in signalling is a key step in the process of autoregulation of beta2 integrins in polymorphonuclear cells. *Biochem. J.* 2004; 380(Pt1):57–65. <https://doi.org/10.1042/BJ20040151>

19. Vetvicka V., Thornton B.P., Ross G.D. Soluble beta-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (CD11B/CD18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of IC3B-opsonized target cells. *J. Clin. Invest.* 1996; 98(1):50–61. <https://doi.org/10.1172/JCI118777>

20. Kulkarni R., Wiemer E.A., Chang W. Role of lipid rafts in pathogen-host interaction – A Mini Review. *Front. Immunol.* 2022; 12:815020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.815020>

21. Kotzé L.A., Young C., Leukes V.N., John V., Fang Z., Walzl G., Lutz M.B., du Plessis N. Mycobacterium tuberculosis and myeloid-derived suppressor cells: Insights into caveolin rich lipid rafts. *EBioMedicine* 2020; 53:102670. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102670>

22. Iwabuchi K., Nakayama H., Hanafusa K. Lactosylceramide-enriched microdomains mediate human neutrophil immunological functions via carbohydrate-carbohydrate interaction. *Glycoconj. J.* 2022; 39(2):239–46. <https://doi.org/10.1007/s10719-022-10060-0>

23. Hanafusa K., Hotta T., Iwabuchi K. Glycolipids: Linchpins in the organization and function of membrane microdomains. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8:589799. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.589799>

24. Thomas S., Preda-Pais A., Casares S., Brumeanu T. Analysis of lipid rafts in T cells. *Mol. Immunol.* 2004; 41(4):399–409. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.03.022>

25. Hosokawa H., Rothenberg E.V. Cytokines, transcription factors, and the initiation of T-cell development. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018; 10(5):a028621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028621>

26. Yamasaki S., Saito T. Molecular basis for pre-tcr-mediated autonomous signaling. *Trends Immunol.* 2007; 28(1):39–43. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.006>

27. Saint-Ruf C., Panigada M., Azogui O., Debey P., von Boehmer H., Grassi F. Different initiation of pre-TCR and γδTCR signalling. *Nature* 2000; 406(6795):524–527. <https://doi.org/10.1038/35020093>

28. Ferrera D., Panigada M., Porcellini S., Grassi F. Recombinase-deficient T cell development by selective accumulation of CD3 into lipid rafts. *Eur. J. Immunol.* 2008; 38(4):1148–1156. <https://doi.org/10.1002/eji.200737917>

29. Fu G., Yu M., Chen Y., Zheng Y., Zhu W., Newman D.K., Wang D., Wen R. Phospholipase Cγ1 is required for pre-TCR signal transduction and pre-T cell development. *Eur. J. Immunol.* 2018; 47(1):74–83. <https://doi.org/10.1002/eji.201646522>

30. Bovolenta E.R., García-Cuesta E.M., Horndler L., Ponomarenko J., Schamel W.W., Mellado M., Castro M., Abia D., van Santen H.M. A set point in the selection of the αβTCR T cell repertoire imposed by pre-TCR signaling strength. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(22):e2201907119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2201907119>

31. Popovic Z.V., Rabionet M., Jennemann R., Krunic D., Sandhoff R., Gröne H-J., Porubsky S. Glucosylceramide synthase is involved in development of invariant natural killer T cells. *Front. Immunol.* 2017; 8:848. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00848>

32. Petrov A.M., Zefirov A.L. [Cholesterol and lipid rafts in the biological membranes. Role in the release, reception and ion channel functions]. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* 2013; 44(1):17–38 (in Russian).

33. Inokuchi J., Nagafuku M., Ohno I., Suzuki A. Distinct selectivity of gangliosides required for CD4+ T and CD8+ T cell activation. *Biochim. Biophys. Acta* 2015; 1851(1):98–106. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2014.07.013>

34. Imanishi T., Saito T. T cell co-stimulation and functional modulation by innate signals. *Trends Immunol.* 2020; 41(3):200–212. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.01.003>

35. Chapoval A.I., Chapoval S.P., Shcherbakova N.S., Shcherbakov D.N. Immune checkpoints of the B7 family. part

2. representatives of the B7 family B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6, B7-H7, and ILDR2 and their receptors. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2019; 45(5):321–334. <https://doi.org/10.1134/S1068162019050091>
36. Kläsener K., Maity P.C., Hobeika E., Yang J., Reth M. B cell activation involves nanoscale receptor reorganizations and inside-out signaling by Syk. *eLife* 2014; 3:e02069. <https://doi.org/10.7554/eLife.02069>
37. Minguet S., Kläsener K., Schaffer A-M., Fiala G.J., Osteso-Ibáñez T., Raute K., Navarro-Lérida I., Hartl F.A., Seidl M., Reth M., Del Pozo MA. Caveolin-1-dependent nanoscale organization of the BCR regulates B cell tolerance. *Nat. Immunol.* 2018; 18(10):1150–1159. <https://doi.org/10.1038/ni.3813>
38. Palacios-Rápalo S.N., De Jesús-González L.A., Cordero-Rivera C.D., Farfan-Morales C.N., Osuna-Ramos JF., Martínez-Mier G., Quistián-Galván J., Muñoz-Pérez A., Bernal-Dolores V., del Ángel R.M., Reyes-Ruiz J.M. Cholesterol-rich lipid rafts as platforms for SARS-COV-2 entry. *Front. Immunol.* 2021; 12:796855. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.796855>
39. Llorente García I., Marsh M. A biophysical perspective on receptor-mediated virus entry with a focus on HIV. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2020; 1862(6):183158. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.183158>
40. Wang Y., Grunewald M., Perlman S. Coronaviruses: An updated overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2020; 2203:1–29. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0900-2_1
41. Sviridov D., Miller Y.I., Ballout R.A., Remaley A.T., Bukrinsky M. Targeting lipid rafts – a potential therapy for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11:574508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574508>
42. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-COV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
43. Ballout R.A., Sviridov D., Bukrinsky M.I., Remaley A.T. The lysosome: A potential juncture between SARS-CoV-2 infectivity and niemann-pick disease type C, with therapeutic implications. *FASEB J.* 2020; 34(6):7253–7264. <https://doi.org/10.1096/fj.202000654R>
44. Owczarek K., Szczepanski A., Milewska A., Baster Z., Rajfur Z., Sarna M., Pyrc K. Early events during human coronavirus OC43 entry to the cell. *Sci. Rep.* 2018; 8:7124. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25640-0>
45. Ewers H., Helenius A. Lipid-mediated endocytosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011; 3(8):a004721. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004721>
46. Guo H., Huang M., Yuan Q., Wei Y., Gao Y., Mao L., Gu L., Tan Y.W., Zhong Y., Liu D., Sun S. The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus Beaudette strain. *PLoS One* 2017; 12(1):e0170123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170123>
47. Faisal H.M.N., Katti K.S., Katti D.R. Binding of SARS-COV-2 (COVID-19) and SARS-COV to human ACE2: Identifying binding sites and consequences on ACE2 stiffness. *Chem. Phys.* 2021; 551:111353. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2021.111353>
48. Lu Y., Liu D.X., Tam J.P. Lipid rafts are involved in SARS-COV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2008; 369(2):344–349. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.02.023>
49. Chaudhary N., Gomez G.A., Howes M.T., Lo H.P., McMahon K-A., Rae J.A., Schieber N.L., Hill M.M., Gaus K., Yap A.S., Parton R.G. Endocytic crosstalk: Cavins, caveolins, and caveolae regulate clathrin-independent endocytosis. *PLoS Biol.* 2014; 12(4):e1001832. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001832>
50. Jolly C., Sattentau Q.J. Human immunodeficiency virus type 1 virological synapse formation in T cells requires lipid raft integrity. *J. Virol.* 2005; 79(18):12088–12094. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.18.12088-12094.2005>
51. Wang H., Yang P., Liu K., Guo F., Zhang Y., Zhang G., Jiang C. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res.* 2008; 18(2):290–301. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.15>

Информация об авторах:

Егор Михайлович Устинов, лаборант-исследователь, 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: eustinov.asma@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-8732>

Author information:

Egor M. Ustinov, Research Laboratory Assistant, 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: eustinov.asma@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6235-8732>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Карен Саргисович Лязгиан, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

Karen S. Lyazgiyan, PhD student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

*Поступила 15.06.2023
Принята к печати 30.06.2023*

*Received June 15, 2023
Accepted June 30, 2023*

УДК 612.216:681.586

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-159-173

КОНТАКТНЫЕ СПОСОБЫ РЕГИСТРАЦИИ ЧАСТОТЫ ДЫХАНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.А.Гаранин, А.О.Рубаненко, И.Д.Шипунов, В.С.Рогова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

РЕЗЮМЕ. Введение. Частота дыхания, как известно, является одним из наиболее важных показателей, отражающих жизненно важные функции человека. Увеличение частоты дыхания может наблюдаться при многих заболеваниях и синдромах, например, при хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, бронхиальной астме, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, анемии и т.д. В связи с активным внедрением в клиническую практику телемедицинского мониторинга, измерение вышеуказанного показателя представляется особенно актуальным с целью раннего выявления и профилактики осложнений хронических неинфекционных заболеваний, а также проведения динамического контроля состояния пациентов, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. **Цель.** Поиск и актуализация сведений о существующих и перспективных разработках для контроля частоты дыхания, основанных на разных физических принципах. Поиск информации осуществлялся в поисковых системах и наукометрических базах PubMed, Scopus, MedLine и РИНЦ. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «respiratory rate», «contact», «measurement», «sensor». **Результаты.** Контактные методы определения частоты дыхания включают в себя широкую номенклатуру датчиков, основанных на различных физических принципах. Все разновидности датчиков имеют свои сферы применения, однако при этом не лишены недостатков. Для достижения максимальной точности мониторинга частоты дыхания необходимо тщательно оценивать условия, в которых находится пациент, подбирая к ним наиболее подходящие технологические решения. Вероятно, комплексные системы, включающие в себя несколько различных датчиков, способны нивелировать многие недостатки. Кроме того, развитие методов информационного анализа, технологии машинного обучения и искусственного интеллекта способны увеличить чувствительность и точность методов, снижая частоту ошибок, связанных с различными искажениями и артефактами. **Заключение.** Таким образом, технологическое развитие открывает широкие возможности для длительного мониторинга витальных функций, профилактики и своевременного реагирования на неблагоприятные события.

Ключевые слова: частота дыхания, контактные датчики, мониторинг, измерение.

CONTACT METHODS FOR REGISTERING RESPIRATORY RATE: OPPORTUNITIES AND PERSPECTIVES

A.A.Garanin, A.O.Rubanenko, I.D.Shipunov, V.S.Rogova

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Respiratory rate is known to be one of the most important indicators reflecting the vital functions of a person. An increase in respiratory rate can be found in many diseases and pathological conditions, for example, in chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, bronchial asthma, myocardial infarction, heart failure, anaemia, etc. Due to the active introduction of telemedicine monitoring into clinical practice, the measurement of the

Контактная информация

Андрей Александрович Гаранин, канд. мед. наук, директор научно-практического центра дистанционной медицины Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443079, Россия, г. Самара, пр-т Карла Маркса, 165Б. E-mail: a.a.garanin@samsmu.ru

Correspondence should be addressed to

Andrey A. Garanin, MD, PhD (Med.), Director of Scientific and Practical Centre of Distant Medicine, Clinics of Samara State Medical University, 165B Carl Marx Ave., Samara, 443079, Russian Federation. E-mail: a.a.garanin@samsmu.ru

Для цитирования:

Гаранин А.А., Рубаненко А.О., Шипунов И.Д., Рогова В.С. Контактные способы регистрации частоты дыхания: возможности и перспективы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.159–173. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-159-173

For citation:

Garanin A.A., Rubanenko A.O., Shipunov I.D., Rogova V.S. Contact methods for registering respiratory rate: opportunities and perspectives. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):159–173 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-159-173

abovementioned indicator is particularly relevant for the purpose of early detection and prevention of complications of chronic non-infectious diseases, as well as dynamic monitoring of the condition of patients in both inpatient and outpatient settings. **Aim.** To search and update information about existing and promising developments for the control of respiratory rate based on different physical principles. **Materials and methods.** For this review we used databases PubMed, Scopus, MedLine and eLIBRARY. The following keywords were used for the search: “respiratory rate”, “contact”, “measurement”, “sensor”. **Results.** Contact methods for measuring respiratory rate include a wide range of sensors based on various physical principles. All types of sensors have their own application, but also they have some drawbacks. In order to achieve maximum accuracy of respiratory rate monitoring, it is necessary to carefully assess the conditions in which the patient is located, selecting the most appropriate technological solutions for them. Probably, complex systems, including several different sensors, are able to overcome many shortcomings. In addition, the development of information analysis methods, machine learning and artificial intelligence technologies can increase the sensitivity and accuracy of methods of measuring respiratory rate, reducing the frequency of bias associated with various artefacts. **Conclusion.** Thus, technological development opens up wide opportunities for long-term monitoring of vital functions, prevention and timely response to adverse events.

Keywords: respiratory rate, contact sensors, monitoring, measurement.

Контроль частоты дыхательных движений (ЧДД) является неотъемлемой частью диагностики и мониторинга жизненно важных функций человека. Ценность данного метода возрастает при использовании искусственного интеллекта в сочетании с дистанционным контролем физиологических параметров. В этой связи необходима разработка и внедрение технологий, направленных на телемедицинский мониторинг жизненно важных показателей состояния здоровья человека с целью раннего выявления и профилактики осложнений хронических неинфекционных заболеваний, а также проведения динамического контроля состояния пациентов.

Авторы полагают, что изучение сведений, посвященных различным аспектам контроля ЧДД, позволит ученым нашей страны, задействованным в разработке новых методов диагностики, глубже понять преимущества и недостатки существующих технологий контроля вышеуказанного показателя, и определить направление для дальнейших разработок. Активизация инженерной мысли особенно актуальна в контексте анонсированного Правительством России курса на импортозамещение и технологического суверенитета нашей страны.

Наиболее популярны и распространены в медицинской практике контактные методы регистрации ЧДД. Большая часть из них основана на регистрации таких сигналов, как: дыхательный поток, температура и влажность вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, движение грудной стенки. Каждый из описанных ниже методов имеет свои преимущества и недостатки [1, 2].

Целью данного обзора послужили поиск и актуализация сведений о существующих и перспективных разработках для контроля ЧДД, основанных на разных физических принципах. Поиск информации осуществлялся в поисковых системах и наукометрических базах PubMed, Scopus, MedLine и РИНЦ. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «respiratory rate», «contact», «measurement», «sensor».

Методы определения скорости и объема воздушного потока

Наиболее точный способ контроля дыхания – изме-

рение скорости и/или объема вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Для этого в науке и клинической практике используются различные устройства. Одними из таких устройств являются флоуметры, среди которых, в зависимости от примененного физического принципа, различают: дифференциальные флоуметры (включают в себя пневмотахографы и диафрагменные флоуметры), турбинные флоуметры, термоанемометры [3]. Они находят свое применение в составе различных медицинских устройств, таких как аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или спирометры. С помощью пневмотахографов проводится пневмотахография – метод графической регистрации объемной скорости потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха (самостоятельно используется редко). С применением турбинных флоуметров можно измерить различные показатели вентиляции легких, например, дыхательный объем, объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированную жизненную емкость легких и т.д., что используется при проведении спирометрии. Также существует простой метод измерения пиковой скорости выдоха, который может использоваться пациентами самостоятельно в амбулаторных условиях – пикфлоуметрия.

Методы, основанные на измерении скорости и/или объема вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, часто используются в качестве эталона при тестировании других способов измерения ЧДД. Такие устройства практически не чувствительны к факторам окружающей среды. Дифференциальные и турбинные флоуметры также малочувствительны к артефактам движения тела человека, что позволяет использовать их, например, у спортсменов. Однако такие измерения довольно трудоемки, а устройства либо слишком громоздки (дифференциальные флоуметры), либо слишком хрупки (термоанемометры) для их длительного использования вне стен медицинского учреждения. В связи с этим все большую популярность набирают оптоволоконные флоуметры. В основе принципа их работы – изменение мощности света и изгиба волокна в ответ на поток вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, которое фиксируется встроенным фотоприемником. Дан-

ные устройства имеют небольшие размеры, высокую износостойкость и скорость измерений. Кроме того, оптоволоконные флоуметры не чувствительны к сильному электромагнитному полю, что позволяет их использовать у пациентов при проведении магнитно-резонансной томографии. Описанный метод измерения возможно применять при мониторинге как взрослых пациентов, так и детей, в том числе грудного возраста [4–7]. К недостаткам оптоволоконных флоуметров можно отнести сравнительно высокую стоимость, а также наличие проводов.

В целом, к недостаткам датчиков, которые измеряют скорость и/или объем вдыхаемого и выдыхаемого воздуха можно отнести тот факт, что вышеуказанные измерения, чаще всего, проводятся с помощью маски, что может создавать определенные неудобства пациентам, находящимся в отделении интенсивной терапии, спортсменам и т.д.

Методы определения температуры и влажности воздушного потока

Помимо скорости и объема вдыхаемый и выдыхаемый воздух также характеризуется изменением температуры и влажности. Этот факт положен в основу работы целого ряда различных устройств для мониторинга ЧДД. Так, разница температуры воздуха вдоха и выдоха может достигать 15°C [8]. Для регистрации данного показателя существует множество устройств, различающихся принципами работы и технологией. Наиболее распространены датчики на электрической основе. К ним относятся различные термисторы, термомпары и пироэлектрические устройства. Существуют и оптоволоконные датчики, которые чаще всего встраиваются в небольшой зонд или маску аппарата ИВЛ. Преимуществом таких устройств является компактность, нечувствительность к электрическим и магнитным полям, низкая чувствительность к артефактам движения человека. Это позволяет применять волоконно-оптические датчики для сбора данных о дыхании во время проведения магнитно-резонансной томографии, а также использовать у спортсменов. В тоже время такие устройства являются дорогостоящими (в первую очередь, оптоволоконные датчики) и чувствительными к механической деформации [9–12]. Кроме того, определенным недостатком в некоторых случаях может стать наличие маски, с помощью которой проводится измерение температуры воздуха, и проводов.

Еще один показатель, отличающийся во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе – относительная влажность. В первом случае она составляет от 40 до 80%, а во втором – достигает 100% [13]. Существует множество устройств, фиксирующих подобное изменение. Чаще всего используются резистивные и емкостные датчики. Однако в настоящее время все больший интерес представляет новое поколение устройств, чья работа основана на оптоволоконных датчиках, наночастицах, нанокристаллах и графите. Как и аппараты, фиксирую-

щие изменение температуры, подобные механизмы используются для измерений в стационарных условиях и применяются у взрослых и детей. Данные устройства, как правило, обладают небольшими размерами, но должны обязательно располагаться возле носа и/или рта и часто встраиваются в маски. Датчики, основанные на нанокристаллах и наночастицах, резистивные и емкостные датчики имеют сравнительно невысокую стоимость и низкую чувствительность к артефактам движения человека, но имеют невысокую устойчивость к факторам окружающей среды. В то же время оптоволоконные датчики более устойчивы к изменениям различных факторов окружающей среды [14–16], однако имеют более высокую стоимость. Для всех датчиков, измеряющих относительную влажность вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, отрицательным фактором для некоторых пациентов может являться наличие маски и проводов.

Фотоплетизмография для оценки частоты дыхания

Одним из методов измерения ЧДД является пульсоксиметрия. Развитие микроэлектроники, светодиодов различных диапазонов, высокочувствительных фотоприемников позволило применять фотоплетизмографический метод для измерения уровня насыщения крови кислородом, а также ЧДД. «Золотым стандартом» при выборе места установки датчика в связи с доступностью и богатой васкуляризацией является палец. В случае, если руки пациента недоступны, возможно использование альтернативных мест измерения: лоб, кончик носа или мочка уха [17, 18]. Большой точностью отличается измерение на шее. Последние проведенные исследования показали, что при полном отсутствии дыхания (апноэ) показатели мощности дыхания полностью пропадают с сигналов с шеи, тогда как пальцевой пульсоксиметр продолжает передавать некоторые показатели дыхания. Таким образом, фотоплетизмография на шее видится более перспективной и точной для контроля дыхания, в частности, для регистрации эпизодов апноэ [19–22]. В целом, данный метод отличается относительной простотой и низкой стоимостью. Однако его точность может снижаться при движениях пациента и наличии механических препятствий, например, гель-лака [23], деформации ногтей, а также при гипоперфузии, выраженной анемии и т.д. Поэтому правильный выбор датчика для пульсоксиметрии с учетом преимуществ и недостатков различных методов ее проведения может уменьшить некоторые вышеуказанные недостатки.

Измерение частоты дыхания по данным электрокардиографии

Еще одним контактным методом контроля ЧДД является измерение на основе регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). Данный способ основан на двух принципах. Первый – это выявление так называемой респираторной синусовой аритмии – изменений интер-

валов $R-R$ при увеличении частоты сердечных сокращений при вдохе и снижении – при выдохе. Данный способ отличается сложностью в техническом и вычислительном аспекте. Метод, основанный на изменении частоты сердечных сокращений, обозначается аббревиатурой RSA. Второй принцип основан на изменении положения электрической оси сердца относительно расположения электродов во время акта дыхания. Данное явление вызвано незначительным изменением положения сердца относительно установленных датчиков и изменением объема легких. Этот метод обозначается аббревиатурой EDR. Для регистрации кривой ЭКГ чаще всего используются различные электроды. Однако в настоящее время доказана возможность применения различных полимеров и тканей для получения необходимых сигналов, которые интегрируются в так называемую «умную» одежду. Кроме того в последние годы были проведены многообещающие исследования по влиянию расположения датчиков на теле пациентов. Например, разработаны специальные электроды на запястье. По имеющимся данным, погрешность измерений, полученных от такого устройства, составляет 3,5-8,5% у здоровых людей в обычных условиях. Также были проведены работы по исследованию возможности использования двух проксимальных беспроводных кожных датчиков для записи 12-канальной ЭКГ и поиску наиболее оптимального их расположения на теле. Средняя погрешность такого способа составила от 2,5 до 5%. Была доказана возможность использования данных устройств для контроля ЧДД. Измерения на основе анализа ЭКГ являются высокоэффективными, отличаются возможностью интеграции в различные носимые устройства и низким энергопотреблением. При этом точность измерений с помощью данного метода может значительно снижаться при активных движениях пациента, погрешностях расположения электродов или их неплотного прилегания к коже, что создает определенные ограничения при их использовании [24–27]. При применении проводных датчиков для регистрации ЭКГ определенным недостатком для некоторых пациентов может являться наличие проводов, также при регистрации 12-канальной ЭКГ значительно возрастает стоимость такого решения.

Форскардиография – новый метод контроля частоты дыхания

Еще одним способом контроля дыхания является недавно разработанный метод на основе данных, получаемых датчиками форскардиографии (forcsecardiography). Это устройство позволяет регистрировать колебания грудной стенки, вызванные сердечной деятельностью. Анализ получаемых данных показал, что сигнал содержит как компонент, соответствующий сердечной деятельности, так и низкочастотную импульсацию, соответствующую дыхательной деятельности человека (R-FCG). Было проведено клиническое исследование, которое продемонстрировало, что данные, по-

лученные от такого устройства, отличаются большей точностью, чем данные, полученные путем анализа ЭКГ (EDR). Так, чувствительность данного метода составила 100% (EDR же – 95,8%), а прогностическая ценность, соответственно, 98,9% против 95,2%. Датчики для регистрации таких колебаний небольшие и достаточно дешевые, что позволяет использовать их в течение длительных промежутков времени пациентами в их повседневной деятельности. Это расширяет возможности в области непрерывного мониторинга жизненно важных показателей сердечной деятельности и дыхания у пациентов [28].

Акустические методы оценки частоты дыхания

Определенный интерес представляет метод контроля ЧДД с помощью акустических датчиков. Он основан на фиксации и анализе дыхательных шумов, которые формируются при прохождении воздуха через дыхательные пути пациента. Современные датчики, подавляющее число которых является различными микрофонами, обладают высокой чувствительностью и компактностью, что делает их достаточно удобными для повседневного использования. Подобные устройства могут быть представлены в виде небольшого носимого оборудования или даже могут быть интегрированы в телефон пациента. Существует возможность передачи сигнала с помощью Bluetooth-гарнитуры. Вместе с тем данный метод остается подвержен влиянию фонового шума и активности человека. Кроме того, сохраняется зависимость от места расположения датчика, имеются сложности в обработке получаемого сигнала для получения точных и достоверных результатов [29, 30].

Фонокардиография – относительно давно используемый метод обследования, который снова начинает представлять интерес исследователей и врачей-клиницистов в контексте развития способов анализа и обработки информации – например, wavelet-анализа, демонстрирующего перспективные результаты коррекции получаемых данных [31].

Перспективным видится использование датчиков, способных одновременно определять несколько показателей жизнедеятельности. R.Abbasi-Kesbi et al. [32] предложили использовать беспроводной акустический датчик, определяющий частоту сердечных сокращений и дыхания на основе фонокардиографии. Описанный датчик продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность к нарушениям дыхания на уровне 98,1 и 98,3%, соответственно. Таким образом, данный метод может использоваться для распознавания респираторных нарушений у пациентов.

X.Lu et al. [29] предложили метод определения апноэ и ЧДД с помощью двух микрофонов, закрепленных на трахее человека. Один микрофон при этом записывал звуки дыхания, второй – звуки окружающей среды для их последующей фильтрации. Данный метод позволяет определять не только ЧДД, но и сердечные

звуки. В последующем, полученную звуковую дорожку обрабатывали при помощи предложенного алгоритма. Данный метод продемонстрировал частоту 92,3% в обнаружении апноэ при 99,36% специфичности, 85,27% чувствительности и 91,49% точности. При этом влияние речи и внешних шумов оставалось в небольших пределах.

Капнография для оценки частоты дыхания

В настоящее время увеличивается число пациентов, которые нуждаются в продолжительной респираторной поддержке, включая длительную неинвазивную вентиляцию легких (ДНВЛ). Среди них люди, страдающие хронической обструктивной болезнью легких, тяжелыми неврологическими заболеваниями, синдромом ожирения-гиповентиляции, рестриктивными расстройствами дыхания, нарушениями дыхания во сне. Такие больные продолжают получать респираторную поддержку и в домашних условиях, что, безусловно, требует применения современных технологий для широкого мониторинга их витальных показателей, в первую очередь – дыхательной функции. Получаемые данные позволят оптимизировать программы ДНВЛ, предотвращать или вовремя реагировать на развитие неблагоприятных событий [33]. В целом, телемониторинг у этих пациентов показал хорошие результаты: уменьшилось чувство тревоги, улучшился контроль за течением заболевания [34].

Некоторые исследователи осуществляли мониторинг респираторной функции у таких пациентов с помощью сочетания пульсоксиметрии и чрескожной капнографии [33, 35]. Данный подход позволял полноценно оценить дыхательную функцию и обнаружить развитие сложных дыхательных нарушений, характерных для лиц, находящихся на ДНВЛ – гипоксемию, связанную с несоответствием перфузии и вентиляции, гипо- и гипервентиляцию, вызывающую гипо- или апноэ, асинхронность вентилятора и пациента. Для решения таких задач применения пульсоксиметрии недостаточно, поэтому необходимо сочетанное использование нескольких методов [35].

Однако в ситуациях у пациентов с собственным спонтанным дыханием, S.D.Bergese et al. [36] было продемонстрировано, что точность данных о частоте дыхания, полученных с пульсоксиметра Nellcor™ Ox-iMax N-600x и обработанных с помощью специализированного программного обеспечения, может сравниться с точностью капнографии, оцененной врачом-анестезиологом. Вероятно, с дальнейшим развитием систем машинного обучения и искусственного интеллекта, пульсоксиметрия может стать крайне полезным и, в целом, достаточным методом для оценки функции дыхания у пациентов без сложных респираторных событий.

В тоже время исследователями продемонстрирована важность капнографии в мониторинге респираторной функции у пациентов со сложными респираторными событиями как в амбулаторных и до-

машних, так и в стационарных условиях. Методика капнографии основана на измерении парциального давления углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Получаемая при этом капнограмма может быть представлена временной функцией, либо измерением количества углекислого газа в воздухе, который выдыхает пациент. Данное измерение может быть выполнено различными способами, например, при проведении инфракрасной абсорбционной спектроскопии, что наиболее часто используется в клинической практике. В настоящее время существуют и оптоволоконные датчики для проведения капнографии. Так, у ортопедических послеоперационных больных, получающих опиоидные препараты, эпизоды апноэ значительно чаще регистрировались именно с помощью капнографии [37]. Использование дополнительных способов оценки риска развития неблагоприятных событий (например, модель PRODIGY) в сочетании с капнографией позволяет точно прогнозировать и предотвращать эпизоды угнетения дыхания у лиц, получающих опиоидные анальгетики [38].

Таким образом, капнография в контексте мониторинга респираторных функций главным образом представляет интерес в группах пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, требующих длительной вентиляции легких и других сложных группах, склонных к развитию серьезных нарушений дыхания. К недостаткам данного метода можно отнести наличие маски для проведения капнографии, высокая цена при использовании некоторых моделей датчиков, а также наличие проводов и низкая устойчивость к воздействиям факторов внешней среды.

Анализ движений грудной клетки для оценки частоты дыхания

Важной частью акта дыхания является работа мышц. Проведенные исследования показали, что при вдохе диаметр грудной клетки увеличивается в среднем на 7 см. На основе этого явления и строится еще один метод контроля дыхательных движений – анализ движения грудной стенки. Существует три основных принципа работы: анализ напряжения грудной стенки, вычисление изменений трансторакального импеданса и запись трехмерных движений грудной стенки. Разработаны различные виды датчиков, которые могут быть интегрированы в одежду в виде покрывающей ткань полимера, или специальных нитей, добавленных в структуру ткани. Однако стирка или складывание такой одежды значительно уменьшают долговечность таких устройств. Были также проведены опыты по встраиванию таких датчиков в автомобильный ремень безопасности для контроля дыхания у водителя и пассажиров. Полученные результаты показали определенную перспективность этих исследований [39]. Другие датчики, такие как емкостные датчики, акселерометры, гироскопы и магнитометры могут быть размещены лишь в определенных местах на одежде. Наиболее

оправдано расположение таких устройств на верхней части грудной стенки. Данный метод показал свою высокую точность при измерениях и удобство в использовании. Однако большинство созданных датчиков измерения остаются высоко подверженными влиянию артефактов, возникающих из-за дыхательных движений пациента. В настоящее время ведутся исследования по разработке решений по устранению данных недостатков. Например, интеграция в ткань большего количества устройств с разным принципом действия и отдельных датчиков движения, что позволит устранить помехи, связанные с повседневной активностью пациента. Определенный интерес представляет тот факт, что данный метод контроля дыхательных движений позволяет отдельно оценивать грудное и брюшное дыхание человека. Это позволяет проводить различные исследования в области физиологии человека [40–41].

Методы исследования сердца, основанные на регистрации низкочастотных колебаний прекардиальной зоны для анализа частоты дыхания

В свете технологического развития интерес вызывают такие методы непрямой оценки ЧДД, как сейсмокардиография и баллистография. В результате исследований было выявлено, что получаемые с помощью вышеназванных методов данные о сердечной деятельности в значительной степени зависят от дыхательных фаз, что позволяет оценивать еще и респираторную функцию пациента [42, 43]. Полученные данные подвержены искажению не только из-за дыхания, но и из-за изменения положения тела пациента, поэтому требуют более сложной обработки для исключения артефактов и модуляций. Вместе с тем развитие искусственного интеллекта и приборостроения позволит, вероятно, использовать эти методы для длительного и весьма точного мониторинга кардиореспираторных функций с помощью компактных датчиков, подключаемых, в том числе, через смартфоны [44]. Кроме того, баллистография представляет немалый интерес в контексте длительного наблюдения за респираторной функцией у пациентов с синдромом ночного апноэ, демонстрируя высокую точность и способность реагировать на приступы прекращения дыхания [45, 46]. Наконец, сейсмография показала обнадеживающие результаты при использовании для мониторинга кардиореспираторной функции космонавтов во время сна и бодрствования [47, 48].

Как было сказано выше, определить ЧДД возможно и с помощью ЭКГ, что очевидно свидетельствует о взаимозависимости фаз сердечного сокращения и ЧДД. С помощью следующих методов, приведенных ниже, возможно точное фазирование сердечного цикла, а значит – определение ЧДД.

Первый из таких методов – апекскардиография (АКГ). Она основана на регистрации сердечных колебаний в точке верхушечного (левожелудочкового)

толчка. Путем обследования здоровых людей была определена нормальная конфигурация апекскардиографической кривой и корреляция между традиционной ЭКГ и АКГ. Восходящий отрезок АКГ-кривой соответствует желудочковому комплексу на ЭКГ [49, 50]. Данный факт позволяет предположить, что по результатам анализа АКГ возможно определение ЧДД, сопоставимое по точности с вычислением по интервалу R-R. Апекскардиография представляет интерес в контексте диагностики безболевого формы ишемии миокарда, хронической ишемии миокарда, стенокардии напряжения [51, 52]. Таким образом, АКГ может быть использована не только для диагностики описанных состояний, но и для определения выраженности одышки у таких пациентов. Метод, сочетающий в себе АКГ и сфигмографию крупных сосудов, в литературе обычно называется механокардиографией [53].

Кинетокардиография (ККГ) – метод, основанный на регистрации низкочастотной вибрации стенки грудной клетки в диапазоне от 1 до 10 Гц, создаваемой в результате сердечной деятельности. Для регистрации ККГ используется неподвижный датчик, зафиксированный на мобильном металлическом стержне. По аналогии с АКГ, по кривой ККГ возможно определить ЧДД, так как на кривой ККГ отрезок *a-J* соответствует желудочковому комплексу на ЭКГ [52, 54]. Впрочем, непосредственные исследования об определении ЧДД с помощью ККГ, насколько нам известно, не велись. В целом, метод ККГ сложен в выполнении, а кривая, получаемая в результате исследования, образуется как результат сложения различных колебаний грудной клетки, что лишает данный метод специфичности относительно какой-либо патологии [52].

Стоит отметить, что методика определения ЧДД по ЭКГ, основанная на анализе интервала R-R, является наименее точной из возможных: относительная погрешность данного метода была практически в 3 раза больше, чем других методов, а именно – анализа амплитуд зубцов R и совместного анализа амплитуд зубцов R и интервалов R-R [55]. Кроме того, выявлена прямая зависимость между ЧДД и длительностью интервала QT в целом – наиболее значимое влияние на колебание продолжительности данного интервала оказывает брадикардия [56].

Таким образом, для более точного определения ЧДД необходимо проводить комплексный анализ кривых, получаемых в результате проведения ЭКГ, АКГ и ККГ. Но кривые АКГ и ККГ демонстрируют только фазирование и длительность сердечного цикла, но не коррелируют с амплитудами зубца R на ЭКГ, поэтому точность определения ЧДД с помощью названных методов, вероятно, была бы невелика. Возможно, сочетание АКГ и ККГ с какими-либо вспомогательными методами поможет достичь взаимного увеличения точности данных исследований. Тем не менее, в арсенале современного врача есть большое количество разнообразных методов, имеющих по сравнению с АКГ и ККГ

значительные преимущества, что обуславливает низкую распространенность применения АКГ и ККГ среди клиницистов в настоящее время. Надежду на повышение диагностической значимости перечисленных методов вызывает развитие искусственного интеллекта, в частности, нейросетей. Авторы полагают, что

использование машинного обучения позволит пережить ренессанс несправедливо забытых диагностических инструментов.

Основные преимущества и недостатки некоторых контактных методов измерения частоты дыхания представлены в таблице [57].

Таблица

Основные особенности контактных методов измерения частоты дыхания

Вид датчика	Преимущества	Недостатки	Функциональные возможности
Флоуметры	Высокая чувствительность Малое время отклика Высокая точность измерений Измерение в реальном времени	Высокая цена (для оптоволоконных датчиков) Большой размер датчика (для дифференциальных датчиков) Высокая чувствительность к артефактам движения человека (для оптоволоконных датчиков) Наличие проводов Наличие маски	Выявление апноэ, тихого, медленного, быстрого дыхания
Температурные датчики	Высокая чувствительность Малое время отклика Высокая точность измерений Измерение в реальном времени Небольшой размер датчика Низкая чувствительность к артефактам движения человека	Высокая цена (для оптоволоконных датчиков) Наличие проводов Наличие маски Влияние факторов внешней среды	Выявление апноэ, тихого, медленного, быстрого дыхания
Датчики влажности воздушного потока	Высокая чувствительность Высокая точность измерений Измерение в реальном времени Низкая чувствительность к артефактам движения человека	Высокая цена (для оптоволоконных датчиков) Наличие проводов Наличие маски Влияние факторов внешней среды	Выявление апноэ, тихого, медленного, быстрого дыхания
Фотоплетизмографические датчики	Высокая чувствительность Высокая точность измерений Измерение в реальном времени Небольшой размер датчика Невысокая цена Небольшое влияние факторов внешней среды Отсутствие проводов	Высокая чувствительность к артефактам движения человека	Выявление апноэ, тихого, медленного, быстрого дыхания
Капнографические датчики	Высокая чувствительность Высокая точность измерений Измерение в реальном времени Небольшой размер датчика (для оптоволоконных датчиков)	Влияние факторов внешней среды Высокая цена у некоторых моделей (для оптоволоконных датчиков) Наличие проводов Наличие маски	Выявление апноэ, тихого, медленного, быстрого дыхания
ЭКГ датчики	Высокая чувствительность Измерение в реальном времени Небольшой размер датчика	Высокая стоимость (для 12-канальных систем) Наличие проводов (для проводных систем) Повышенная чувствительность к артефактам движения человека	Выявление апноэ, тихого, медленного, быстрого дыхания
Акустические датчики (микрофоны)	Высокая чувствительность Высокая точность измерений Измерение в реальном времени Небольшой размер Невысокая цена Низкая чувствительность к артефактам движения человека	Влияние факторов внешней среды Наличие проводов (для проводных систем)	Выявление апноэ, тихого, медленного, быстрого дыхания
Датчики движения грудной клетки	Высокая чувствительность Высокая точность измерений Измерение в реальном времени Небольшой размер датчика (кроме индукционных датчиков) Невысокая цена (кроме некоторых моделей с оптоволоконными датчиками) Небольшое влияние факторов внешней среды (для большинства систем)	Высокая чувствительность к артефактам движения человека Наличие проводов (для проводных систем)	Выявление апноэ, тихого, медленного, быстрого дыхания

Прочие методы определения частоты дыхания

Прямая сфигмография в современной клинической практике используется достаточно ограниченно, и все же имеет определенные преимущества и свойства, позволяющими данному методу быть весьма полезным в определенных клинических ситуациях. Так, сфигмография открывает достаточно широкие возможности для оценки функционального состояния не только в покое, но и во время определенных функциональных тестов. Например, сфигмография позволяет оценить ригидность сосудистой стенки, вазомоторную функцию эндотелия во время пробы с реактивной гиперемией, а также в некоторых других функциональных и физиологических пробах [58, 59].

Вне всякого сомнения, оценка во время функциональных проб состояния и реакции не только сердечно-сосудистой, но и дыхательной системы была бы крайне полезна для врача-клинициста. Вероятно, это возможно при проведении корреляции между кривой сфигмограммы и ЭКГ. Так, анакрота сфигмограммы формируется в результате сердечного выброса и соответствует систоле левого желудочка и, соответственно, комплексу *QRS* на ЭКГ [60]. Таким образом, по интервалу между анакротами следующих друг за другом сердечных циклов на сфигмограмме возможно определить ЧДД.

Измерение пульсовой волны является сложным процессом, поскольку во время формирования и регистрации волна подвергается большому количеству изменений, связанных как с физиологическими, так и с физическими процессами, происходящими при преобразовании датчиком механической волны в электрическую. Тем не менее, E. Yuda et al. [61] предполагают, что аспект сложности формирования и определения пульсовой волны является плюсом, так как может содержать большое количество биомедицинской информации, в том числе о ЧДД. Данный массив информации при соответствующей обработке может представлять большой интерес в контексте длительного мониторинга [61].

Для исследования получаемого объема данных важно отсеять информацию, имеющую ценность, от шума и артефактов. Российскими исследователями было предложено техническое решение, уменьшающее влияние цифрового шума и артефактов на получаемую кривую [62]. Тем не менее, для широкого использования сфигмографии в длительном мониторинге витальных функций необходимы дальнейшие комплексные исследования, призванные уточнить возможности и точность сфигмографии в контексте определения ЧДД, а также отделить иную ценную медицинскую информацию от информационного шума и артефактов, возникающих при данном исследовании.

По результатам центральной флебографии также формируется кривая, на которой в составе каждого сердечного цикла регистрируются три зубца – *v*, *a* и *c* – отражающие, соответственно, конец систолы желудоч-

ков, систолу правого предсердия и толчок сонной артерии, передающийся на яремную вену [63, 64]. Соответственно, при сопоставлении ЭКГ с флебограммой можно сделать вывод о соответствии зубца *R* интервалу *a-c* на последней. Хотя в теории данный интервал мог бы косвенно отражать ЧДД, на практике точность такого метода определения ЧДД не исследовалась и представляется весьма невысокой в силу большого количества факторов, влияющих на формирование кривой флебограммы, и отсутствия на ней волны, отражающей непосредственно систолу основной массы желудочков миокарда.

Следует подчеркнуть, что прямая сфигмография и флебография, являющиеся методами оценки движения сосудистой стенки, ее пропульсивной способности, и связанными с перемещением пульсовой волны, отражают важнейший аспект физиологии сердечно-сосудистой системы – биомеханику кровообращения. Использование телемедицинских технологий, систем принятия клинических решений и нейросетей, осуществляющих оценку респираторной функции, позволит проводить высокоточный комплексный анализ и интерпретацию жизненно важных показателей систем дыхания и кровообращения.

Реография (импедансная плетизмография) – неинвазивный метод исследования кровоснабжения органов путем регистрации изменений электрического сопротивления ткани в зависимости от ее кровоснабжения. Во время систолы возрастает приток крови к органам, что приводит к снижению электрического сопротивления. Данные колебания регистрируются реографом с помощью специальных электродов и записываются в виде кривой – реограммы. Для получения реограммы через тело пациента пропускают переменный ток частотой 50-100 кГц, малой силы (не более 10 мкА), создаваемый специальным генератором. Данный метод позволяет оценить кровообращение любого органа и ткани, практически не имеет противопоказаний и может использоваться длительный период времени для проведения мониторинга. Повышает информативность реограммы ее анализ совместно с ЭКГ. Так, отрезок *a*, соответствующий систолической волне (анакроте) отражает раскрытие и наполнение сосуда. Таким образом, отрезок *Q-a* соответствует систоле желудочков [65, 66].

При регистрации грудной реографической кривой выделяются дыхательные паттерны, связанные, по-видимому, с движениями стенки грудной клетки во время дыхания. Наибольшую эффективность и информативность показал гармонический анализ реограммы. На кривой выделяются гармоники (синусоиды) различные по амплитуде и фазе (сдвиге по времени). Самая медленная гармоника называлась первой или основной и, соответственно все остальные – 2-й, 3-й и т.д. Таким образом, мы можем соотнести полученные синусоиды с кардиоциклом, полученным при анализе ЭКГ и выделить кривые, соответствующие сердечному циклу и

дыхательному циклу [67]. Благодаря гармоническому анализу можно получить данные о ЧДД, глубине дыхания, минутном объеме и соотношении продолжительности вдоха и выдоха. Разработаны алгоритмы, позволяющие упростить проведение подобного анализа, а также значительно повысить его точность, например, с помощью гармонически-математического анализа и применения кубического сплайна [67]. Таким образом, трансторакальная (грудная) реография позволяет анализировать ЧДД и собственно дыхательный цикл, а также исследовать совместное функционирование сердечно-сосудистой и дыхательной систем с помощью одного метода.

Заключение

Контактные методы определения частоты дыхания включают в себя широкую номенклатуру датчиков, основанных на различных физических принципах. Все разновидности датчиков имеют свои сферы применения и не лишены недостатков. Для достижения максимальной точности мониторинга частоты дыхания необходимо тщательно оценивать условия, в которых находится пациент, подбирая к ним наиболее подходящие технологические решения. Вероятно, комплекс-

ные системы, включающие в себя несколько различных датчиков, способны нивелировать многие недостатки. Кроме того, развитие методов информационного анализа, технологии машинного обучения и искусственного интеллекта способны увеличить чувствительность и точность методов, снижая частоту ошибок, связанных с различными искажениями и артефактами. Таким образом, технологическое развитие открывает широкие возможности для длительного мониторинга витальных функций, профилактики и своевременного реагирования на неблагоприятные события.

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. Folke M., Cernerud L., Ekström M., Hök B. Critical review of non-invasive respiratory monitoring in medical care // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2003. Vol.41, Iss.4. P.377–383. <https://doi.org/10.1007/BF02348078>
2. AL-Khalidi F. Q., Saatchi R., Burke D., Elphick H., Tan S. Respiration rate monitoring methods: A review // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. Vol.46, Iss.6. P.523–529. <https://doi.org/10.1002/ppul.21416>
3. Schena E., Massaroni C., Saccomandi P., Cecchini S. Flow measurement in mechanical ventilation: a review // *Med. Eng. Phys.* 2015. Vol.37, Iss.3. P.257–264. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2015.01.010>
4. Stocks J., Sly P.D., Tepper R.S., Morgan W.J. *Infant Respiratory Function Testing.* John Wiley & Sons: Hoboken. NJ. USA, 1996. 674 p.
5. Lilly J.C. Flow meter for recording respiratory flow of human subjects // *Methods Med. Res.* 1950. Vol.2. P.113–121.
6. Tardi G., Massaroni C., Saccomandi P., Schena E. Experimental assessment of a variable orifice flowmeter for respiratory monitoring // *J. Sens.* 2015. Vol.7. P.1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/752540>
7. Schena E., Saccomandi P., Silvestri S. A high sensitivity fiber optic macro-bend based gas flow rate transducer for low flow rates: theory, working principle, and static calibration // *Rev. Sci. Instrum.* 2013. Vol.84, Iss.2. Article number: 024301. <https://doi.org/10.1063/1.4793227>
8. Hoppe P. Temperatures of expired air under varying climatic conditions // *Int. J. Biometeorol.* 1981. Iss.25. P.127–132. <https://doi.org/10.1007/BF02184460>
9. Suzuki S., Matsui T., Kawahara H., Ichiki H., Shimizu J., Kondo Y., Gotoh S., Yura H., Takase B., Ishihara M. A non-contact vital sign monitoring system for ambulances using dual-frequency microwave radars // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2009. Vol.47, Iss.1. P.101–105. <https://doi.org/10.1007/s11517-008-0408-x>
10. Storck K., Karlsson M., Ask P., Loyd D. Heat transfer evaluation of the nasal thermistor technique // *IEEE Trans Biomed Eng.* 1996. Vol.43, Iss.12. P.1187–1191. <https://doi.org/10.1109/10.544342>
11. Lim S., Park S.H., Ahn S.D., Suh Y., Shin S.S., Lee S.W., Kim J.H., Choi E.K., Yi B.Y., Kwon S.I., Kim S., Jeung T.S. Guiding curve based on the normal breathing as monitored by thermocouple for regular breathing // *Med. Phys.* 2007. Vol.34, Iss.11. P.4514–4518. <https://doi.org/10.1118/1.2795829>
12. Krehel M., Schmid M., Rossi R.M., Boesel L.F., Bona G.L., Scherer L.J. An optical fibre-based sensor for respiratory monitoring // *Sensors (Basel).* 2014. Vol.14, Iss.7. P.13088–131101. <https://doi.org/10.3390/s140713088>
13. Branson R.D., Gentile M.A. Is humidification always necessary during noninvasive ventilation in the hospital? // *Respir. Care.* 2010. Vol.55, Iss.2. P.209–216. PMID: 20105346.
14. Farahani H., Wagiran R., Hamidon M.N. Humidity Sensors Principle, Mechanism, and Fabrication Technologies: A Comprehensive Review // *Sensors.* 2014. Vol.14, Iss.5. P.7881–7939. <https://doi.org/10.3390/s140507881>

15. Kano S., Kim K., Fujii M. Fast-Response and Flexible Nanocrystal-Based Humidity Sensor for Monitoring Human Respiration and Water Evaporation on Skin // *ACS Sens.* 2017. Vol.2, Iss.6. P.828–833. <https://doi.org/10.1021/acssensors.7b00199>
16. Kano S., Dobashi Y., Fujii M. Silica Nanoparticle-Based Portable Respiration Sensor for Analysis of Respiration Rate, Pattern, and Phase During Exercise // *IEEE Sensors Letters.* Vol.2, Iss.1. P.1–4. <https://doi.org/10.1109/LSENS.2017.2787099>
17. Зарецкий А.П., Митягин К.С., Тарасов В.С., Мороз Д.Н. Оценка параметров дыхательной активности пациента на основе данных фотоплетизмографии // *Труды Московского физико-технического института (национального исследовательского университета)*. 2019. Т.11, №3(43). С.61–69. EDN: FRSGND.
18. Seifi S., Khatony A., Moradi G., Abdi A., Najafi F. Accuracy of pulse oximetry in detection of oxygen saturation in patients admitted to the intensive care unit of heart surgery: comparison of finger, toe, forehead and earlobe probes // *BMC Nurs.* 2018. Vol.17. Article number: 15. <https://doi.org/10.1186/s12912-018-0283-1>
19. Castaneda D., Esparza A., Ghamari M., Soltanpur C., Nazeran H. A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care // *Int. J. Biosens. Bioelectron.* 2018. Vol.4, Iss.4. P.195–202. <https://doi.org/10.15406/ijbsbe.2018.04.00125>
20. García-López I., Pramono R.X.A., Rodriguez-Villegas E. Artifacts classification and apnea events detection in neck photoplethysmography signals // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2022. Iss.60. P.3539–3554. <https://doi.org/10.1007/s11517-022-02666-1>
21. Mingxu P., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E. Pulse oximetry in the neck - a proof of concept // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2017. P.877–880. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8036964>
22. Garcia-Lopez I., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E. Characterization Study of Neck Photoplethysmography // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2018. P.4355–4358. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8513247>
23. Rogers B., Schaffarczyk M., Gronwald T. Estimation of Respiratory Frequency in Women and Men by Kubios HRV Software Using the Polar H10 or Movesense Medical ECG Sensor during an Exercise Ramp // *Sensors (Basel)*. 2022. Vol.22, Iss.19. Article number: 7156. <https://doi.org/10.3390/s22197156>.
24. Berntson G.G., Cacioppo J.T., Quigley K.S. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications // *Psychophysiology.* 1993. Vol.30, Iss.2. P.183–196. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x>
25. Helfenbein E., Firoozabadi R., Chien S., Carlson E., Babaeizadeh S. Development of three methods for extracting respiration from the surface ECG: a review // *J. Electrocardiol.* 2014. Vol.47, Iss.6. P.819–825. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.07.020>
26. Chi Y.M., Jung T.P., Cauwenberghs G. Dry-contact and noncontact biopotential electrodes: methodological review // *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2010. Vol.3. P.106–119. <https://doi.org/10.1109/RBME.2010.2084078>
27. Alikhani I., Noponen K., Hautala A., Ammann R., Seppänen T. Spectral fusion-based breathing frequency estimation; experiment on activities of daily living // *BioMed. Eng. OnLine.* 2018. Vol.17, Iss.1. Article number: 99. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0533-1>
28. Andreozzi E., Centracchio J., Punzo V., Esposito D., Polley C., Gargiulo G.D., Bifulco P. Respiration Monitoring via Forcecardiography Sensors // *Sensors (Basel)*. 2021. Vol.21, Iss.12. Article number: 3996. <https://doi.org/10.3390/s21123996>
29. Lu X., Azevedo Coste C., Nierat M.-C., Renaux S., Similowski T., Guiraud D. Respiratory Monitoring Based on Tracheal Sounds: Continuous Time-Frequency Processing of the Phonospirogram Combined with Phonocardiogram-Derived Respiration // *Sensors (Basel)*. 2021. Vol.21. Article number: 99. <https://doi.org/10.3390/s21010099>
30. Eisenberg M.E., Givony D., Levin R. Acoustic respiration rate and pulse oximetry-derived respiration rate: a clinical comparison study // *J. Clin. Monit. Comput.* 2020. Vol.34. P.139–146. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0222-4>
31. Дацок О.М., Витанова С.А. Обработка фонокардиографического сигнала на основе wavelet технологий // *Вестник Национального технического университета Харьковский политехнический институт. Серия: Информатика и моделирование*. 2008. №24. С.36–41. EDN: RUOLFH.
32. Abbasi-Kesbi R., Valipour A., Imani K. Cardiorespiratory system monitoring using a developed acoustic sensor // *Healthcare Technol. Lett.* 2018. Vol.5, Iss.1. P.7–12. <https://doi.org/10.1049/htl.2017.0012>
33. Janssens J.P., Cantero C., Pasquina P., Georges M., Rabec C. Monitoring Long Term Noninvasive Ventilation: Benefits, Caveats and Perspectives // *Front. Med. (Lausanne)*. 2022. Vol.9. Article number: 874523. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.874523>
34. Ando H., Ashcroft-Kelso H., Halhead R., Chakrabarti B., Young C. A., Cousins R., Angus R. M. Experience of telehealth in people with motor neurone disease using noninvasive ventilation // *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* 2019. Vol.16, Iss.5. P.490–496. <https://doi.org/10.1080/17483107.2019.1659864>
35. Janssens J.P., Borel J.C., Pépin J.L., groupe SomnoVNI. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers

of sleep fragmentation // *Thorax*. 2011. Vol.66, Iss.5. P.438–445. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.139782>

36. Bergese S.D., Mestek M.L., Kelley S.D., McIntyre R. Jr., Uribe A.A., Sethi R., Watson J.N., Addison P.S. Multi-center Study Validating Accuracy of a Continuous Respiratory Rate Measurement Derived From Pulse Oximetry: A Comparison With Capnography // *Anesth. Analg.* 2017. Vol.124, Iss.4. P.1153–1159. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001852>

37. Hutchison R., Rodriguez L. Capnography and Respiratory Depression // *AJN, American Journal of Nursing*. 2008. Vol.108, Iss.2. P.35–39. <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000310329.55432.9f>

38. Khanna A.K., Bergese S.D., Jungquist C.R., Morimatsu H., Uezono S., Lee S., Ti L.K., Urman R.D., McIntyre R. Jr., Tornero C., Dahan A., Saager L., Weingarten T.N., Wittmann M., Auckley D., Brazzi L., Le Guen M., Soto R., Schramm F., Ayad S., Kaw R., Di Stefano P., Sessler D.I., Uribe A., Moll V., Dempsey S.J., Buhre W., Overdyk F.J. Prediction of Opioid-Induced Respiratory Depression on Inpatient Wards Using Continuous Capnography and Oximetry: An International Prospective, Observational Trial // *Anesth. Analg.* 2020. Vol.131, Iss.4. P.1012–1024. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004788>

39. Hamdani S.T.A., Fernando A. The Application of a Piezo-Resistive Cardiorespiratory Sensor System in an Automobile Safety Belt // *Sensors*. 2015. Vol.15, Iss.4. P.7742–7753. <https://doi.org/10.3390/s150407742>

40. Atalay O., Kennon W.R., Demirok E. Weft-Knitted Strain Sensor for Monitoring Respiratory Rate and Its Electro-Mechanical Modeling // *IEEE Sensors Journal*. 2015. Vol.15, Iss.1. P.110–112. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2014.2339739>

41. Paradiso R., Loriga G., Taccini N. A wearable health care system based on knitted integrated sensors // *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2005. Vol.9, Iss.3. P.337–344. <https://doi.org/10.1109/TITB.2005.854512>

42. Zakeri V., Akhbardeh A., Alamdari N., Fazel-Rezai R., Paukkunen M., Tavakolian K. Analyzing Seismocardiogram Cycles to Identify the Respiratory Phases // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2017. Vol.64, Iss.8. P.1786–1792. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2621037>

43. Tavakolian K., Vaseghi A., Kaminska B. Improvement of ballistocardiogram processing by inclusion of respiration information // *Physiol. Meas.* 2008. Vol.29, Iss.7. P.771–781. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/29/7/006>

44. Balali P., Rabineau J., Hossein A., Tordeur C., Debeir O., van de Borne P. Investigating Cardiorespiratory Interaction Using Ballistocardiography and Seismocardiography-A Narrative Review // *Sensors (Basel)*. 2022. Vol.22, Iss.23. Article number: 9565. <https://doi.org/10.3390/s22239565>

45. Weichao Zh., Hongbo N., Xingshe Zh., Yalong S., Tianben W. Identifying sleep apnea syndrome using heart rate and breathing effort variation analysis based on ballistocardiography // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2015. P.4536–4539. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319403>

46. Huysmans D., Borzée P., Testelmans D., Buysse B., Willems T., Huffel S.V., Varon C. Evaluation of a Commercial Ballistocardiography Sensor for Sleep Apnea Screening and Sleep Monitoring // *Sensors (Basel)*. 2019. Vol.19, Iss.9. Article number: 2133. <https://doi.org/10.3390/s19092133>

47. Di Rienzo M., Vaini E., Lombardi P. An algorithm for the beat-to-beat assessment of cardiac mechanics during sleep on Earth and in microgravity from the seismocardiogram // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, Iss.1. Article number: 15634. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15829-0>

48. Castiglioni P., Meriggi P., Rizzo F., Vaini E., Faini A., Parati G., Di Rienzo M. Seismocardiography while sleeping at high altitude // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2012. P.3793–3796. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346793>

49. Tafur E., Cohen L.S., Levine H.D. (1964). The Normal Apex Cardiogram: Its Temporal Relationship to Electrical, Acoustic, and Mechanical Cardiac Events // *Circulation*. 1964. Vol.30, Iss.3. P.381–391. <https://doi.org/10.1161/01.cir.30.3.381>

50. Фатенков В.Н., Фатенков О.В. Новое в биомеханике сердца, артерий и малого круга кровообращения: монография. Самара: Ас Гард, 2012. 330 с. ISBN: 978-5-4259-0173-6.

51. Козинский Н.А., Люсов В.А., Странин В.Г. Апекскардиография в диагностике безболевого ишемии миокарда // *Российский кардиологический журнал*. 2004. №4. С.69–73. EDN: INTUAT.

52. Юзбашев З.Ю., Майскова Е.А. Методы исследования сердца, основанные на регистрации низкочастотных колебаний прекардиальной зоны, их диагностические возможности и перспективы // *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017. №5. С.74–94. EDN: ZCRUOB.

53. Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ), под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание. Т.15. URL: <https://бмэ.орг/index.php/МЕХАНОКАРДИОГРАФИЯ>

54. Оранский И.Е. Акселерационная кинетокардиография. М.: Медицина, 1973. 100 с. ISBN: 978-00-1370232-0.

55. Уткина А.В., Изотова А.Г., Литвинова Н.А. Алгоритм оценки частоты дыхания по сигналу ЭКГ // *Modern Science*. 2020. №5-1. С.415–421. EDN: ODMURZ.

56. Ремизова Н. М. Динамика временных и спектральных характеристик интервала QT ЭКГ при изменении

режима и частоты дыхания // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я.Яковлева. 2016. №3(91). С.18–24. EDN: WKUUTX.

57. Massaroni C., Nicolò A., Lo Presti D., Sacchetti M., Silvestri S., Schena E. Contact-Based Methods for Measuring Respiratory Rate // *Sensors (Basel)*. 2019. Vol.19, Iss.4. Article number: 908. <https://doi.org/10.3390/s19040908>

58. Способ оценки вазомоторной функции эндотелия с применением объемной сфигмографии: пат. 2428924 RU / авторы и заявители А.Н.Рогоза, А.Р.Заирова, Е.В.Ощепкова; патентообладатель ФГУ "РКНПК" Минздравсоцразвития РФ (RU). 2011.

59. Заирова А.Р., Рогоза А.Н. Объемная сфигмография сегодня // *Медицинский алфавит*. 2018. Т.4, №36. С.8–18. EDN: YXZOJN.

60. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Ермакова Н.В., Торшин В.И. Основы физиологии человека / под ред. Н.В.Торшина. М.: РУДН, 2016. Т.1. 443 с. ISBN: 978-5-209-05301-9.

61. Yuda E., Shibata M., Ogata Y., Ueda N., Yambe T., Yoshizawa M., Hayano J. Pulse rate variability: a new biomarker, not a surrogate for heart rate variability // *J. Physiol. Anthropol.* 2020. Vol.39, Iss.1. Article number: 21. <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00233-x>

62. Федотов А.А., Акулова А.С. Исследование сфигмографического измерительного преобразователя пульсовой волны // Вестник Самарского университета. Аэрокосмическая техника, технологии и машиностроение. 2015. Т.14, №4. С.192–199. EDN: VHRWHZ. <https://doi.org/10.18287/2412-7329-2015-14-4-192-199>

63. Лоллини С.В. Физиология сердечно-сосудистой системы. Учебно-методическое пособие. Витебск: УО «ВГУ им. П.М.Машерова», 2007. 62 с. ISBN: 978-985-425-843-0. URL: <https://rep.vsu.by/handle/123456789/1925>

64. Брин В.Б., Захаров Ю.М., Мазинг Ю.А., Недоспасов В.О., Пятин В.Ф., Ткаченко Б.И. Нормальная физиология: учебник / под ред. Б.И.Ткаченко. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 688 с. ISBN: 978-5-9704-3664-6. URL: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970436646.html>

65. Волков Ю.Н., Большов В.М., Сингаевский С.Б., Земцовский Э.В., Гусейнов Б.А. Комплексная оценка функционального состояния систем кровообращения и дыхания методом интегральной реографии тела. Методические рекомендации. М.: МЗ СССР, 1989. 21 с.

66. Убайдуллаев А.М., Каримов Д.С., Якимова М.А. Основные методы исследования в диагностике заболеваний органов дыхания. Ташкент: Медицина, 1985. 75 с.

67. Ревенко С.В. Гармонические перспективы реографии // *Нервно-мышечные болезни*. 2012. №4. С.8–18. EDN: PTWPUX.

REFERENCES

1. Folke M., Cernerud L., Ekström M., Hök B. Critical review of non-invasive respiratory monitoring in medical care. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2003; 41(4):377–383. <https://doi.org/10.1007/BF02348078>

2. AL-Khalidi F. Q., Saatchi R., Burke D., Elphick H., Tan S. Respiration rate monitoring methods: A review. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46(6):523–529. <https://doi.org/10.1002/ppul.21416>

3. Schena E., Massaroni C., Saccomandi P., Cecchini S. Flow measurement in mechanical ventilation: a review. *Med. Eng. Phys.* 2015; 37(3):257–264. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2015.01.010>

4. Stocks J., Sly P.D., Tepper R.S., Morgan W.J. Infant Respiratory Function Testing. John Wiley & Sons: Hoboken. NJ. USA; 1996.

5. Lilly J.C. Flow meter for recording respiratory flow of human subjects. *Methods Med. Res.* 1950; 2:113–121.

6. Tardi G., Massaroni C., Saccomandi P., Schena E. Experimental assessment of a variable orifice flowmeter for respiratory monitoring. *J. Sens.* 2015; 7:1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/752540>

7. Schena E., Saccomandi P., Silvestri S. A high sensitivity fiber optic macro-bend based gas flow rate transducer for low flow rates: theory, working principle, and static calibration. *Rev. Sci. Instrum.* 2013; 84(2):024301. <https://doi.org/10.1063/1.4793227>

8. Hoppe P. Temperatures of expired air under varying climatic conditions. *Int. J. Biometeorol.* 1981; 25:127–132. <https://doi.org/10.1007/BF02184460>

9. Suzuki S., Matsui T., Kawahara H., Ichiki H., Shimizu J., Kondo Y., Gotoh S., Yura H., Takase B., Ishihara M. A non-contact vital sign monitoring system for ambulances using dual-frequency microwave radars. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2009; 47(1):101–105. <https://doi.org/10.1007/s11517-008-0408-x>

10. Storck K., Karlsson M., Ask P., Loyd D. Heat transfer evaluation of the nasal thermistor technique. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1996; 43(12):1187–1191. <https://doi.org/10.1109/10.544342>

11. Lim S., Park S.H., Ahn S.D., Suh Y., Shin S.S., Lee S.W., Kim J.H., Choi E.K., Yi B.Y., Kwon S.I., Kim S., Jeung T.S. Guiding curve based on the normal breathing as monitored by thermocouple for regular breathing. *Med. Phys.* 2007; 34(11):4514–4518. <https://doi.org/10.1118/1.2795829>

12. Krehel M., Schmid M., Rossi R.M., Boesel L.F., Bona G.L., Scherer L.J. An optical fibre-based sensor for respiratory monitoring. *Sensors (Basel)* 2014; 14(7):13088–131101. <https://doi.org/10.3390/s140713088>

13. Branson R.D., Gentile M.A. Is humidification always necessary during noninvasive ventilation in the hospital? *Respir. Care* 2010; 55(2):209–216. PMID: 20105346.
14. Farahani H., Wagiran R., Hamidon M.N. Humidity Sensors Principle, Mechanism, and Fabrication Technologies: A Comprehensive Review. *Sensors* 2014; 14(5):7881–7939. <https://doi.org/10.3390/s140507881>
15. Kano S., Kim K., Fujii M. Fast-Response and Flexible Nanocrystal-Based Humidity Sensor for Monitoring Human Respiration and Water Evaporation on Skin. *ACS Sens.* 2017; 2(6):828–833. <https://doi.org/10.1021/acssensors.7b00199>
16. Kano S., Dobashi Y., Fujii M. Silica Nanoparticle-Based Portable Respiration Sensor for Analysis of Respiration Rate, Pattern, and Phase During Exercise. *IEEE Sensors Letters.* 2017; 2(1):1–4. <https://doi.org/10.1109/LSENS.2017.2787099>
17. Zaretskiy A.P., Mityagin K.S., Tarasov V.S., Moroz D.N. [The respiratory rate estimation for a patient based on photoplethysmography data]. *Trudy Moskovskogo fiziko-tehnicheskogo instituta (natsional'nogo issledovatel'skogo universiteta) = Proceedings of Moscow Institute of Physics and Technology* 2019; 11(3):61–69 (in Russian).
18. Seifi S., Khatony A., Moradi G., Abdi A., Najafi F. Accuracy of pulse oximetry in detection of oxygen saturation in patients admitted to the intensive care unit of heart surgery: comparison of finger, toe, forehead and earlobe probes. *BMC Nurs.* 2018; 17:15. <https://doi.org/10.1186/s12912-018-0283-1>
19. Castaneda D., Esparza A., Ghamari M., Soltanpur C., Nazeran H. A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. *Int. J. Biosens. Bioelectron.* 2018; 4(4):195–202. <https://doi.org/10.15406/ijbsbe.2018.04.00125>
20. García-López I., Pramono R.X.A., Rodriguez-Villegas E. Artifacts classification and apnea events detection in neck photoplethysmography signals. *Med Biol Eng Comput.* 2022; 60:3539–3554. <https://doi.org/10.1007/s11517-022-02666-1>
21. Mingxu P., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E. Pulse oximetry in the neck - a proof of concept. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2017:877–880. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8036964>
22. Garcia-Lopez I., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E. Characterization Study of Neck Photoplethysmography. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2018:4355–4358. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8513247>
23. Rogers B., Schaffarczyk M., Gronwald T. Estimation of Respiratory Frequency in Women and Men by Kubios HRV Software Using the Polar H10 or Movesense Medical ECG Sensor during an Exercise Ramp. *Sensors (Basel)* 2022; 22(19):7156. <https://doi.org/10.3390/s22197156>
24. Berntson G.G., Cacioppo J.T., Quigley K.S. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 1993; 30(2):183–196. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x>
25. Helfenbein E., Firoozabadi R., Chien S., Carlson E., Babaeizadeh S. Development of three methods for extracting respiration from the surface ECG: a review. *J. Electrocardiol.* 2014; 47(6):819–825. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.07.020>
26. Chi Y.M., Jung T.P., Cauwenberghs G. Dry-contact and noncontact biopotential electrodes: methodological review. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2010; 3:106–119. <https://doi.org/10.1109/RBME.2010.2084078>
27. Alikhani I., Noponen K., Hautala A., Ammann R., Seppänen T. Spectral fusion-based breathing frequency estimation; experiment on activities of daily living. *BioMed. Eng. OnLine.* 2018; 17(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0533-1>
28. Andreozzi E., Centracchio J., Punzo V., Esposito D., Polley C., Gargiulo G.D., Bifulco P. Respiration Monitoring via Forcecardiography Sensors. *Sensors (Basel)* 2021; 21(12):3996. <https://doi.org/10.3390/s21123996>
29. Lu X., Azevedo Coste C., Nierat M.-C., Renaux S., Similowski T., Guiraud D. Respiratory Monitoring Based on Tracheal Sounds: Continuous Time-Frequency Processing of the Phonospirogram Combined with Phonocardiogram-Derived Respiration. *Sensors (Basel)* 2021; 21:99. <https://doi.org/10.3390/s21010099>
30. Eisenberg M.E., Givony D., Levin R. Acoustic respiration rate and pulse oximetry-derived respiration rate: a clinical comparison study. *J. Clin. Monit. Comput.* 2020; 34:139–146. <https://doi.org/10.1007/s10877-018-0222-4>
31. Datsok O.M., Vitanova S.A. [Processing a phonocardiographical signal on the basis of wavelet technologies]. *Herald of the National Technical University "KhPI". Subject issue: Information Science and Modelling* 2008; (24):36–41 (in Russian).
32. Abbasi-Kesbi R., Valipour A., Imani K. Cardiorespiratory system monitoring using a developed acoustic sensor. *Healthcare Technol. Lett.* 2018; 5(1):7–12. <https://doi.org/10.1049/hlt.2017.0012>
33. Janssens J.P., Cantero C., Pasquina P., Georges M., Rabec C. Monitoring Long Term Noninvasive Ventilation: Benefits, Caveats and Perspectives. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9:874523. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.874523>
34. Ando H., Ashcroft-Kelso H., Halhead R., Chakrabarti B., Young C. A., Cousins R., Angus R. M. Experience of telehealth in people with motor neurone disease using noninvasive ventilation. *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* 2019; 16(5):490–496. <https://doi.org/10.1080/17483107.2019.1659864>
35. Janssens J.P., Borel J.C., Pépin J.L., groupe SomnoVNI. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation:

the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. *Thorax* 2011; 66(5):438–445. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.139782>

36. Bergese S.D., Mestek M.L., Kelley S.D., McIntyre R. Jr., Uribe A.A., Sethi R., Watson J.N., Addison P.S. Multi-center Study Validating Accuracy of a Continuous Respiratory Rate Measurement Derived From Pulse Oximetry: A Comparison With Capnography. *Anesth. Analg.* 2017; 124(4):1153–1159. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001852>

37. Hutchison R., Rodriguez L. Capnography and Respiratory Depression. *AJN, American Journal of Nursing* 2008; 108(2):35–39. <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000310329.55432.9f>

38. Khanna A.K., Bergese S.D., Jungquist C.R., Morimatsu H., Uezono S., Lee S., Ti L.K., Urman R.D., McIntyre R. Jr., Tornero C., Dahan A., Saager L., Weingarten T.N., Wittmann M., Auckley D., Brazzi L., Le Guen M., Soto R., Schramm F., Ayad S., Kaw R., Di Stefano P., Sessler D.I., Uribe A., Moll V., Dempsey S.J., Buhre W., Overdyk F.J. Prediction of Opioid-Induced Respiratory Depression on Inpatient Wards Using Continuous Capnography and Oximetry: An International Prospective, Observational Trial. *Anesth. Analg.* 2020; 131(4):1012–1024. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004788>

39. Hamdani S.T.A., Fernando A. The Application of a Piezo-Resistive Cardiorespiratory Sensor System in an Automobile Safety Belt. *Sensors* 2015; 15(4):7742–7753. <https://doi.org/10.3390/s150407742>

40. Atalay O., Kennon W.R., Demirok E. Weft-Knitted Strain Sensor for Monitoring Respiratory Rate and Its Electro-Mechanical Modeling. *IEEE Sensors Journal* 2015; 15(1):110–112. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2014.2339739>

41. Paradiso R., Loriga G., Taccini N. A wearable health care system based on knitted integrated sensors. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 2005; 9(3):337–344. <https://doi.org/10.1109/TITB.2005.854512>

42. Zakeri V., Akhbardeh A., Alamdari N., Fazel-Rezai R., Paukkunen M., Tavakolian K. Analyzing Seismocardiogram Cycles to Identify the Respiratory Phases. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2017; 64(8):1786–1792. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2621037>

43. Tavakolian K., Vaseghi A., Kaminska B. Improvement of ballistocardiogram processing by inclusion of respiration information. *Physiol. Meas.* 2008; 29(7):771–781. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/29/7/006>

44. Balali P., Rabineau J., Hossein A., Tordeur C., Debeir O., van de Borne P. Investigating Cardiorespiratory Interaction Using Ballistocardiography and Seismocardiography-A Narrative Review. *Sensors (Basel)* 2022; 22(23):9565. <https://doi.org/10.3390/s22239565>

45. Weichao Zh., Hongbo N., Xingshe Zh., Yalong S., Tianben W. Identifying sleep apnea syndrome using heart rate and breathing effort variation analysis based on ballistocardiography. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2015:4536–4539. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319403>

46. Huysmans D., Borzé P., Testelmans D., Buysse B., Willems T., Huffel S.V., Varon C. Evaluation of a Commercial Ballistocardiography Sensor for Sleep Apnea Screening and Sleep Monitoring. *Sensors (Basel)* 2019; 19(9):2133. <https://doi.org/10.3390/s19092133>

47. Di Rienzo M., Vaini E., Lombardi P. An algorithm for the beat-to-beat assessment of cardiac mechanics during sleep on Earth and in microgravity from the seismocardiogram. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):15634. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15829-0>

48. Castiglioni P., Meriggi P., Rizzo F., Vaini E., Faini A., Parati G., Di Rienzo M. Seismocardiography while sleeping at high altitude. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2012:3793–3796. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346793>

49. Tafur E., Cohen L.S., Levine H.D. (1964). The Normal Apex Cardiogram: Its Temporal Relationship to Electrical, Acoustic, and Mechanical Cardiac Events. *Circulation* 1964; 30(3):381–391. <https://doi.org/10.1161/01.cir.30.3.381>

50. Fatenkov V.N., Fatenkov O.V. [New in the biomechanics of the heart, arteries and lesser circulation circuit]. Samara: As Gard; 2012 (in Russian). ISBN: 978-5-4259-0173-6.

51. Kozinskiy N.A., Lyusov V.A., Stranin V.G. [Apex cardiography in silent myocardial ischemia diagnostics]. *Russian Journal of Cardiology* 2004; (4):69–73 (in Russian).

52. Yuzbashev Z.Yu., Mayskova E.A. [Examination methods of the heart based on the registration of low-frequency vibrations of the precordial zone and their diagnostic potentials and perspectives]. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2017; (5):74–94 (in Russian).

53. [The Great Medical Encyclopedia]. 3rd edition (in Russian). Vol.15. Available at: <https://бмэ.орг/index.php/МЕ-ХАНОКАРДИОГРАФИЯ>

54. Oranskii I.E. [Acceleration Kinetocardiography]. Moscow: Meditsina; 1973 (in Russian). ISBN: 978-00-1370232-0.

55. Utkina A.V., Izotova A.G., Litvinova N.A. [Algorithm of respiration rate estimation according to ECG signal] *Modern Science* 2020; (5-1):415–421 (in Russian).

56. Remizova N.M. [Dynamics of temporal and spectral characteristics of QT interval of ECG when changing the mode and rate of breathing]. *I. Yakovlev Chuvash State Pedagogical University Bulletin* 2016; (3):18–24 (in Russian).

57. Massaroni C., Nicolò A., Lo Presti D., Sacchetti M., Silvestri S., Schena E. Contact-Based Methods for Measuring Respiratory Rate. *Sensors (Basel)* 2019; 19(4):908. <https://doi.org/10.3390/s19040908>

58. Rogoza A.N., Zairova A.R., Oshhepkova E.V. Patent 2428924 RU. [A method for assessing the vasomotor function of the endothelium using volumetric sphygmography]; published 2011 (in Russian).
59. Zairova A. R., Rogoza A. N. [Volume sphygmography today]. *Medical alphabet*. 2018; 4(36):8–18 (in Russian).
60. Agadzhanian N.A., Vlasova I.G., Emakova N.V., Torshin V.I. [Fundamentals of human physiology. Vol.1]. Moscow: RUDN; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-209-05301-9.
61. Yuda E., Shibata M., Ogata Y., Ueda N., Yambe T., Yoshizawa M., Hayano J. Pulse rate variability: a new biomarker, not a surrogate for heart rate variability. *J. Physiol. Anthropol.* 2020; 39(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00233-x>
62. Fedotov A.A., Akulova A.S. [Research of a pulse wave sphygmographic transducer]. *Vestnik of Samara University. Aerospace and Mechanical Engineering* 2015; 14(4):192–199 (in Russian). <https://doi.org/10.18287/2412-7329-2015-14-4-192-199>
63. Lollini S.V. [Physiology of cardiovascular system]. Vitebsk; 2007 (in Russian). ISBN: 978-985-425-843-0. Available at: <https://rep.vsu.by/handle/123456789/1925>
64. Brin V.B., Zakharov Yu.M., Mazing Yu.A., Nedospasov V.O., Pyatin V.F., Tkachenko B.I. [Normal physiology: textbook]. 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-3664-6. Available at: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970436646.html>
65. Volkov Yu.N., Bolshov V.M., Singaevskiy S.B., Zemtsovskiy E.V., Guseinov B.A. [Comprehensive assessment of the functional state of the circulatory and respiratory systems by integral rheography of the body: methodological recommendations]. Moscow; 1989 (in Russian).
66. Ubaydullaev A.M., Karimov D.S., Yakimova M.A. [The main research methods in the diagnosis of respiratory diseases]. Tashkent: Meditsina; 1985 (in Russian).
67. Revenko S.V. [Rheography: Harmonic perspectives]. *Neuromuscular Diseases* 2012; (4):8–18 (in Russian).

Информация об авторах:

Андрей Александрович Гаранин, канд. мед. наук, директор научно-практического центра дистанционной медицины Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: a.a.garanin@samsmu.ru

Анатолий Олегович Рубаненко, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: a.o.rubanenko@samsmu.ru

Иван Дмитриевич Шипунов, врач по медицинской профилактике научно-практического центра дистанционной медицины Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: i.d.shipunov@samsmu.ru

Валерия Сергеевна Рогова, врач по медицинской профилактике научно-практического центра дистанционной медицины Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: v.s.rogova@samsmu.ru

Author information:

Andrey A. Garanin, MD, PhD (Med.), Director of Scientific and Practical Centre of Distant Medicine, Clinics of Samara State Medical University; e-mail: a.a.garanin@samsmu.ru

Anatoliy O. Rubanenko, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Propaedeutic Therapy Department, Samara State Medical University; e-mail: a.o.rubanenko@samsmu.ru

Ivan D. Shipunov, MD, Doctor of Medical Prevention, Scientific and Practical Centre of Distant Medicine, Clinics of Samara State Medical University; e-mail: i.d.shipunov@samsmu.ru

Valeriya S. Rogova, MD, Doctor of Medical Prevention, Scientific and Practical Centre of Distant Medicine, Clinics of Samara State Medical University; e-mail: v.s.rogova@samsmu.ru

Поступила 15.05.2023
Принята к печати 29.05.2023

Received May 15, 2023
Accepted May 29, 2023

Подписано к печати 18.09.2023. Дата выхода из печати 29.09.2023. Дата выхода в свет: 29.09.2023. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 20,1. 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.