

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

**БЮЛЛЕТЕНЬ**

**ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ**

**ДЫХАНИЯ**

*Выпуск 94  
посвящается 300-летию Российской академии наук*

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
академик РАН В.П.Колосов

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

И.А.Андреевская, д-р биол. наук  
Т.А.Гвозденко, д-р мед. наук  
И.В.Довжикова, д-р биол. наук /отв. секретарь/  
Н.А.Ишутина, д-р биол. наук  
Д.Е.Наумов, канд. мед наук  
Ю.М.Перельман, член-корр. РАН, д-р мед. наук,  
проф. /зам. редактора/  
А.Г.Приходько, д-р мед. наук

Благовещенск 2024

## **Редакционный совет**

С.Н.Авдеев, академик РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
3.Р.Айсанов, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
М.В.Антонюк, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
А.А.Визель, д-р мед. наук, проф. (г. Казань)  
Б.И.Гельцер, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
И.В.Демко, д-р мед. наук, проф. (г. Красноярск)  
Г.П.Евсеева, д-р мед. наук (г. Хабаровск)  
К.В.Жмеренецкий, член-корр. РАН, д-р мед. наук, доц. (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)  
С.П.Крыжановский, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
О.А.Лебедько, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)  
Л.Г.Манаков, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)  
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)  
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)  
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пущино)  
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)  
Н.Н.Цыбиков, д-р мед. наук, проф. (г. Чита)  
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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto: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 (ВИНТИ РАН, Российской 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 94*

*commemorating Russian Academy of Sciences 300th anniversary*

**CHIEF EDITOR**

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

**ASSOCIATED EDITORS:**

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc  
T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc  
I.V.Dovzhikova, PhD, DSc /Executive Editor/  
N.A.Ishutina, PhD, DSc  
D.E.Naumov, MD, PhD  
J.M.Perelman, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding  
member of RAS /Assistant Chief Editor/  
A.G.Prikhodko, MD, PhD, DSc

---

Blagoveschensk 2024

## **Editorial Board**

S.N.Avdeev, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (*Moscow, Russian Federation*)

Z.R.Aisanov, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)

M.V.Antryuk, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)

A.A.Vizel, MD, PhD, DSc, Professor (*Kazan, Russian Federation*)

B.I.Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS  
(*Vladivostok, Russian Federation*)

I.V.Demko, MD, PhD, DSc, Professor (*Krasnoyarsk, Russian Federation*)

G.P.Evseeva, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)

K.V.Zhmerenetsky, MD, PhD, DSc, Docent, Corresponding member of RAS  
(*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*)

S.P.Kryzhanovsky, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS  
(*Vladivostok, 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*)

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*)

N.N.Tsybikov, MD, PhD, DSc, Professor (*Chita, 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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

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

## **СОДЕРЖАНИЕ**

## **CONTENTS**

### **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<i>Г.Л.Игнатова, С.Н.Авдеев, В.Н.Антонов, Е.В.Блинова, М.В.Осиков.</i> Вакцинопрофилактика против пневмококковой инфекции, как инструмент снижения смертности у пациентов ХОБЛ и ИБС..	8
<i>С.Ю.Терещенко, М.В.Смольникова, Н.Н.Горбачева.</i> Растворимый рецептор конечных продуктов гликозилирования и растворимый рецептор интерлейкина-4 в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха как потенциальные маркеры тяжести бронхиальной астмы у детей.....	20
<i>Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, В.В.Полубарцева, С.В.Пичугина, С.В.Ануреев, С.В.Супрун, О.А.Лебедко.</i> Импульсная осциллометрия в оценке функционального состояния бронхолегочной системы у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.....	29
<i>Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева, А.В.Конев, Ю.М.Перельман.</i> Эффект полиморфизмов гена <i>TAS2R20</i> на формирование бронхиальной астмы и течение заболевания.....	40
<i>А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Н.А.Пирогова, Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман.</i> Типы иммунного ответа у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей к холодовому и гипоосмолярному стимулам.....	51
<i>А.В.Ильин, Е.А.Игнатьева, Н.С.Безруков, Ю.М.Перельман.</i> Рентгено-функциональная диагностика поражения мелких и крупных дыхательных путей у больных внебольничной пневмонией...	63

### **ORIGINAL RESEARCH**

<i>G.L.Ignatova, S.N.Avdeev, V.N.Antonov, E.V.Blinova, M.V.Osikov.</i> Vaccination against pneumococcal infection as a tool to reduce mortality in patients with COPD and IHD	
<i>S.Y.Tereshchenko, M.V.Smolnikova, N.N.Gorbacheva.</i> Soluble receptor for advanced glycation end products and soluble interleukin-4 receptor in plasma and exhaled breath condensate as potential markers of asthma severity in children	
<i>E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, V.V.Polubartseva, S.V.Pichugina, S.V.Anureev, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko.</i> Impulse oscillometry in the assessment of lung function in children with chronic nonspecific lung diseases	
<i>D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.Yu.Afanasyeva, A.V.Konev, J.M.Perlman.</i> Effect of <i>TAS2R20</i> gene polymorphisms on the development of asthma and the course of the disease	
<i>A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, N.A.Pirogova, D.A.Gassan, D.E.Naumov, V.P.Kolosov, J.M.Perelman.</i> Types of immune response in patients with asthma and airway hyperresponsiveness to cold and hypoosmolar stimuli	
<i>A.V.Ilyin, E.A.Ignatieva, N.S.Bezrukov, J.M.Perelman.</i> X-ray-functional diagnostics of small and large airways damage in patients with community-acquired pneumonia	

<i>Н.Р.Соловкова, В.В.Войцеховский.</i> Инфекционные осложнения при проведении программной терапии множественной миеломы.....	71	<i>N.R.Solovkova, V.V.Voitsekhovsky.</i> Infectious complications during programmed therapy for multiple myeloma
<i>Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, Т.А.Мальцева, В.П.Колосов.</i> Особенности экспрессии каналов TRPV1 и TRPV4 на субпопуляциях моноцитов периферической крови больных ХОБЛ.....	80	<i>D.A.Gassan, D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, T.A.Maltseva, V.P.Kolosov.</i> Features of TRPV1 and TRPV4 channels expression on subpopulations of peripheral blood monocytes in patients with COPD
<i>И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, А.А.Синюк.</i> Оценка влияния макрофагального и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов на развитие хронической обструктивной болезни легких.....	87	<i>I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, A.A.Sinyuk.</i> Possible role of M-CSF and GM-CSF in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease
<i>Е.В.Кондратьева, Т.И.Виткина.</i> Показатели окислительного гомеостаза и генотоксичности у больных бронхиальной астмой при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха.....	95	<i>E.V.Kondratyeva, T.I.Vitkina.</i> Indicators of oxidative homeostasis and genotoxicity in patients with asthma under exposure to solid suspended atmospheric particulate matter
<i>Т.И.Виткина, И.С.Коваленко, Н.В.Бочарова, Т.П.Новгородцева, Е.В.Ермоленко.</i> Особенности взаимодействия селективных липидных метаболитов и сигнальных молекул иммунной системы у больных с бронхиальной астмой.....	104	<i>T.I.Vitkina, I.S.Kovalenko, N.V.Bocharova, T.P.Novgorodtseva, E.V.Ermolenko.</i> Features of interaction between selective lipid metabolites and immune system signaling molecules in patients with asthma
<i>А.Н.Власова, Е.В.Фефелова, Н.Н.Цыбиков, Н.Л.Потапова.</i> Роль белка сурфактанта SP-D в функционировании врожденного и адаптивного звена иммунитета у детей с бронхиальной обструкцией...	111	<i>A.N.Vlasova, E.V.Fefelova, N.N.Tsybikov, N.L.Potapova.</i> The role of SP-D surfactant protein in the functioning of congenate and adaptive immunity in children with bronchial obstruction
<i>И.А.Андреевская, Е.М.Устинов, К.С.Лязгян.</i> Липидные рафты и их роль в изменении свойств моноцитов в крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности.	118	<i>I.A.Andrievskaya, E.M.Ustinov, K.S.Lyazgyan.</i> Lipid rafts and their role in altering monocyte properties in the blood of women who had COVID-19 during the third trimester of pregnancy

*Н.А.Ишутина, И.А.Андреевская,  
И.В.Довжикова, О.Л.Кутепова.* Роль 8-  
изопростана и 15-гидроксиэйкозатет-  
раеновой кислоты в патогенезе  
невынашивания беременности ранних  
сроков при COVID-19..... 128

#### **ЛЕКЦИИ**

*А.В.Кучер, С.В.Ходус, Е.С.Борзенко.* Во-  
просы и проблемы использования ис-  
кусственного интеллекта в медицине... 135

#### **ОБЗОРЫ**

*Н.Л.Перельман.* Долгосрочные проблемы  
связанного со здоровьем качества  
жизни, обусловленные пандемией  
COVID-19..... 141

*Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Н.Д.Рожкова.*  
Возможности лазерной терапии с ис-  
пользованием многоволновой синхро-  
низированной системы в  
пульмонологии..... 158

#### **ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ**

Козлов Владимир Кириллович. К 85-летию  
со дня рождения..... 168

*N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova,  
O.L.Kutepova.* The role of 8-isoprostane  
and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid in the  
pathogenesis of early pregnancy loss in  
COVID-19

#### **LECTIONS**

*A.V.Kucher, S.V.Khodus, E.S.Borzenko.* Issues  
and challenges in the use of artificial  
intelligence in medicine

#### **REVIEWS**

*N.L.Perelman.* Long-term health-related quality  
of life issues associated with the COVID-19  
pandemic

*N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk, N.D.Rozhkova.*  
Laser therapy capabilities using Multiwave  
Locked System in pulmonology

#### **ANNIVERSARIES**

Vladimir K. Kozlov. To the 85<sup>th</sup> birthday

УДК: 615.371:616.24-002+616-036.12:615.371

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-8-19

## ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ, КАК ИНСТРУМЕНТ СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И ИБС

Г.Л.Игнатова<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>2</sup>, В.Н.Антонов<sup>1</sup>, Е.В.Блинова<sup>1</sup>, М.В.Осиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время определяют основную структуру заболеваемости и смертности в Российской Федерации и в мире. Общепризнанным инструментом ведении пациентов с сочетанной патологией являются профилактические программы, включающие использование пневмококковых вакцин, прежде всего 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакцины. Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у пациентов с ХОБЛ и ИБС в 10-летний промежуток наблюдения. **Материалы и методы.** В исследование всего было включено 500 пациентов мужского пола с диагнозами ХОБЛ и ИБС, получавших лечение или наблюдавшихся в пульмонологическом центре г. Челябинска. Пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 149 вакцинированных больных с изолированной ХОБЛ (без ИБС), вторую – 175 вакцинированных пациентов с ХОБЛ+ИБС, третью – невакцинированные больные с ХОБЛ (n=176). Использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13. Первичная конечная точка оценки эффективности на протяжении 10 лет наблюдения – число развившихся пневмоний. Вторичными конечными точками явились количество обострений, госпитализаций и смертность по любой причине. **Результаты и выводы.** Вакцинация ПКВ13 достоверно влияет на выживаемость пациентов, как минимум в 10-летний период наблюдения. Применение конъюгированной пневмококковой вакцины приводит к значимому снижению развития внебольничных пневмоний, у пациентов с ХОБЛ, а также с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС. Вакцинопрофилактика приводит к стабилизации основных клинико-функциональных показателей, в том числе в 10-летней перспективе. Рекомендации о включении пневмококковых вакцин в клинические рекомендации по ведению сочетанной патологии должны быть обязательными и приоритетными.

*Ключевые слова:* ХОБЛ, ИБС, конъюгированная пневмококковая вакцина, вакцинопрофилактика.

## VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION AS A TOOL TO REDUCE MORTALITY IN PATIENTS WITH COPD AND IHD

G.L.Ignatova<sup>1</sup>, S.N.Avdeev<sup>2</sup>, V.N.Antonov<sup>1</sup>, E.V.Blinova<sup>1</sup>, M.V.Osikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical

### Контактная информация

Владимир Николаевич Антонов, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского 64. E-mail: ant-vn@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Vladimir N. Antonov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Main Staff Scientist of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation. E-mail: ant-vn@yandex.ru

### Для цитирования:

Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Блинова Е.В., Осиков М.В. Вакцинопрофилактика против пневмококковой инфекции, как инструмент снижения смертности у пациентов ХОБЛ и ИБС // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.8–19. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-8-19

### For citation:

Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N., Blinova E.V., Osikov M.V. Vaccination against pneumococcal infection as a tool to reduce mortality in patients with COPD and IHD. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (94):8–19 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-8-19

University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), 8-2 Trubetskaya Str.,  
Moscow, 119992, Russian Federation

**SUMMARY.** **Introduction.** Ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are currently major contributors to morbidity and mortality in the Russian Federation and worldwide. Preventive programs that include the use of pneumococcal vaccines, primarily the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, are widely recognized tools in managing patients with comorbid conditions. **Aim.** To assess the clinical efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in patients with COPD and IHD over a 10-year follow-up period. **Materials and methods.** The study included a total of 500 male patients diagnosed with COPD and IHD who received treatment or were under observation at the Pulmonology Center in Chelyabinsk. Patients were divided into three groups. The first group consisted of 149 vaccinated patients with isolated COPD (without IHD); the second group included 175 vaccinated patients with both COPD and IHD; the third group comprised 176 unvaccinated patients with COPD. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar 13) was used. The primary endpoint over the 10-year follow-up was the number of developed pneumonias. Secondary endpoints included the number of exacerbations, hospitalizations, and all-cause mortality. **Results and conclusions.** Vaccination with PCV13 significantly improved patient survival over at least a 10-year observation period. The use of the conjugate pneumococcal vaccine led to a significant reduction in the incidence of community-acquired pneumonia in patients with COPD, as well as in those with combined COPD and IHD. Vaccination resulted in the stabilization of key clinical and functional parameters, even over a 10-year period. Including pneumococcal vaccines in clinical guidelines for patients with comorbid COPD and IHD should be mandatory and prioritized.

**Key words:** COPD, IHD, conjugate pneumococcal vaccine, vaccination.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время определяют основную структуру заболеваемости и смертности в Российской Федерации и в мире [1-4]. ИБС занимает лидирующую позицию в структуре причин смерти от сердечнососудистых заболеваний. Больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем пациенты без этого заболевания, при этом 42% от всех умерших в результате ИБС являются лицами трудоспособного возраста [3]. По данным различных регистров, среди всех больных с ИБС ежегодная общая смертность составляет 1,2-2,4%, от фатальных сердечнососудистых осложнений ежегодно погибают 0,6-1,4% больных [5].

Данные по эпидемиологии ХОБЛ значительно отличаются в зависимости от подходов к ее оценке. Например, согласно отчету Глобального бремени болезней (GBD) уровень распространенности ХОБЛ, стандартизированной по возрасту, варьирует от 2% до 5%, что может соответствовать примерно 328 миллионам пациентов в популяции [6]. На основании критериев Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) распространенность ХОБЛ составляет от 9% до 12%, то есть болезнь регистрируется у 300-400 миллионов людей по всему миру [2]. ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от неё умирает около 2,8 миллионов человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [1]. В России, по данным Минздрава и Росстата, в структуре заболеваемости доля ХОБЛ составляет 14,1%, а в структуре смертности 26%. Около 50-80% больных ХОБЛ умирают от респираторных причин, и наиболее часто – во время обострений [1]. Среди основных причин последних удельный вес инфекционных обострений заболевания достигает 80%, из них 50% – бактериальной этиологии. Полученные в последнее время данные не

только верифицируют бронхолегочную инфекцию, подтверждая ее роль при обострениях ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, среди больных с обострением ХОБЛ с показателями объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более 50% от должных основным этиологическим фактором инфекционного обострения (почти 50%) оказались *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [7].

ХОБЛ и ИБС имеют общие факторы риска, единые патогенетические звенья, клинические признаки и симптомы и действуют синергетически, как негативные прогностические факторы [8]. Легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка, аритмии и ишемическая болезнь являются известными последствиями прогрессирования ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ дисфункция левого желудочка оказывает негативное влияние на толерантность к физическим нагрузкам, будучи связанной с более высокой распространенностью дисфункции правого желудочка. Аналогичным образом, нарушение физической активности, вызванное каждой из вышеупомянутых патологий, ухудшает и качество жизни больного [9].

В общей популяции сразу после острых респираторных инфекций описываются периоды значительного риска сердечно-сосудистых событий. То же самое наблюдается и после обострений у пациентов с ХОБЛ. Более высокая частота обострений ХОБЛ была связана с большой распространенностью инфаркта миокарда и других кардиологических событий. Кроме того, у пациентов с обострениями ХОБЛ отмечаются повышенные уровни сердечных биомаркеров, таких как С-реактивный белок, фибриноген, натрийуретический пептид мозга (BNP), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тропонин и сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Вышеперечисленные предикторы являются, в свою очередь, независимыми факторами, ассоциированными с увеличением смертности [10].

В связи с этим становится актуальным использование профилактических программ в ведении пациентов с сочетанной патологией. В опубликованном в 2023 году докладе рабочей группы GOLD и в российских рекомендациях по ХОБЛ пересмотра 2024 года в разделе «Вакцинация» сказано: «Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, что существенно снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией у этих пациентов» [1]. В клинических рекомендациях по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2020 года говорится: «К универсальным рекомендациям независимо от типа и выраженности ХСН относится вакцинация гриппозной и пневмококковой вакциной» [11]. Имея к настоящему времени определенный объем информации о влиянии вакцинации на основные моменты течения ХОБЛ, в частности возможность снижения количества обострений и связанных с этим уменьшением госпитализаций, сокращением числа развития пневмоний, стабилизацией основных клинико-функциональных показателей, можно говорить не просто о добавлении вакцинации к базисной терапии, а именно как об одном из основных ее компонентов [12].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности 13-валентной коньюгиированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у пациентов с ХОБЛ и ИБС в 10-летний промежуток наблюдения.

### **Материалы и методы исследования**

На начальном этапе, в 2012 году, в проспективное исследование всего было включено 500 пациентов мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в Областном пульмонологическом центре Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница №3» Министерства здравоохранения Челябинской области г. Челябинска. Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы наблюдения. Первую группу ( $n=149$ ) составили вакцинированные больные с изолированной ХОБЛ, без ИБС, во вторую группу вошли вакцинированные пациенты с ХОБЛ+ИБС ( $n=175$ ). Третью группу наблюдения составили невакцинированные по различным причинам больные с ХОБЛ ( $n=176$ ). Средний возраст исследуемых групп составил на начало исследования 62,00 (58,00-68,00) года. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Для вакцинопрофилактики первой и второй групп наблюдения использовалась 13-валентная коньюгиированная пневмококковая вакцина Превенар-13. Контрольные точки исследования – 1, 5 и 10 лет наблюдения. К 10-му году выжившие лица: 1 группа – 75 человек, 2 группа – 74 больных, 3 группа – 34 пациента.

Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании крите-

риев постановки диагноза GOLD 2011 года [13]. Диагноз ИБС соответствовал критериям Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению больных стабильной стенокардией 2006 года [14]. В протокол были включены пациенты со стабильной стенокардией II-IV функциональных классов (ФК). Структура пациентов и основные характеристики представлены в таблице 1. Всем больным проведено клинические и инструментальные исследования: спирография на аппарате MIR SPIROLAB I (MIR, Италия); электрокардиографическое исследование (ЭКГ) на 6-канальном электрокардиографе CARDIOVITAT-1 (Schiller, Австрия) в состоянии покоя, после 10 минутного отдыха пациента; эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на ультразвуковом анализаторе Vivid-E9 (General Electric, США).

Первичная конечная точка на протяжении 10 лет наблюдения – число развившихся пневмоний. Вторичными конечными точками для оценки эффективности явились количество обострений, госпитализаций и смертность по любой причине. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов.

Статистический анализ данных был проведен с помощью программных пакетов для R (v4.1.2) и Python (v3.11.5): sag (v3.1-2), pandas (v 2.0.3), lifelines (v 0.28). Для оценки влияния фактора группы на количественные счетные признаки (количество обострений, госпитализаций, пневмоний) были построены генерализованные линейные модели с распределением Пуассона. Оценка качества модели была проведена с помощью тестов на сверхдисперсию (overdispersion) и сравнение девиансов с базовой моделью с помощью теста отношения правдоподобия (likelihood ratio test). Для исследования выживаемости пациентов была использована модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Качество модели было оценено с помощью теста логарифмического отношения правдоподобия (log likelihood ratio test) и индекса конкордантности (concordance). Кривые выживаемости Каплана-Майера для исследуемых групп были построены в программной среде Python с помощью пакета lifelines (v 0.28). Описательная статистика представлена в виде медианы и 25 и 75 квартиля. Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона для нормального распределения. Оценка различий между группами проводилась тестом Краскелла-Уолиса с поправкой на множественные сравнения Бенджамина-Хогберга. Для статистически достоверных различий определен уровень значимости  $p<0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В исследование были включены только пациенты мужского пола для исключения, прежде всего влияния гормональных факторов на результаты обследований. Как известно в общей структуре пациентов с ХОБЛ, согласно данным GOLD от 2011 года, преобладают мужчины, однако наблюдается рост заболеваемости

ХОБЛ и в женской популяции [13]. Одновременно с этим, у женщин наблюдаются отличные от мужчин патофизиологические механизмы ответа мелких дыхательных путей на различные этиологические воздействия факторов риска, в частности табачного

дыма [13]. Подобный подход был обоснован в наших предыдущих исследованиях и показал свою состоятельность и в проспективном наблюдении на протяжении 10 лет [15].

**Таблица 1**

**Общая характеристика обследованных пациентов**

Параметры	Вакцинированные ПКВ13, n=324	Невакцинированные, n=176	
Группа	1 ХОБЛ	2 ХОБЛ+ИБС	3 ХОБЛ
Количество пациентов, n	149	175	176
Пол	мужчины	мужчины	мужчины
Возраст (годы), median (Q25-Q75)	61,00 (58,00-64,00)	62,00 (59,00-65,00)	65,00 (61,00-68,00)
Стаж курения (годы), median (Q25-Q75)	16,00 (12,00-21,00)	13,00 (11,00-15,00)	15,00(12,00-20,00)
Продолжительность ХОБЛ (годы), median (Q25-Q75)	13,00 (11,00-15,00)	9,00 (7,00-10,50) $p_{1-2} < 0,05$	13,00 (11,00-15,00) $p_{1-3} < 0,05$
Тяжесть ХОБЛ (по GOLD)			
II, абс/%	22 (14,8%)	33 (18,8%)	26 (14,8%)
III, абс/%	65 (43,6%)	54 (30,9%)	68 (38,6%)
IV, абс/%	62 (41,6%)	88 (50,3%)	82 (46,6%)
Функциональный класс ИБС, n	-	175	-
ФК 2, абс/%	-	31 (17,8%)	-
ФК 3, абс/%	-	95 (54,2%)	-
ФК 4, абс/%	-	49 (28,0%)	-

*Примечание:*  $p_{1-2}$  – достоверность различий между первой и второй группами,  $p_{1-3}$  – достоверность различий между первой и третьей группами.

Средний возраст исследуемых групп к 10-му году наблюдения, с пересчетом на выживших пациентов, составил 71,00 (68,00-75,00) года. Данный показатель сопоставим с возрастными показателями развития клинической симптоматики как ХОБЛ, так и ИБС [1, 3]. Коэффициент корреляции при проведении анализа взаимосвязи возраста и наличия ИБС у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС составил  $r=0,715$  при уровне значимости  $p<0,05$ . У лиц без ИБС –  $r=0,523$ ,  $p<0,05$ . Полученные результаты говорят о непосредственном влиянии возрастного аспекта на клинические проявления обоих заболеваний, со средней (в случае ХОБЛ) и высокой (при ИБС) корреляционной зависимостью. Возраст является независимым и немодифицируемым фактором риска развития ХОБЛ и ИБС. Учет данного показателя, по нашему мнению, является обязательным в комплексной оценке характеристики

показателей [15].

В структуре пациентов с ХОБЛ (табл. 1) на момент включения в протокол исследования в 2012 году преобладали тяжелые и крайне тяжелые больные: со среднетяжелой стадией в группе наблюдения было 22 пациента (14,8%), с тяжелой ХОБЛ – 65 (43,6%), с IV степенью тяжести по GOLD – 62 больных (41,6%). У пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС распределение наблюдавших больных выглядело следующим образом: 33 (18,8%) человека было со среднетяжелой ХОБЛ, 54 (30,8%) – с тяжелой и 88 (50,4%) – с крайне тяжелой стадией заболевания. В этой же группе 31 (17,8%) пациент был со II ФК стеноокардии, 95 (54,2%) – с III ФК и 49 (28%) – с IV ФК. Распределение пациентов по степени тяжести клинических проявлений во многом совпадало с исходными данными на момент начала исследования.

Непосредственное положительное влияние вакцинации демонстрируется на рисунках 1 и 2, отражающих динамику и распределение количества развития пневмоний в течение 10 лет наблюдения. Кумулятивный анализ показал, что при применении коньюгиированной вакцины ПКВ13 уже через 1 год наблюдается

достоверное снижение эпизодов внебольничных пневмоний, данная тенденция сохранялась к 5 и 10 годам наблюдения. У невакцинированных выживших пациентов отмечалось нарастание числа повторных пневмоний.

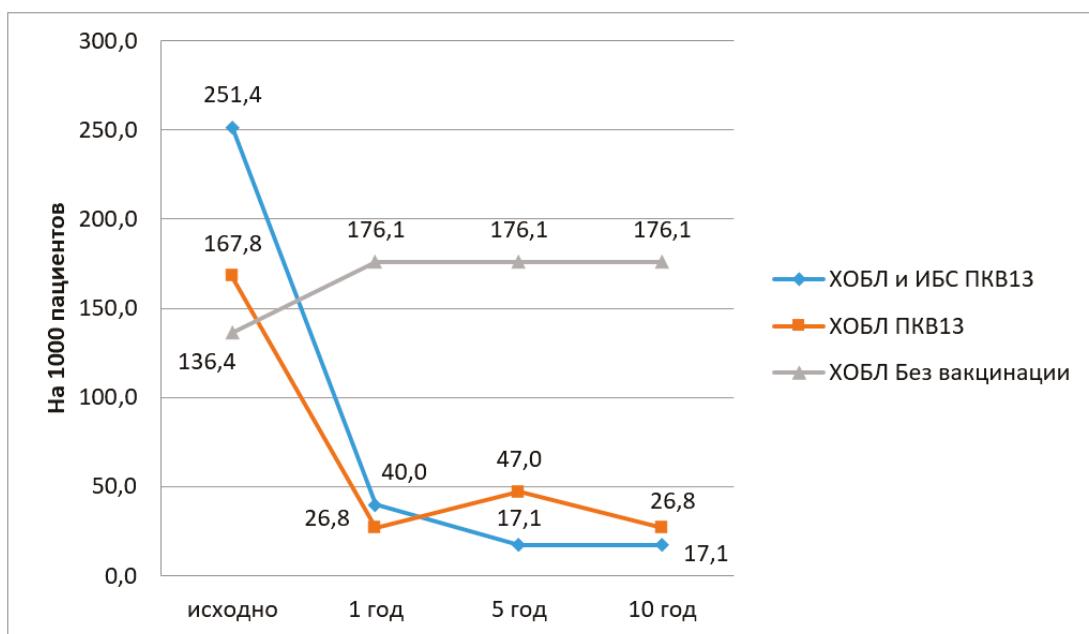


Рис. 1. Динамика количества пневмоний на 1000 пациентов.

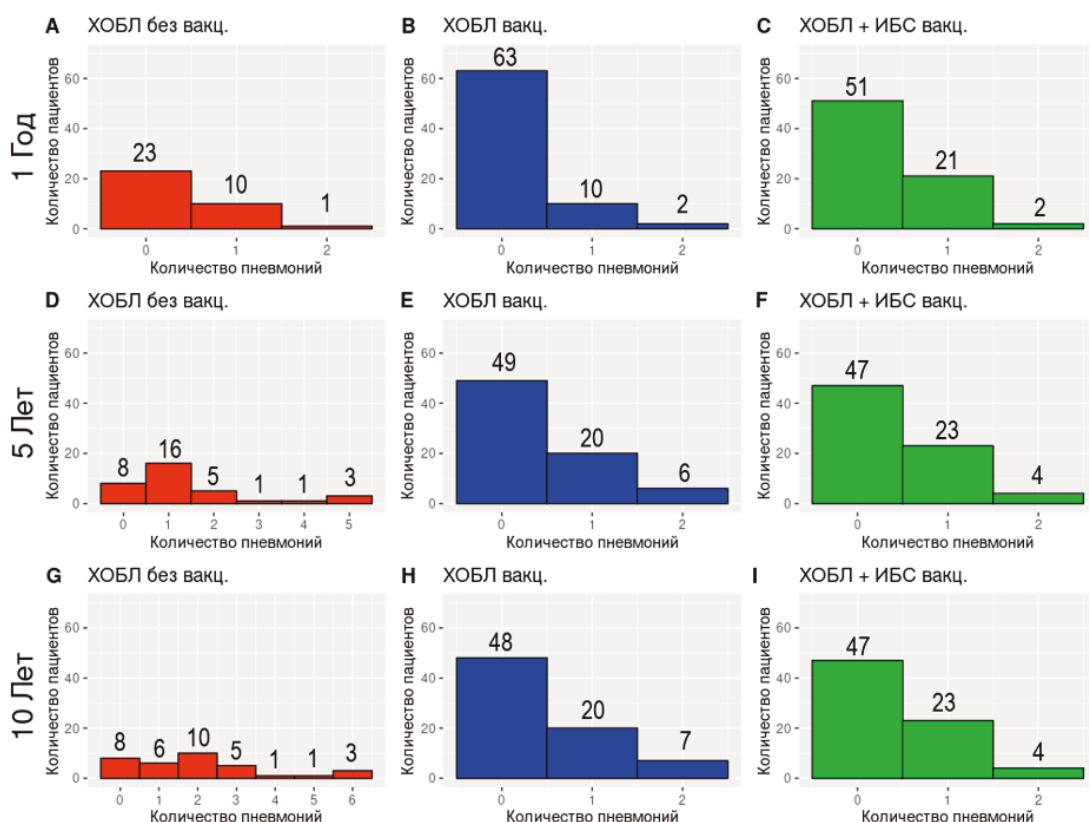


Рис. 2. Распределение количества пневмоний у пациентов исследуемых групп по годам наблюдения.

Нами была проанализирована динамика изменения количества обострений ХОБЛ на протяжении 10 лет. Как видно из представленных на рисунках 3 и 4 данных уже в течение первого года после вакцинации отмечалось уменьшение числа повторных обострений у

вакцинированных пациентов первой и второй групп, а с учетом умерших пациентов к 10 году наблюдения регистрировалось увеличение количества больных без вакцинации с повторными обострениями.

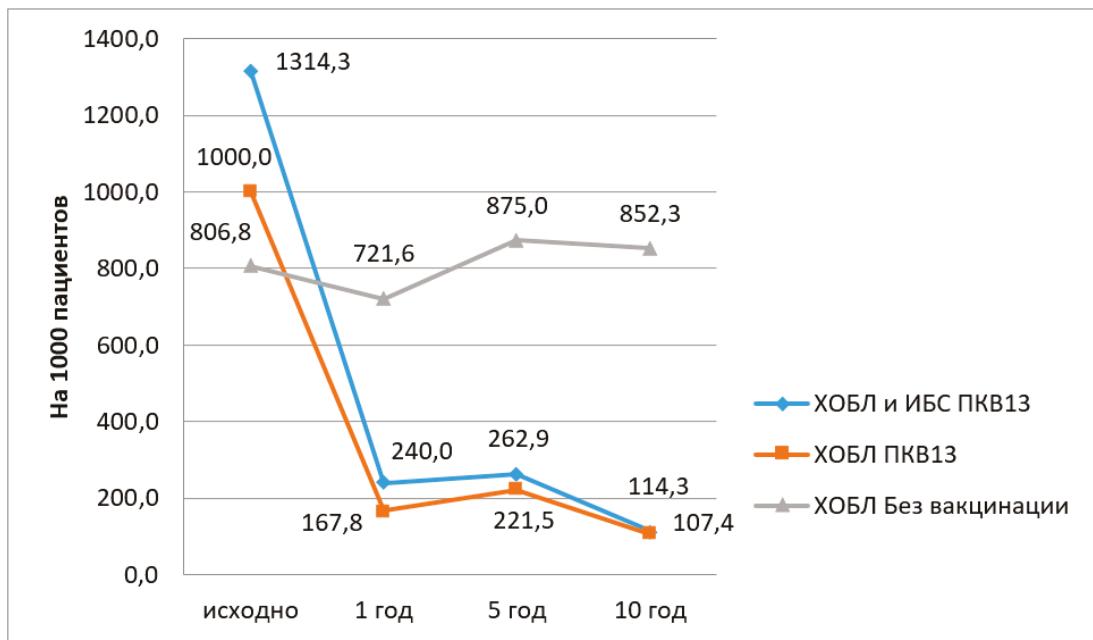


Рис. 3. Динамика количества обострений на 1000 пациентов.

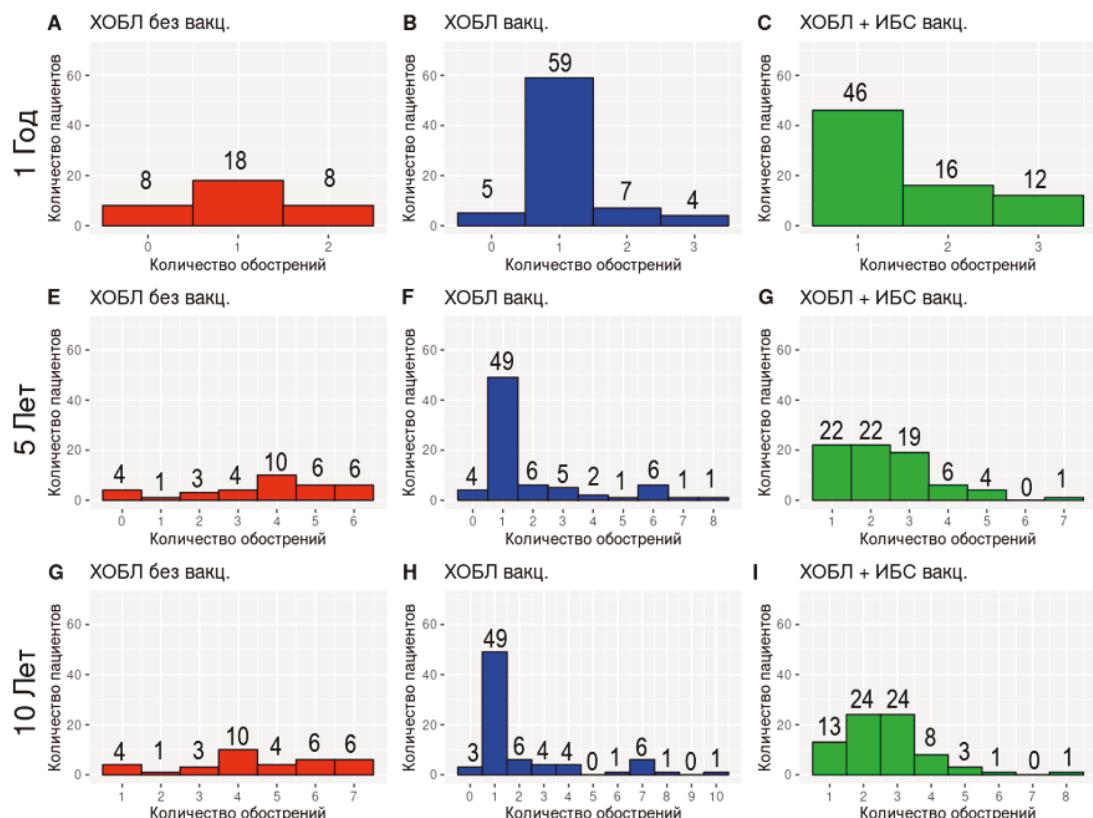


Рис. 4. Распределение количества обострений ХОБЛ у пациентов исследуемых групп по годам наблюдения.

Динамика числа госпитализаций так же указывала на увеличение кратности случаев стационарного лече-

ния по различным причинам у невакцинированных пациентов (рис. 5).

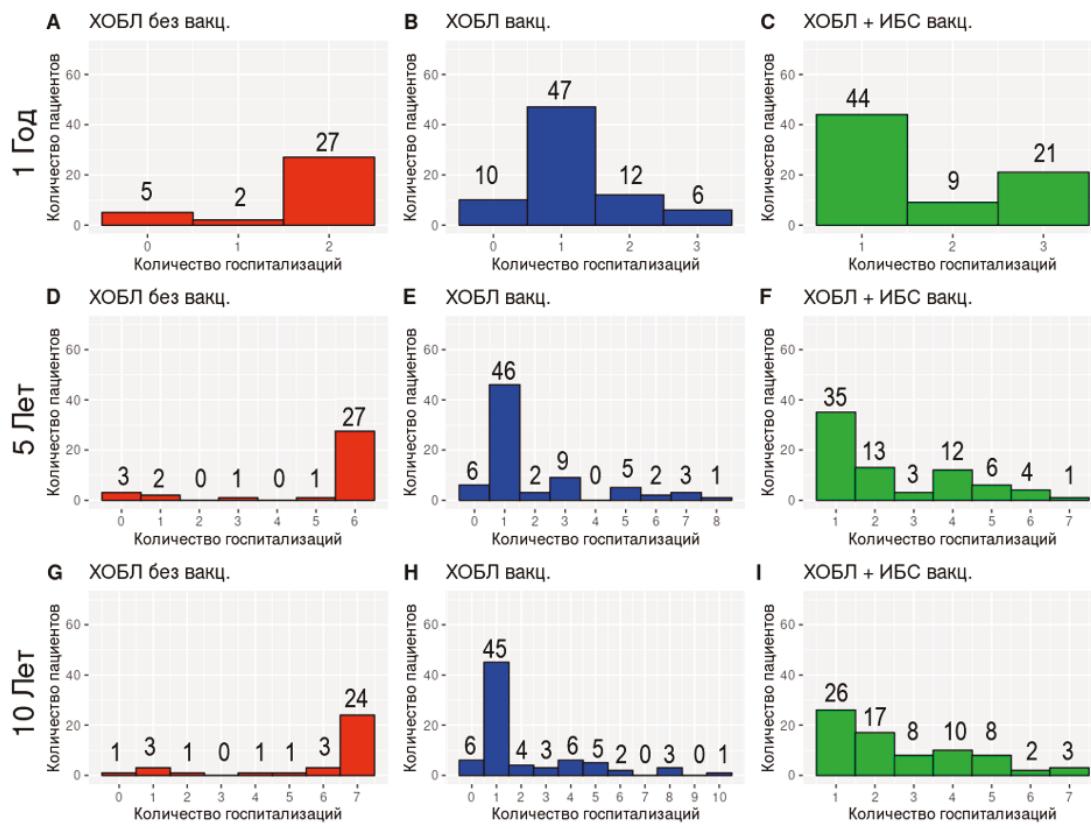


Рис. 5. Распределение количества госпитализаций пациентов исследуемых групп по годам наблюдения.

Еще больший интерес представляет анализ выживаемости пациентов при применении вакцинации ПКВ13. Данные о стабилизации основных клинико-функциональных показателях напрямую влияют на первичную конечную точку исследования – выживаемость пациентов после применения ПКВ13. Из группы больных с ХОБЛ с вакцинацией к 10-летнему рубежу наблюдения дожили 75 пациентов (50,3%). В группе с сочетанным течением ХОБЛ+ИБС (n=175) данный показатель составил 74 человека (42,3%). В третьей группе пациентов без вакцинации выжило только 43 человека (19,3%). Увеличение смертности отмечалось через 5 лет после проведенной вакцинации, у невакцинированных пациентов случаи смерти регистрировались и в более ранние сроки наблюдения.

При построении модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) с учетом количества обострений, госпитализаций, числа пневмоний с достаточной степенью достоверности было продемонстрировано высокое качество выбранных параметров (табл. 2). Кривые выживаемости, представленные на рисунке 6, показывали значительное уменьшение лет дожития у невакцинированных пациентов по сравнению с вакцинированными больными с ХОБЛ и с сочетанной патологией. В то же самое время в кривых выживаемости была видна достоверная разница у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ+ИБС в пользу больных с изолированной но-

зологией.

Представленные данные свидетельствовали о достоверном протективном влиянии вакцинации ПКВ13 на развитие пневмоний у пациентов с ХОБЛ и сочетанным течением с ИБС. Основным итогом является сохранение её эффективности минимум на протяжении 10-летнего наблюдения. Сердечнососудистая патология приводила к утяжелению клинической картины ХОБЛ. Данные наблюдательных клинических исследований ряда авторов показывают, что наличие внебольничной пневмонии связано с повышенным риском серьезных неблагоприятных кардиологических событий, включая инфаркт миокарда [16, 17]. *S. pneumoniae* является наиболее часто выявляемым патогеном, вызывающим развитие внебольничной пневмонии во всем мире [18, 19]. Пневмококковая пневмония и сепсис являются независимыми факторами риска развития неблагоприятных кардиологических событий, в том числе и в отдаленной перспективе [20]. Сообщается, что инфаркт миокарда возникает у 5-7% пациентов, госпитализированных по поводу пневмококковой пневмонии [21], причем самый высокий риск фиксируется в течение первых нескольких дней после инфицирования. Было высказано предположение, что системная воспалительная реакция при пневмонии может привести к локализованным воспалительным изменениям в атеросклеротических бляшках коронар-

ных артерий, тем самым увеличивая риск их разрыва [17]. В то же время, работ по изучению влияния пневмококковых вакцин на вышеизложенные состояния в мировой медицинской литературе недостаточно. Особенno обращает внимание отсутствие долгосрочных наблюдений [22]. В связи с этим особый интерес представляют полученные нами данные о 10-летнем наблюдении за пациентами с сочетанной патологией, которые могут внести вклад в дальнейшее развитие понимания механизмов действия пневмококковой инфекции, особенно в аспекте её влияния на сердечнососудистые риски. В данной ситуации изменение

показателя ОФВ<sub>1</sub> имеет прогностическое значение для пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечнососудистыми заболеваниями. D.Sin и S.Man, обобщая данные исследований, указывают, что снижение ОФВ<sub>1</sub> на 10% увеличивает риск сердечнососудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [23].

Применение коньюгированной пневмококковой вакцины становится реальным инструментом в стабилизации течения сочетанной патологии и может быть рекомендовано к широкому использованию в реальной клинической практике.

Таблица 2

**Коэффициенты модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) и оценка качества модели пропорциональных рисков**

Коэффициенты модели			
Признак	Hazard Ratio	95% CI	P value
Группа1 = ХОБЛ вакц	-1.28	(-1.59;-0.98)	<0.005
Группа 2 = ХОБЛ + ИБС вакц	-1.36	(-1.68;-1.04)	<0.005
Обострения_исх	0.69	(0.43;0.94)	<0.005
Возраст	0.6	(0.04;0.08)	<0.005
Показатели модели			
Concordance	0.73		
log-likelihood ratio test	132.74 on 4 df		
P value	<0.005		

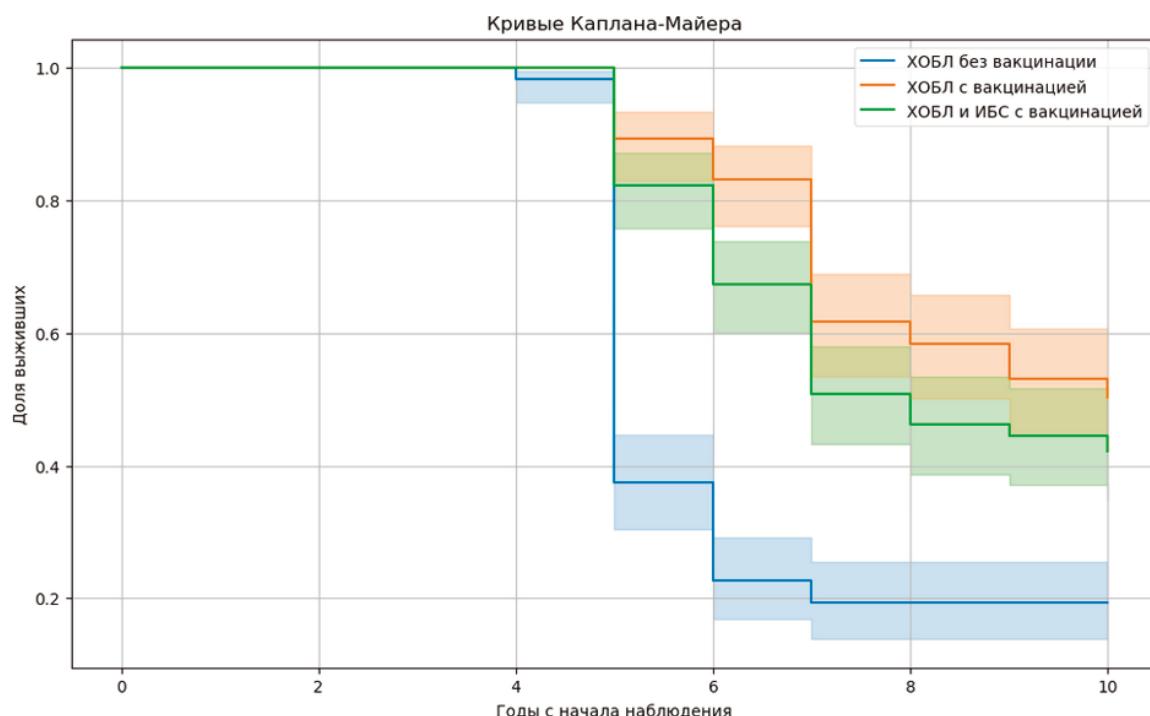


Рис. 6. Кривые выживания Каплана-Майера пациентов исследуемых групп.

## Выводы

1. Применение коньюгированной пневмококковой вакцины приводит к значимому снижению риска развития внебольничных пневмоний у пациентов с ХОБЛ, а так же с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС.

2. Вакцинация ПКВ13 достоверно влияет на выживаемость пациентов, как минимум, в 10-летний период наблюдения.

3. Рекомендации о включении пневмококковых вакцин в клиническую практику ведения сочетанной патологии должны быть обязательными и приоритетными.

### Выражение признательности

Авторы выражают благодарность С.В. Куприянову за помощь в статистической обработке данных исследования

### Acknowledgments

The authors express their gratitude to S.V. Kupriyanov for assistance in the statistical processing of the research data

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests

### 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., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.356–392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>
2. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report. URL: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
3. Барбараши О.Л., Карпов Ю.А., Кашталарап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М. Акчурин Р.С., Алексян Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Габинский Я.Л., Галявич А.С., Глазер М.Г., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Гринштейн Ю.И., Давидович И.М., Ежов М.В., Карпов Р.С., Кореннова О.Ю., Космачева Е.Д., Кошельская О.А., Кухарчук В.В., Лопатин Ю.М., Миронов В.М., Марцевич С. Ю., Миролюбова О.А., Михин В.П., Недошивин А.О., Олейников В.Э., Панов А.В., Панченко Е.П., Перепеч Н.Б., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Протасов К.В., Савенков М.П., Самко А.Н., Скибицкий В.В., Соболева Г.Н., Шалаев С.В., Шапошник И.И., Шевченко А.О., Шевченко О.П., Ширяев А.А., Шляхто Е.В., Чумакова Г.А., Якушин С.С. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №11. С.201–250. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>
4. Virani S.S., Newby L.K., Arnold S.V., Bittner V., Brewer L.C., Demeter S.H., Dixon D.L., Fearon W.F., Hess B., Johnson H.M., Kazi D.S., Kolte D., Kumbhani D.J., LoFaso J., Mahtta D., Mark D.B., Minissian M., Navar A.M., Patel A.R., Piano M.R., Rodriguez F., Talbot A.W., Taqueti V.R., Thomas R.J., van Diepen S., Wiggins B., Williams M.S. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease // JACC. 2023. Vol.82, Iss.9. P.833–955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.003>
5. Duggan J.P., Peters A.S., Trachiotis G.D. Antevil J.L. Epidemiology of coronary artery disease // Surg. Clin. North Am. J. 2022. Vol.102, Iss.3. P.499–516. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.01.007>
6. Boers E., Barrett M., Su J.G., Benjafield A.V., Sinha S., Kaye L., Zar H.J., Vuong V., Tellez D., Gondalia R., Rice M.B., Nunez C.M., Wedzicha J.A., Malhotra A. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050 // JAMA. 2023. Vol.6, Iss.12. Article number:e2346598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46598>
7. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Гайнитдинова В.В., Со А.К., Нуралиева Г.С. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. 2018. Т.90, №12. С.68–75. <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000011>
8. Svendsen C.D., Kuiper KK.J., Ostridge K., Larsen T.H., Nielsen R., Hodneland V., Nordeide E., Bakke P.S., Eagan T.M. Factors associated with coronary heart disease in COPD patients and controls // PLoS One. 2022. Vol.17, Iss.4. Article number:e0265682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265682>
9. Elkhapery A., Hammami M.B., Sulica R., Boppana H., Abdalla Z., Iyer C., Taifour H., Niu C., Deshwal H. Pulmonary vasodilator therapy in severe pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary disease (severe PH-COPD): a systematic review and meta-analysis // J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2023. Vol.10, Iss.12. Article number:498. <https://doi.org/10.3390/jeddb10120498>
10. Alter P., Lucke T., Watz H., Andreas S., Kahnert K., Trudzinski F.C., Speicher T., Söhler S., Bals R., Waschki B., Welte T., Rabe K.F., Vestbo J., Wouters E.F.M., Vogelmeier C.F., Jörres R.A. Cardiovascular predictors of mortality and exacerbations in patients with COPD // Sci. Rep. 2022. Vol.12, Iss.1. Article number:21882. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25938-0>

11. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гупало Е.М., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затейщиков Д.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Самко А.Н., Сайдова М.А., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Фомин И.В., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №11. С.311–374. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
12. Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2023. Т.33, №6. С.750–758. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758>
13. GOLD 2011. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. URL: <http://goldcopd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
14. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F., Daly C., De Backer G., Hjelmdahl P., Lopez-Sendon J., Marco J., Morais J., Pepper J., Sechtem U., Simoons M., Thygesen K., Priori S.G., Blanc J.J., Budaj A., Camm J., Dean V., Deckers J., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J., Zamorano J.L. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2006. Vol.27, Iss.11. P.1341–1381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl001>
15. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Анализ влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на течение коморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. 2018. Т.90, №8. С.53–62. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890853-62>
16. Warren-Gash C., Blackburn R., Whitaker H., McMenamin J., Hayward A.C. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland // Eur. Respir. J. 2018. Vol.51, Iss.3. Article number:1701794. <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
17. Musher D.M., Abers M.S., Corrales-Medina V.F. Acute infection and myocardial infarction // Reply. N. Engl. J. Med. 2019. Vol.380, Iss.15. Article number:e21. <https://doi.org/10.1056/NEJMci1901647>
18. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // Thorax. 2012. Vol.67, Iss.1. P.71–79. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
19. Said M.A., Johnson H.L., Nonyane B.A.S., Deloria-Knoll M., O'Brien K.L. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques // PLoS One. 2013. Vol.8, Iss.4. Article number:e60273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060273>
20. Viasus D., Garcia-Vidal C., Manresa F., Dorca J., Gudiol F., Carratalà J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia // J. Infect. 2013. Vol.66, Iss.1. P.27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.09.003>
21. Musher D.M., Rueda A.M., Kaka A.S., Mapara S.M. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol.45, Iss.2. P.158–165. <https://doi.org/10.1086/518849>
22. Addario A., Célarier T., Bongue B., Barth N., Gavazzi G., Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review // Geroscience. 2023. Vol.45, Iss.6. P.3419–3447. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00807-4>
23. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. Vol.2, Iss.1. P.8–11. <https://doi.org/10.1513/pats.200404-032MS>

## REFERENCES

- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2022; 32 (3):356–392 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>
- Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.M. Akchurin R.S., Alekyan B.G., Aronov D.M., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Bolduyeva S.A., Bubnova M.G., Vasyuk Yu.A., Gabinskiy Ya.L., Galyavich A.S., Glezer M.G., Golubev Ye.P., Golukhova Ye.Z., Grinshteyn YU.I., Davidovich I.M., Yezhov M.V., Karpov R.S., Korennova O.Yu., Kosmacheva Ye.D., Koshel'skaya O.A., Kukharchuk V.V., Lopatin Yu.M., Mironov V.M., Martsevich S. Yu., Mirolyubova O.A., Mikhin V.P., Nedoshivin A.O., Oleynikov V.E., Panov A.V., Panchenko Ye.P., Perepech N.B., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Protasov K.V., Savenkov M.P., Samko A.N., Skibitskiy V.V., Soboleva G.N., Shalayev S.V.,

- Shaposhnik I.I., Shevchenko A.O., Shevchenko O.P., Shirayev A.A., Shlyakhto Ye.V., Chumakova G.A., Yakushin S.S. [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(11):201–250 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>
4. Virani S.S., Newby L.K., Arnold S.V., Bittner V., Brewer L.C., Demeter S.H., Dixon D.L., Fearon W.F., Hess B., Johnson H.M., Kazi D.S., Kolte D., Kumbhani D.J., LoFaso J., Mahtta D., Mark D.B., Minissian M., Navar A.M., Patel A.R., Piano M.R., Rodriguez F., Talbot A.W., Taqueti V.R., Thomas R.J., van Diepen S., Wiggins B., Williams M.S. 2023 AHA/ACC/ACCP/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease. *JACC* 2023; 82(9):833–955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.003>
5. Duggan J.P., Peters A.S., Trachiotis G.D. Antevil J.L. Epidemiology of coronary artery disease. *Surg. Clin. North Am. J.* 2022; 102(3):499–516. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.01.007>
6. Boers E., Barrett M., Su J.G., Benjafield A.V., Sinha S., Kaye L., Zar H.J., Vuong V., Tellez D., Gondalia R., Rice M.B., Nunez C.M., Wedzicha J.A., Malhotra A. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050. *JAMA* 2023; 6(12):e2346598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46598>
7. Avdeev S.N., Truschenko N.V., Gaynitudanova V.V., Soe A.K., Nuralieva G.S. [Treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2018; 90(12):68–75 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000011>
8. Svendsen C.D., Kuiper KK.J., Ostridge K., Larsen T.H., Nielsen R., Hodneland V., Nordeide E., Bakke P.S., Eagan T.M. Factors associated with coronary heart disease in COPD patients and controls. *PLoS One* 2022; 17(4):e0265682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265682>
9. Elkhapery A., Hammami M.B., Sulica R., Boppana H., Abdalla Z., Iyer C., Taifour H., Niu C., Deshwal H. Pulmonary vasodilator therapy in severe pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary disease (severe PH-COPD): a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023; 10(12):498. <https://doi.org/10.3390/jcdd10120498>
10. Alter P., Lucke T., Watz H., Andreas S., Kahnert K., Trudzinski F.C., Speicher T., Söhler S., Bals R., Waschki B., Welte T., Rabe K.F., Vestbo J., Wouters E.F.M., Vogelmeier C.F., Jörres R.A. Cardiovascular predictors of mortality and exacerbations in patients with COPD. *Sci. Rep.* 2022; 12(1):21882. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25938-0>
11. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageyev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Vasyuk Yu.A., Garganeyeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevskiy S.R., Glezer M.G., Got'ye S.V., Gupalo Ye.M., Dovzhenko T.V., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhirov I.V., Zateyshchikov D.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteyev A.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Mareyev V.YU., Mareyev Yu.V., Matskeplishvili S.T., Nasonova S.N., Narusov O.Yu., Nedoshivin A.O., Ovchinnikov A.G., Orlova Ya.A., Perepech N.B., Samko A.N., Saidova M.A., Safiullina A.A., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitskiy V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya YE.I., Tereshchenko A.S., Chesnikova A.I., Fomin I.V., Shevchenko A.O., Shaposhnik I.I., Shariya M.A., Shlyakhto Ye.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. [2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(11):311–374 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
12. Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N., Blinova E.V. [Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(6):750–758 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758>
13. GOLD 2011. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
14. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F., Daly C., De Backer G., Hjemdahl P., Lopez-Sendon J., Marco J., Morais J., Pepper J., Sechtem U., Simoons M., Thygesen K., Priori S.G., Blanc J.J., Budaj A., Camm J., Dean V., Deckers J., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J., Zamorano J.L. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27:1334–1381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl001>
15. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Efficiency of vaccine prophylaxis concentrated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive lung disease and chronic heart failure]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2018; 90(8):53–62 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890853-62>
16. Warren-Gash C., Blackburn R., Whitaker H., McMenamin J., Hayward A.C. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur. Respir. J.* 2018; 51(3):1701794. <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
17. Musher D.M., Abers M.S., Corrales-Medina V.F. Acute infection and myocardial infarction. *Reply. N. Engl. J. Med.* 2019; 380(15):e21. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1901647>
18. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67(1):71–79. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
19. Said M.A., Johnson H.L., Nonyane B.A.S., Deloria-Knoll M., O'Brien K.L. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013; 8(4):e60273.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060273>

20. Viasus D., Garcia-Vidal C., Manresa F., Dorca J., Gudiol F., Carratalà J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J. Infect.* 2013; 66(1):27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.09.003>
21. Musher D.M., Rueda A.M., Kaka A.S., Mapara S.M. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(2):158–165. <https://doi.org/10.1086/518849>
22. Addario A., Célarier T., Bongue B., Barth N., Gavazzi G., Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *Geroscience* 2023; 45(6):3419–3447. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00807-4>
23. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2(1):8–11. <https://doi.org/10.1513/pats.200404-032MS>

**Информация об авторах:**

**Галина Львовна Игнатова**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; e-mail: iglign@mail.ru

**Сергей Николаевич Авдеев**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Владимир Николаевич Антонов**, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; e-mail: ant-vn@yandex.ru

**Елена Владимировна Блинова**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, ведущий научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>; e-mail: blinel@mail.ru

**Михаил Владимирович Осиков**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>; e-mail: prof.osikov@gmail.com

**Author information:**

**Galina L. Ignatova**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; e-mail: iglign@mail.ru

**Sergey N. Avdeev**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Skilofosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Vladimir N. Antonov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Main Staff Scientist of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; e-mail: ant-vn@yandex.ru

**Elena V. Blinova**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Leading Staff Scientist of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>; e-mail: blinel@mail.ru

**Mikhail V. Osikov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-6487-9083>; e-mail: prof.osikov@gmail.com

Поступила 08.10.2024  
Принята к печати 30.10.2024

Received October 08, 2024  
Accepted October 30, 2024

УДК: 616.248-053.4/-71[578.233.22(577.124.22+577.17):611-018.54+612.233]

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28

## РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 В ПЛАЗМЕ КРОВИ И КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

С.Ю.Терещенко, М.В.Смольникова, Н.Н.Горбачева

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 660022, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 3г

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Бронхиальная астма у детей представляет собой хроническое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей. Определение надежных провоспалительных биомаркеров, особенно с использованием неинвазивных методов, имеет ключевое значение для диагностики и лечения астмы в педиатрической практике. **Цель.** Оценить уровни растворимых рецепторов конечных продуктов гликирования (soluble receptors for advanced glycation end products, sRAGE) и интерлейкина-4 (soluble interleukin-4 receptor, sIL-4R) в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) как потенциальные биомаркеры тяжести бронхиальной астмы у детей. **Материалы и методы.** В исследование были включены 195 детей в возрасте 6–17 лет, из них 104 ребенка – с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы и 91 ребенок – без атопических заболеваний в анамнезе и на момент обследования. Диагностика и определение степени тяжести астмы проводились согласно рекомендациям Global Initiative for Asthma (GINA, 2021). Сбор образцов КВВ осуществлялся с помощью устройств RTube (Respiratory Research, США). Определение уровней sRAGE и sIL-4R в плазме крови и КВВ проводилось методом магнитно-иммуноферментного анализа (MAGPIX, Luminex, США). **Результаты.** При исследовании 169 образцов КВВ ни в одном из них не было обнаружено sRAGE в концентрации выше минимально определяемого уровня (14 пг/мл). При этом в 166 образцах (98%) было выявлено содержание sIL-4R, превышающее минимально определяемый уровень (3 пг/мл). У детей с бронхиальной астмой содержание sRAGE в плазме крови было достоверно ниже (197,7 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (229,0 пг/мл;  $p=0,017$ ). Концентрация sIL-4R в КВВ также была значимо ниже у детей с астмой (120,3 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (165,4 пг/мл;  $p<0,001$ ). Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем sRAGE в плазме крови и степенью тяжести астмы ( $p=0,013$  по критерию Краскела-Уоллиса). **Заключение.** Определение уровней sRAGE в плазме крови и sIL-4R в КВВ представляется перспективным направлением в разработке новых биомаркеров для диагностики, оценки степени тяжести и мониторинга течения бронхиальной астмы у детей.

**Ключевые слова:** астма, дети, биомаркеры, растворимый рецептор конечных продуктов гликирования, растворимый рецептор интерлейкина-4, конденсат выдыхаемого воздуха.

## SOLUBLE RECEPTOR FOR ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS AND SOLUBLE INTERLEUKIN-4 RECEPTOR IN PLASMA AND EXHALED BREATH CONDENSATE AS POTENTIAL MARKERS OF ASTHMA SEVERITY IN CHILDREN

S.Y.Tereshchenko, M.V.Smolnikova, N.N.Gorbacheva

### Контактная информация

Сергей Юрьевич Терещенко, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, зав. клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г. E-mail: legise@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Sergey Y. Tereshchenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, 3g Partizana Geleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: legise@mail.ru

### Для цитирования:

Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликирования и растворимый рецептор интерлейкина-4 в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха как потенциальные маркеры тяжести бронхиальной астмы у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.20–28.  
DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28

### For citation:

Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. Soluble receptor for advanced glycation end products and soluble interleukin-4 receptor in plasma and exhaled breath condensate as potential markers of asthma severity in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):20–28 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28

Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Research Institute of Medical Problems of the North, 3g Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian  
Federation

**SUMMARY.** **Introduction.** Asthma in children is characterized by chronic inflammation of the lower airways. The verification of reliable pro-inflammatory biomarkers, particularly non-invasive ones, is crucial for the diagnosis and treatment of childhood asthma. **Aim.** To evaluate the levels of soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) and soluble interleukin-4 receptor (sIL-4R) in blood plasma and exhaled breath condensate (EBC) as potential biomarkers of bronchial asthma severity in children. **Materials and methods.** The study enrolled 195 children aged 6-17 years: 104 children with asthma and 91 children without any history of atopic diseases at baseline or during examination. The diagnosis and severity assessment of asthma were determined according to the Global Initiative for Asthma guidelines (GINA, 2021). EBC samples were collected using RTube devices (Respiratory Research, USA). The levels of sRAGE and sIL-4R were measured using magnetic bead-based multiplex immunoassay (MAGPIX, Luminex, USA). **Results.** Among 169 analyzed EBC samples, sRAGE was not detected in any sample above the minimum detectable level (14 pg/mL). In contrast, sIL-4R levels exceeding the minimum detectable level (3 pg/mL) were found in 166 samples (98%). Plasma sRAGE levels were significantly lower in children with asthma (197.7 pg/mL) compared to controls (229.0 pg/mL; p=0.017). Similarly, EBC sIL-4R concentrations were significantly lower in children with asthma (120.3 pg/mL) compared to the control group (165.4 pg/mL; p<0.001). A statistically significant correlation was observed between plasma sRAGE levels and asthma severity (p=0.013, Kruskal-Wallis test). **Conclusion.** The measurement of plasma sRAGE and EBC sIL-4R levels appears to be a promising approach in developing novel biomarkers for the diagnosis, severity assessment, and monitoring of bronchial asthma in children.

**Key words:** asthma, children, biomarkers, soluble receptor for advanced glycation end products, soluble interleukin-4 receptor, exhaled breath condensate.

Бронхиальная астма представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого ключевую роль играет комплекс провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL) 4, 5 и 13 [1]. Они обуславливают развитие основных патофизиологических характеристик заболевания: эозинофильное воспаление дыхательных путей, гиперпродукцию бронхиальной слизи и бронхиальную гиперреактивность [1]. Особое значение имеет IL-4, повышенная экспрессия которого обнаруживается в слизистой оболочке дыхательных путей пациентов с бронхиальной астмой. Этот цитокин стимулирует два ключевых патогенетических механизма: усиление синтеза иммуноглобулина (Ig) Е и активацию рекрутинга эозинофилов в дыхательные пути [1]. Рецептор IL-4 представляет собой мембрано-ассоциированный протеиновый комплекс, который опосредует биологические эффекты IL-4 и экспрессируется на различных типах клеток, включая В-клетки, Т-клетки, моноциты и эпителиальные клетки [2]. Внеклеточный растворимый receptor IL-4 (soluble interleukin-4 receptor, sIL-4R), как предполагается, способен эффективно конкурировать с мембранным рецептором IL-4 и чрезвычайно эффективно ингибиовать его функции [2]. Это позволяет предположить, что баланс между растворимой и мембрально-связанной формами рецептора IL-4 может быть ассоциирован с тяжестью бронхиальной астмы и частично опосредовать ответ на терапию.

Рецептор конечных продуктов гликации (receptor for advanced glycation end products, RAGE) представляет собой трансмембранный паттерн-распознающий receptor, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов. RAGE характеризуется способностью к

взаимодействию с широким спектром эндогенных лигандов, ассоциированных с локальными и системными реакциями организма на тканевую деструкцию, инфекционные агенты и воспалительные процессы [3]. К числу его известных лигандов относятся непосредственно конечные продукты гликации, HMGB1 (high-mobility group box-1) протеин, сывороточный амилоид А (S100A12, serum amyloid A), β-амилоид, представители семейства S100 протеинов, а также β2-интегрин (CD11b). В настоящее время идентифицированы две основные изоформы RAGE: мембрально-связанная и растворимая (soluble receptors for advanced glycation end products, sRAGE). Растворимая форма функционирует как физиологический антагонист мембранный формы RAGE, осуществляя ингибирование receptor-опосредованных метаболических эффектов по принципу отрицательной обратной связи. Механизм действия sRAGE заключается в его способности выступать в роли молекулярной ловушки для RAGE-лигандов, приводя к супрессии воспалительных реакций и предотвращению клеточного повреждения. Результаты многочисленных экспериментальных исследований убедительно демонстрируют значимость метаболической оси лиганды-RAGE-sRAGE в патогенетических механизмах хронических респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких и бронхиальную астму [4-6].

Следует отметить, что концентрации sRAGE и sIL-4R в различных биологических средах при бронхиальной астме в педиатрической популяции остаются недостаточно изученными. Особый интерес представляет исследование данных маркеров в конденсате выдыхаемого воздуха (KBB), который рассматривается

как перспективный биологический субстрат для неинвазивной диагностики заболеваний респираторного тракта [7].

Цель исследования: провести сравнительный анализ концентраций sRAGE и sIL-4R в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха у детей с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы различной степени тяжести в сравнении с группой контроля, представленной детьми без каких-либо атопических и хронических бронхолёгочных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование было включено 195 детей в возрасте от 6 до 17 лет, из которых 104 пациента имели верифицированный диагноз бронхиальной астмы, а 91 ребенок без атопических и хронических бронхолёгочных заболеваний в анамнезе и на момент обследования составил контрольную группу. Диагностика и определение степени тяжести бронхиальной астмы осуществлялись в соответствии с рекомендациями Global Initiative for Asthma (2021) [8]. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике ФИЦ КНЦ СО РАН (внутренний код: 12-2018; дата одобрения 10 декабря 2018 г.) и соответствовало принципам Хельсинской декларации. От родителей всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение исследования и забор биологического материала.

Характеристики основной и контрольной групп представлены в таблице 1. Возрастной состав участников был сопоставимым между группами, средний возраст составлял 13 лет в обеих группах ( $p=0,257$ ). Среди участников исследования было 124 мальчика и 71 девочка; распределение по полу между группами также не показало значимых различий ( $p=0,248$ ). Участники с астмой имели значимо более высокое абсолютное количество эозинофилов в крови (медиана 220 клеток/мкл) по сравнению с контрольной группой (медиана 122 клетки/мкл,  $p=0,001$ ). Атопический дерматит был зарегистрирован у 12 (11,5%) детей с астмой на момент обследования и у 52 (50%) детей с астмой в возрасте до 3 лет. Поллиноз наблюдался у 26 (25%) детей с астмой. Базисную терапию ингаляционными стероидами на момент обследования получали 79 (76%) пациентов с бронхиальной астмой. Распределение пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания было следующим: лёгкая – 58, среднетяжелая – 35, тяжелая – 11.

В качестве биологического материала использовали образцы плазмы венозной крови и КВВ. Сбор КВВ проводили в утренние часы натощак после предварительного двукратного ополаскивания ротовой полости дистиллированной водой с использованием индивидуального устройства RTube Exhaler Breath Condensate Collector (Respiratory Research, США). До проведения

анализа образцы хранили в низкотемпературном морозильнике при температуре -80°C.

Количественное определение концентраций sRAGE и sIL-4R осуществляли методом мультиплексного иммуноанализа с применением магнитных частиц на анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) с использованием набора MILLIPLEX® Human Soluble Cytokine Receptor Magnetic Bead Panel (кат. № HSCRMAG-32K, Merck KGaA, Darmstadt, Германия) согласно протоколу производителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics for Windows, версия 26.0 (IBM Corp, США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-75 процентили). Для статистического анализа применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве критического уровня значимости различий ( $p$ ) принимали значение 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Был проведен анализ содержания рецепторов в 169 образцах КВВ. Уровень sRAGE в концентрации выше минимально детектируемого уровня (14 pg/mL) не был выявлен ни в одном образце, тогда как sIL-4R в концентрации выше минимально возможного (3 pg/mL) был выявлен в 166 образцах (98%).

Результаты сравнительного анализа концентраций sRAGE и sIL-4R представлены в таблице 2. Анализ концентрации биомаркеров в плазме крови показал, что уровни sRAGE были значимо ниже у детей с астмой (медиана 197,7 pg/mL) по сравнению с контрольной группой (медиана 229,0 pg/mL,  $p=0,017$ ). Однако концентрация sIL-4R в плазме крови не показала значимых различий между группами (медиана 1446,0 pg/mL – у астматиков и 1389,0 pg/mL – у контрольной группы,  $p=0,887$ ). В КВВ концентрация sIL-4R была значимо ниже у детей с астмой (медиана 120,3 pg/mL) по сравнению с контрольной группой (медиана 165,4 pg/mL,  $p<0,001$ ).

Дополнительный анализ показал статистически значимые различия в концентрациях sRAGE и sIL-4R в зависимости от тяжести астмы (рис. 1-2). Концентрация sRAGE в плазме крови была ниже у детей с более тяжелыми формами астмы ( $p=0,013$  по тесту Краскела-Уоллиса). Концентрация sIL-4R в КВВ снижалась с увеличением тяжести заболевания ( $p<0,001$  по тесту Краскела-Уоллиса).

Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между абсолютным числом эозинофилов в периферической крови и концентрациями sRAGE и sIL-4R в плазме крови, а также sIL-4R в КВВ (использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

**Таблица 1**  
**Характеристика детей с бронхиальной астмой и контрольной группой**

Параметры	Все участники n = 195	Контрольная группа n = 91	Дети с бронхиальной астмой n = 104	p
Возраст, годы	13 (10–15)	13 (10–15)	12 (10–14)	0,257
Мальчики / Девочки	124/71	54/37	70/34	0,248
Вес, кг	50 (38–60)	51 (39–61)	48 (36,5–59,5)	0,158
Рост, см	158 (146–168)	160 (148–170)	156 (144–166)	0,058
Абсолютное число эозинофилов, клеток/мкл	171 (69–304)	122 (60–228)	220 (105–370)	0,001
Атопический дерматит на момент осмотра, абс. (%)	12	0	12 (11,5%)	—
Атопический дерматит в возрасте до 3 лет, абс. (%)	52	0	52 (50,0%)	—
Поллиноз, абс. (%)	26	0	26 (25%)	

**Таблица 2**  
**Концентрация изученных биомаркеров в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха в контрольной группе и у детей с бронхиальной астмой (pg/mL)**

Параметры	Контрольная группа (n=91)	Дети с бронхиальной астмой (n=104)	p
Плазма крови			
sRAGE	229,0 (169,7–336,2) [29,7–1040]	197,7 (128,0–288,8) [2,27–1484]	0,017
sIL-4R	1389,0 (1229,0–1734,0) [993,7–3432,0]	1446,0 (1178,5–1760,0) [783,5–2637]	0,887
Конденсат выдыхаемого воздуха			
sIL-4R	165,4 (151,9–183,6) [50,0–275,9]	120,3 (101,2–151,9) [0–241,7]	<0,001
sRAGE	—	—	

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали статистически значимые различия в концентрациях sRAGE и sIL-4R между группой пациентов с бронхиальной астмой и контрольной группой, что свидетельствует о потенциальной диагностической ценности данных биомаркеров. В частности, у детей с бронхиальной астмой наблюдалось достоверное снижение концентрации sRAGE в плазме крови по сравнению с контрольной группой ( $p=0,017$ ), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, документировавших редуцированные уровни sRAGE в экспериментальной модели

нейтрофильной астмы [9], бронхоальвеолярном лаваже пациентов с нейтрофильным фенотипом заболевания [10], а также в плазме крови детей с рецидивирующей бронхобструкцией [11] и верифицированной бронхиальной астмой [12]. Примечательно, что в предшествующих исследованиях была установлена корреляция между плазменной концентрацией sRAGE и степенью тяжести бронхиальной астмы у взрослых пациентов [13]. При этом следует отметить, что в образцах конденсата выдыхаемого воздуха концентрация sRAGE находилась ниже порога аналитической чувствительности используемого метода.

Выявленное снижение плазменной концентрации sRAGE у детей с бронхиальной астмой может быть обусловлено его ролью в модуляции воспалительного ответа. Известно, что взаимодействие RAGE с лигандами инициирует каскад провоспалительных реакций посредством активации nuclear factor kappa B (NF $\kappa$ B) и Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) [14]. При этом, растворимая форма рецептора (sRAGE) выступает в роли молекулярной ловушки, связывая и нейтрализуя соответствующие лиганды, что приводит к супрессии воспалительного про-

цесса. Сниженные уровни sRAGE у детей с бронхиальной астмой могут отражать высокую интенсивность воспалительного процесса, преимущественно нейтрофильного характера, ассоциированного с тяжелым течением заболевания [14]. Более того, результаты геномных исследований указывают на непосредственную причинно-следственную связь между sRAGE и патогенезом бронхиальной астмы, что открывает перспективы его потенциального терапевтического применения [15].

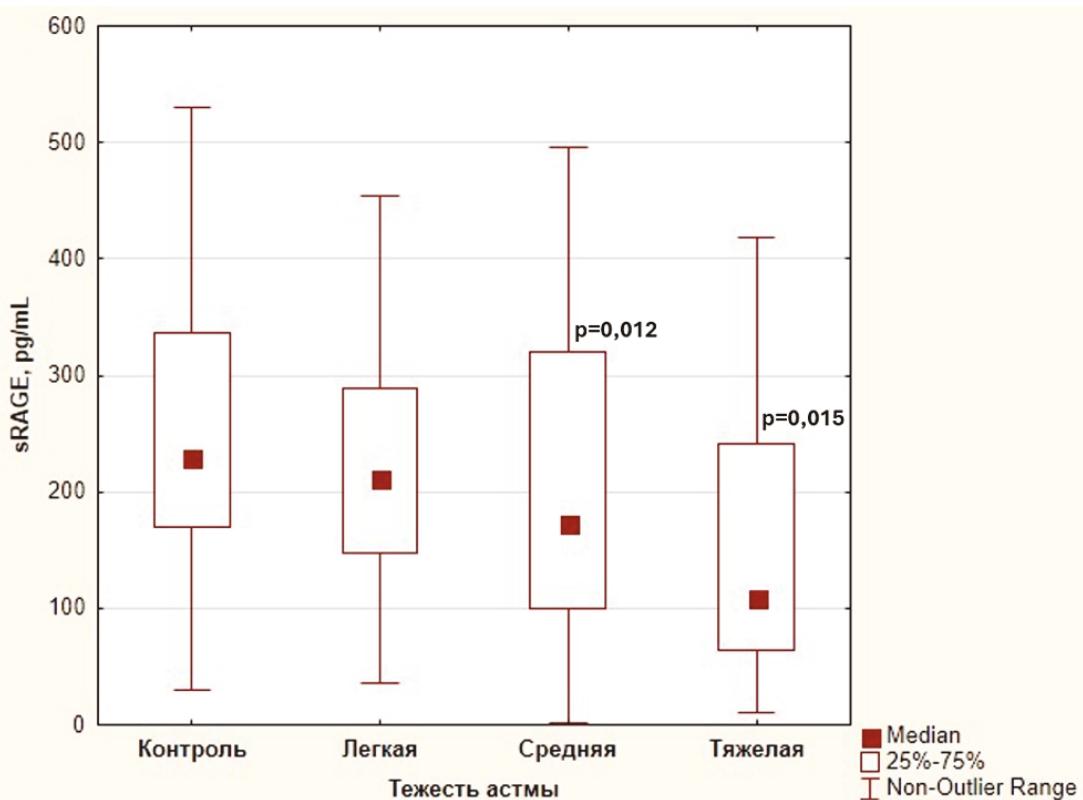


Рис. 1. Концентрация sRAGE в плазме крови у детей в зависимости от тяжести астмы (тест Краскела-Уоллиса  $p=0,013$ ).

Примечание: здесь и на рисунке 2:  $p$  – статистическая значимость различий по U-тесту Манна-Уитни между контрольной группой и группой детей с бронхиальной астмой соответствующей степени тяжести.

В отличие от sRAGE, концентрации sIL-4R в плазме крови не демонстрировали статистически значимых межгрупповых различий ( $p=0,887$ ). Однако в КВВ у детей с бронхиальной астмой наблюдалось достоверное снижение уровня sIL-4R ( $p<0,001$ ). Предполагается, что sIL-4R функционирует как циркулирующий антагонист IL-4, ингибируя IL-4-зависимую продукцию IgE, воспалительный процесс и бронхиальную гиперреактивность [16–18]. Следовательно, обнаруженное нами снижение концентрации sIL-4R в КВВ у детей с бронхиальной астмой может свидетельствовать о функциональной недостаточности данного ингибиторного механизма вследствие интенсивной утилизации sIL-4R и/или его первичного дефицита. Гипотезу о возможном генетически детерминированном

дефекте продукции sIL-4R подтверждают результаты исследования H. Hackstein с соавт., впервые описавших мутацию T-1914C гена *IL4RA*, ассоциированную со сниженной плазменной концентрацией sIL-4R с популяционной частотой 29,8% [19]. Редуцированные уровни sIL-4R в плазме крови у детей с бронхиальной астмой были также продемонстрированы в предшествующих исследованиях [20]. В то же время P.S. Fitch с соавт. сообщили о повышении концентрации sIL-4R в бронхальвеолярном лаваже пациентов с бронхиальной астмой [21], что противоречит полученным нами результатам и может быть обусловлено выраженным провоспалительным эффектом инвазивной процедуры получения бронхальвеолярной жидкости.

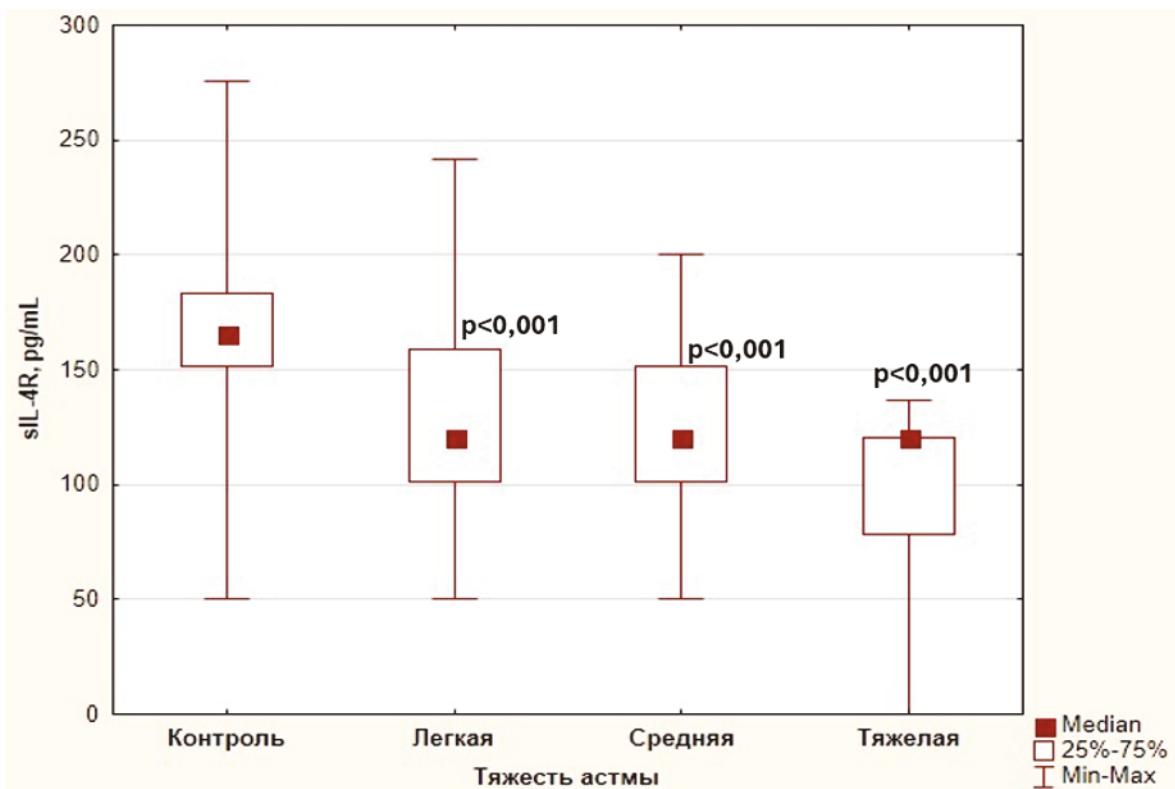


Рис. 2. Концентрация sIL-4R в конденсате выдыхаемого воздуха у детей в зависимости от тяжести астмы (тест Краскела-Уоллиса  $p<0,01$ ).

### Заключение

Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения диагностического и прогностического потенциала sRAGE и sIL-4R при бронхиальной астме у детей. Исследованные биомаркеры могут способствовать оптимизации оценки характера воспаления и тяжести течения заболевания. Для валидации полученных результатов целесообразно проведение крупномасштабных проспективных исследований с включением гетерогенных популяций пациентов и оценкой временной стабильности и диагностической значимости изученных биомаркеров.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования «Разработка технологий оценки факторов риска и маркеров неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей», (№ 1024070500020-3-3.2.3), выполняемой в НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН в 2024-2026 гг.

### Funding Sources

This study was carried out within the framework of the exploratory scientific research 'Development of technologies for assessing risk factors and markers of uncontrolled course of bronchial asthma in children' (№ 1024070500020-3-3.2.3), carried out at the Research Institute of Medical Problems of the North FRC KSC SB RAS in 2024-2026

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma // Immunity. 2019. Vol.50, Iss.4. P.975–991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
2. Ul-Haq Z., Naz S., Mesaik M.A. Interleukin-4 receptor signaling and its binding mechanism: a therapeutic insight from inhibitors tool box // Cytokine Growth Factor Rev. 2016. Vol.32. P.3–15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.04.002>
3. Delrue C., Speeckaert R., Delanghe J.R., Speeckaert M.M. Breath of fresh air: investigating the link between AGEs, sRAGE, and lung diseases // Vitam. Horm. 2024. Vol.125. P.311–365. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.01.003>
4. Pratte K.A., Curtis J.L., Kechriss K., Couper D., Cho M.H., Silverman E.K., Demeo D.L., Sciurba F.C., Zhang Y., Ortega V.E., O'Neal W.K., Gillenwater L.A., Lynch D.A., Hoffman E.A., Newell J.D., Jr., Comellas A.P., Castaldi P.J., Miller B.E., Pouwels S.D., Hacken N., Bischoff R., Klont F., Woodruff P.G., Paine R., Barr R.G., Hoidal J., Doerschuk

- C.M., Charbonnier J.P., Sung R., Locantore N., Yonchuk J.G., Jacobson S., Tal-Singer R., Merrill D., Bowler R.P. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COPD // *Respir. Res.* 2021. Vol.22, Iss.1. Article number:127. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01686-z>
5. Raita Y., Zhu Z., Freishtat R.J., Fujiogi M., Liang L., Patregnani J.T., Camargo C.A., Hasegawa K. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and asthma: mendelian randomisation study // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021. Vol.32, Iss.5. P.1100–1103. <https://doi.org/10.1111/pai.13478>
6. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J., Wark P.A., Chung K.F., Hughes J.M., Armour C.L., Phipps S. RAGE: a new frontier in chronic airways disease // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol.167, Iss.6. P.1161–1176. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x>
7. Davis M.D., Montpetit A.J. Exhaled breath condensate: an update // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018. Vol.38, Iss.4. P.667–678. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.06.002>
8. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R., Cruz A.A., Duijts L., Drazen J.M., Fitzgerald J.M., Fleming L.J., Inoue H., Ko F.W., Krishnan J.A., Levy M.L., Lin J., Mortimer K., Pitrez P.M., Sheikh A., Yorgancioglu A.A., Boulet L.P. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022. Vol.205, Iss.1. P.17–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>
9. Zhang F., Su X., Huang G., Xin X.-F., Cao E.H., Shi Y., Song Y. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, Iss.1. Article number:14268. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14667-4>
10. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M., Simpson J.L., McDonald V.M., Gibson P.G., Wark P.A. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol.39, Iss.3. P.721–729. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022011>
11. Li Y., Wu R., Tian Y., Bao T., Tian Z. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2017. Vol.35, Iss.1. P.33–37. <https://doi.org/10.12932/ap0746>
12. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayeh E.R., Ababneh M.M., Al-Ani R.A., Shatanawi A., Al-Iede M., Al-Zayadneh E. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for jordanian asthmatic children // *J. Asthma Allergy.* 2023. Vol.16. P.793–811. <https://doi.org/10.2147/jaa.s415481>
13. Hu H., Hu X., Wang Z., Gao L., Jin J., Xia J., Huang L., Li S. Clinical value of serum soluble receptor for advanced glycation end products in evaluating the condition of patients with bronchial asthma // *Allergy Asthma Proc.* 2023. Vol.44, Iss.4. P.258–264. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.230027>
14. Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease // *Allergy.* 2021. Vol.76, Iss.5. P.1350–1366. <https://doi.org/10.1111/all.14600>
15. Bui H., Keshawarz A., Hwang S.J., Yao C., Lee G.Y., Recto K., O'connor G.T., Levy D. A genomic approach identifies sRAGE as a putatively causal protein for asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. Vol.149, Iss.6. P.1992–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.027>
16. Renz H., Enssle K., Lauffer L., Kurrle R., Gelfand E.W. Inhibition of allergen-induced IgE and IgG1 production by soluble IL-4 receptor // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995. Vol.106, Iss.1. P.46–54. <https://doi.org/10.1159/000236889>
17. Renz H., Bradley K., Enssle K., Loader J.E., Larsen G.L., Gelfand E.W. Prevention of the development of immediate hypersensitivity and airway hyperresponsiveness following in vivo treatment with soluble IL-4 receptor // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996. Vol.109, Iss.2. P.167–176. <https://doi.org/10.1159/000237216>
18. Henderson W.R., Emil Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma // *J. Immunol.* 2000. Vol.164, Iss.2. P.1086–1095. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.2.1086>
19. Hackstein H., Hecker M., Kruse S., Bohnert A., Ober C., Deichmann K.A., Bein G. A novel polymorphism in the 5' promoter region of the human interleukin-4 receptor  $\alpha$ -chain gene is associated with decreased soluble interleukin-4 receptor protein levels // *Immunogenetics.* 2001. Vol.53, Iss.4. P.264–269. <https://doi.org/10.1007/s002510100324>
20. Schauer U., Schmitt M., Müller S., Enssle K., Kurrle R., Sundermann U., Bender A., Wahn U., Rieger C.H. Soluble interleukin-4 receptor in atopic children // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995. Vol.108, Iss.2. P.175–182. <https://doi.org/10.1159/000237136>
21. Fitch P.S., Brown V., Schock B.C., Ennis M., Shields M.D. Interleukin-4 and interleukin-4 soluble receptor alpha levels in bronchoalveolar lavage from children with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. Vol.90, Iss.4. P.429–433. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61828-5](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61828-5)

## REFERENCES

1. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019; 50(4):975–991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
2. Ul-Haq Z., Naz S., Mesaik M.A. Interleukin-4 receptor signaling and its binding mechanism: a therapeutic insight

- from inhibitors tool box. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 32:3–15. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2016.04.002>
3. Delrue C., Speeckaert R., Delanghe J.R., Speeckaert M.M. Breath of fresh air: investigating the link between AGEs, sRAGE, and lung diseases. *Vitam. Horm.* 2024; 125:311–365. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.01.003>
4. Pratte K.A., Curtis J.L., Kechris K., Couper D., Cho M.H., Silverman E.K., Demeo D.L., Sciurba F.C., Zhang Y., Ortega V.E., O'Neal W.K., Gillenwater L.A., Lynch D.A., Hoffman E.A., Newell J.D., Jr., Comellas A.P., Castaldi P.J., Miller B.E., Pouwels S.D., Hacken N., Bischoff R., Klont F., Woodruff P.G., Paine R., Barr R.G., Hoidal J., Doerschuk C.M., Charbonnier J.P., Sung R., Locantore N., Yonchuk J.G., Jacobson S., Tal-Singer R., Merrill D., Bowler R.P. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COPD. *Respir. Res.* 2021; 22(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01686-z>
5. Raita Y., Zhu Z., Freishtat R.J., Fujiogi M., Liang L., Patregnani J.T., Camargo C.A., Hasegawa K. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and asthma: Mendelian randomisation study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32(5):1100–1103. <https://doi.org/10.1111/pai.13478>
6. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J., Wark P.A., Chung K.F., Hughes J.M., Armour C.L., Phipps S. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167(6):1161–1176. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x>
7. Davis M.D., Montpetit A.J. Exhaled breath condensate: an update. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38(4):667–678. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.06.002>
8. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R., Cruz A.A., Duijts L., Drazen J.M., Fitzgerald J.M., Fleming L.J., Inoue H., Ko F.W., Krishnan J.A., Levy M.L., Lin J., Mortimer K., Pitrez P.M., Sheikh A., Yorgancioglu A.A., Boulet L.P. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(1):17–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>
9. Zhang F., Su X., Huang G., Xin X.-F., Cao E.H., Shi Y., Song Y. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):14268. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14667-4>
10. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M., Simpson J.L., McDonald V.M., Gibson P.G., Wark P.A. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39(3):721–729. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022011>
11. Li Y., Wu R., Tian Y., Bao T., Tian Z. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2017; 35(1):33–37. <https://doi.org/10.12932/ap0746>
12. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayeh E.R., Ababneh M.M., Al-Ani R.A., Shatanawi A., Al-Iede M., Al-Zayadneh E. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for jordanian asthmatic children. *J. Asthma Allergy*. 2023; 16:793–811. <https://doi.org/10.2147/jaa.s415481>
13. Hu H., Hu X., Wang Z., Gao L., Jin J., Xia J., Huang L., Li S. Clinical value of serum soluble receptor for advanced glycation end products in evaluating the condition of patients with bronchial asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44(4):258–264. <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.230027>
14. Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy* 2021; 76(5):1350–1366. <https://doi.org/10.1111/all.14600>
15. Bui H., Keshawarz A., Hwang S.J., Yao C., Lee G.Y., Recto K., O'connor G.T., Levy D. A genomic approach identifies sRAGE as a putatively causal protein for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149(6):1992–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.027>
16. Renz H., Enssle K., Lauffer L., Kurrale R., Gelfand E.W. Inhibition of allergen-induced IgE and IgG1 production by soluble IL-4 receptor. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 106(1):46–54. <https://doi.org/10.1159/000236889>
17. Renz H., Bradley K., Enssle K., Loader J.E., Larsen G.L., Gelfand E.W. Prevention of the development of immediate hypersensitivity and airway hyperresponsiveness following in vivo treatment with soluble IL-4 receptor. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 109(2): 167–176. <https://doi.org/10.1159/000237216>
18. Henderson W.R., Emil Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J. Immunol.* 2000; 164(2):1086–1095. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.2.1086>
19. Hackstein H., Hecker M., Kruse S., Bohnert A., Ober C., Deichmann K.A., Bein G. A novel polymorphism in the 5' promoter region of the human interleukin-4 receptor  $\alpha$ -chain gene is associated with decreased soluble interleukin-4 receptor protein levels. *Immunogenetics* 2001; 53(4):264–269. <https://doi.org/10.1007/s002510100324>
20. Schauer U., Schmitt M., Müller S., Enssle K., Kurrale R., Sundermann U., Bender A., Wahn U., Rieger C.H. Soluble interleukin-4 receptor in atopic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 108(2):175–182. <https://doi.org/10.1159/000237136>
21. Fitch P.S., Brown V., Schock B.C., Ennis M., Shields M.D. Interleukin-4 and interleukin-4 soluble receptor alpha levels in bronchoalveolar lavage from children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90(4):429–433. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61828-5](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61828-5)

*Информация об авторах:*

**Сергей Юрьевич Терещенко**, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, зав. клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; e-mail: legise@mail.ru

**Марина Викторовна Смольникова**, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, руководитель группы молекулярно-генетических исследований, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; e-mail: smarinv@yandex.ru

**Нина Николаевна Горбачева**, старший научный сотрудник, отделение соматического и психического здоровья детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; e-mail: n-n-gorbacheva@yandex.ru

*Author information:*

**Sergey Y. Tereshchenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: legise@mail.ru

**Marina V. Smolnikova**, PhD (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Molecular Cellular Physiology and Pathology, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: smarinv@yandex.ru

**Nina N. Gorbacheva**, Senior Staff Scientist, Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: n-n-gorbacheva@yandex.ru

Поступила 30.09.2024

Принята к печати 30.10.2024

Received September 30, 2024

Accepted October 30, 2024

УДК 616.24-036.12:616-073.43]612.216.2:616-053.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-29-39

## ИМПУЛЬСНАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, В.В.Полубарцева, С.В.Пичугина, С.В.Ануреев, 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. Введение.** В статье предлагается подход к решению оценки основных показателей импульсной осциллометрии (ИОМ) у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) с использованием многомерного статистического метода. **Целью** исследования явилось выделение с помощью кластерного анализа типов вентиляционных нарушений у детей с ХНЗЛ методом импульсной осциллометрии. **Материалы и методы.** Обследован 71 ребенок, из них 10 условно здоровых детей и 61 пациент с ХНЗЛ. Проведено исследование функции внешнего дыхания с применением ИОМ. Анализируемые параметры: Z5Hz – общий респираторный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц; R5Hz – общее резистивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц; R20Hz – проксимальное резистивное сопротивление при частоте осцилляций 20 Гц; X5Hz – реактивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц; относительная частотная зависимость – D(Rrs5–Rrs20); delta Xrs5; резонансная частота (Fres). **Результаты.** Анализ данных ИОМ позволил разделить всех обследованных на 3 кластера. В 1-й кластер вошли дети с максимально высокими значениями основных исследуемых показателей. Клиническое течение заболевания у детей этой группы характеризовалось выраженным клиническим нарушениями. Медианные значения основных параметров дыхательного импеданса у детей 2-го кластера оставались в пределах нормальных величин, тем не менее, у 20% детей группы было выявлено повышение показателей X5Hz и D(Rrs5–Rrs20), delta Xrs5 и Fres при нерезко выраженных или нормальных значениях R20Hz и R5Hz, что свидетельствовало о нарушении вентиляции на уровне дистальных отделов респираторного тракта. Состояние здоровья детей, вошедших в 3-й кластер, было более благоприятным по сравнению с пациентами 1-го и 2-го кластеров, а показатели ИОМ были в 1,5-2 раза ниже, чем у детей 1-го и 2-го кластеров и указывали на отсутствие дисфункции дыхательных путей. **Заключение.** Представленные показатели ИОМ позволяют практическому врачу принять взвешенное решение по отношению к отдельному пациенту для лучшей оценки течения заболевания и эффективности лечения.

*Ключевые слова:* дети, импульсная осциллометрия, хронические неспецифические заболевания легких.

## IMPULSE OSCILLOMETRY IN THE ASSESSMENT OF LUNG FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, В.В.Полубарцева, С.В.Пичугина, С.В.Ануреев, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

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

**SUMMARY. Introduction.** The article proposes an approach to evaluating the main parameters of impulse oscillography (IOS) in children with chronic nonspecific lung diseases (CNSLD) using multivariate statistical methods. **Aim.** To identify types of ventilatory disorders in children with CNSLD using cluster analysis based on impulse oscillography

### Контактная информация

Книжникова Елена Владимировна, 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., Полубарцева В.В., Пичугина С.В., Ануреев С.В., Супрун С.В., Лебедько О.А. Импульсная осциллометрия в оценке функционального состояния бронхолегочной системы у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.29–39. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-29-39

### For citation:

Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Polubartseva V.V., Pichugina S.V., Anureev S.V., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Impulse oscillometry in the assessment of lung function in children with chronic nonspecific lung diseases. *Bületer' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):29–39 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-29-39

**data. Materials and methods.** A total of 71 children were examined, including 10 conditionally healthy children and 61 patients with CNSLD. Lung function was evaluated using IOS. The analyzed parameters included: Z5Hz—total respiratory impedance at an oscillation frequency of 5 Hz; R5Hz—total resistance at 5 Hz; R20Hz—proximal airway resistance at 20 Hz; X5Hz—reactance at 5 Hz; frequency dependence of resistance—D(Rrs5–Rrs20); delta Xrs5; and resonance frequency (Fres). **Results.** Analysis of the IOS data allowed all subjects to be divided into three clusters. The first cluster included children with the highest values of the main parameters studied. The clinical course of the disease in this group was characterized by pronounced clinical symptoms. Median values of the main respiratory impedance parameters in children of the second cluster remained within normal ranges; however, 20% of the children in this group showed increased values of X5Hz, D(Rrs5–Rrs20), delta Xrs5, and Fres with slightly elevated or normal R20Hz and R5Hz values, indicating ventilatory disorders at the level of the distal airways. The health status of children in the third cluster was more favorable compared to patients in the first and second clusters, and their IOS parameters were 1.5–2 times lower than those of children in the first and second clusters, indicating the absence of airway dysfunction. **Conclusion.** The presented IOS parameters will enable the practicing physician to make informed decisions regarding individual patients for better assessment of disease progression and treatment efficacy.

*Key words:* children, impulse oscillometry, chronic nonspecific lung diseases.

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) являются актуальной проблемой педиатрической пульмонологии. Сложность их диагностики в определенной степени нашла отражение в Международной классификации болезней (10-й пересмотр ВОЗ, 1995), где значатся разные варианты по наименованию, течению и причинам формирования неспецифических болезней легких, объединенных в единую рубрику. В то же время, сходность клинических проявлений нередко приводит к несвоевременной диагностике патологии, определяя неблагоприятный исход, как в непосредственные, так и в отдаленные сроки [1].

Исследования показывают, что необратимые изменения в функции легких могут начинаться еще в младенчестве, до достижения школьного возраста – это объясняет необходимость оценки функционального состояния респираторного тракта при различных рецидивирующих и хронических заболеваниях бронхолегочной системы у детей с раннего возраста [2]. В настоящее время в педиатрической практике практически ежедневно приходится сталкиваться с проблемами их диагностики и лечения. Возрастные и индивидуальные особенности могут маскировать типичные проявления болезни, что затрудняет постановку диагноза и, соответственно, негативно влияет на дальнейшее ведение пациента [3].

При помощи методов функциональной диагностики заболеваний легких у детей можно оценить все важнейшие функции респираторной системы, тем самым, объективизировать клиническую картину, выявить характерные типы функциональных нарушений дыхания, важные для мониторинга эффективности проводимого лечения, профилактики обострений и предупреждения прогрессирования болезни. Оценка результатов функциональной диагностики бронхолегочной системы у детей до настоящего времени вызывает затруднения. В первую очередь, это обусловлено возрастными ограничениями ввиду слабой способности к осознанному выполнению дыхательных маневров маленькими детьми. Современный протокол обследования пациента с ХНЗЛ предусматривает обязательное включение методов оценки функции внеш-

него дыхания для выявления нарушений вентиляции и газообмена, использование которых во многом ограничивается тем обстоятельством, что для их успешного проведения пациент должен активно сотрудничать с врачом. Невозможность в силу различных причин выполнить требуемые дыхательные маневры, ограничивает использование спирометрии и бодиплетизмографии у детей, поэтому чрезвычайно важной задачей является изучение возможностей использования так называемых «пассивных», то есть позволяющих осуществлять измерения при спокойном дыхании, методов диагностики вентиляционных нарушений, одним из которых является импульсная осциллометрия (ИОМ) [4, 5]. По данным исследователей, ИОМ является более чувствительным методом оценки и может выявлять изменения в функции периферических дыхательных путей, которые в детском возрасте недостаточно оцениваются с помощью динамической спирометрии, а также у тех пациентов, которые не могут выполнить спирометрическое исследование правильно [6]. Было установлено, что ИОМ позволяет определить степень выраженности и уровень обструкции дыхательных путей у подростков с бронхиальной астмой (БА) при нормальных функциональных показателях по результатам классической спирометрии [7].

ИОМ представляет собой неинвазивный метод изучения механических свойств легких, основанный на анализе характеристик звуковых колебаний (осцилляций), отраженных дыхательным аппаратом человека. При ИОМ используют импульсную форму подачи сигнала с помощью специального устройства – звукового генератора. Каждый импульс содержит спектр частот в диапазоне от 5 до 35 Гц (этот диапазон частот существенно превышает частоту дыхания человека). Высокочастотные (>20 Гц) сигналы поглощаются до того, как попадают в малые дыхательные пути (МДП), и, следовательно, с их помощью можно оценить вклад крупных дыхательных путей (ДП). Низкие частоты (5 Гц) проникают значительно глубже в легкие и, следовательно, позволяют оценить всю бронхолегочную систему. Основными показателями ИОС являются общее дыхательное сопротивление, или дыхательный импе-

данс ( $Z_{rs}$ ), и его составляющие: фрикционное сопротивление (сопротивление трения,  $R_{rs}$ ) и сумма эластического и инерционного сопротивления системы дыхания ( $X_{rs}$ ). При этом  $R_{rs}$  при частоте 5 Гц ( $R_{rs5}$ ) отражает сопротивление внегрудных и центральных внутригрудных ДП 1-й генерации. Поскольку в норме сопротивление МДП невелико, разница между  $R_{rs5}$  и  $R_{rs20}$  незначительна, т.е. не существует частотной зависимости сопротивления. При дисфункции малых дыхательных путей (ДМДП)  $R_{rs}$  при низких частотах существенно возрастает и снижается с повышением частоты осцилляций – возникает частотная зависимость  $R_{rs}$  ( $R_{rs5} - R_{rs20} > 0,07 \text{ кПа с/л}$ ), что дает возможность оценить вклад МДП в общее сопротивление и диагностировать ДМДП [8, 9]. На основании полученных результатов можно определить уровень нарушения трахеобронхиальной проходимости и степень ее тяжести, дифференцировать обструктивные нарушения легочной вентиляции и вероятность рестриктивных изменений [7, 10, 11]. Это очень важно для детей с ХНЗЛ, когда при одном и том же заболевании, в зависимости от особенностей организма больного, развиваются различные по характеру вентиляционные нарушения [12].

В течение длительного времени существует представление, согласно которому вклад МДП в формирование общего сопротивления в здоровом легком относительно небольшой (примерно 10%). Позднее малые бронхи стали называть «тихой зоной» легких, так как их обструкция очень часто протекает бессимптомно и не отражается на результатах спирометрии, пока не достигает достаточно высокой степени выраженности. Хотя функция МДП играет важную роль у больных с тяжелым течением заболевания, в то же время физиологическая и клиническая значимость поражения МДП в самом начале заболевания и при лег-

ком его течении изучена не полностью [13]. При проведении функциональных исследований важно не только точно установить величину показателя, но и соотнести эту величину с нормативом и оценить степень отклонения от нормы, если такое наблюдалось. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров импульсной осциллометрии у взрослых представлены Л.Д. Кирюхиной и соавт. [14]. Однако, оценка результатов ИОМ, которые позволяли бы диагностировать ДМДП у детей до настоящего времени вызывает затруднения [8, 15].

Целью исследования явилось выделение с помощью кластерного анализа типов вентиляционных нарушений у детей с ХНЗЛ методом импульсной осциллометрии.

#### 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 №200н. Дизайн исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

В клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД проведено обследование 71 ребенка, из них 10 условно здоровых детей (контрольная группа) и 61 пациент с ХНЗЛ (основная группа). Распределение обследованных детей по полу, возрасту и нозологическим формам представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

#### Характеристика лиц, включенных в исследование по полу и возрасту

Параметр	Основная группа $n=61$	Контрольная группа $n=10$	Значимость различий ( $p$ )
возраст (лет), $M\pm SD$	$5,6\pm3,46$	$5,8\pm2,86$	0,853
мужской пол (абс.,%)	35 (57,4%)	5 (50%)	0,754
женский пол (абс.,%)	26 (42,6%)	5 (50%)	0,760

Таблица 2

#### Распределение обследованных детей основной группы по нозологической формам

Нозологическая форма	Количество в группе (абс.)	% от общего числа обследованных
Врожденные пороки развития легких	29	47,5
Хронический бронхит	18	29,5
Бронхолегочная дисплазия	8	13,1
Постпневмонический пневмофиброз	4	6,6
Бронхоэкстatische болезнь	2	3,3

Пациентам с ХНЗЛ было выполнено динамическое клинико-лабораторное обследование с проведением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болясным контрастированием (по показаниям) на томографе Toshiba aquillion 64 (Япония). Функциональное состояния бронхолегочной системы у детей исследовалось на приборе Master Screen Body, Erich Jaeger GmbH, с приставкой Master IOS (Германия). Параметры импульсной осциллометрии соотносили с нормативами, предложенными фирмой-разработчиком. Процедура проводилась следующим образом: ребенку надевался на нос зажим, он герметично подсоединялся к загубнику, прижимая ладонями обе щеки, таким образом сдерживая их колебания во время исследования, и спокойно дышал. Если ребенок не мог самостоятельно зафиксировать щеки, это осуществлял родитель или медицинский работник. Для получения 3 воспроизводимых результатов и, чтобы исключить влияние артефактов, дети выполняли последовательно 5 попыток спонтанного дыхания длительностью 30-40 секунд каждая. Во время исследования рекомендовалось не глотать и не совершать движения языком. Для дальнейшего анализа рассчитывались усредненные данные из трех маневров с коэффициентом вариации менее 10%.

Анализируемые параметры: Z5Hz – общий респираторный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц и его составляющие: резистивный компонент дыхательного импеданса (резистивное сопротивление или резистанс) в диапазоне частот от 5 до 20 Гц (Rrs5 и Rrs20, соответственно), относительная частотная зависимость, которая рассчитывалась по формуле:  $D(Rrs5-Rrs20)=(Rrs5-Rrs20)/Rrs5 \times 100\%$  и реактивный компонент дыхательного импеданса (реактивное сопротивление или реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц (Xrs5), величина которого оценивалась по абсолютной разнице между его должным и измеренным значениями ( $\Delta Xrs5=Xrs5_{долж} - Xrs5$ ), резонансная частота (Fres) [8, 9]. Для оценки отклонения параметров от нормальных значений использовали критерии, предложенные Л.Д. Кирюхиной с соавторами [16].

Статистический анализ осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) и Microsoft Excel 10. Возраст участников исследования представлен в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD) в формате M±SD. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартирального размаха в виде 25 и 75 процентилей (Q25 и Q75). Достоверность различий между показателями выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для выбора наиболее информативных параметров ИОМ, позволяющих оценить проходимость ДП у детей с ХНЗЛ, был проведен кластерный анализ. Анализ выполнен с использованием двух методов: иерар-

хическим и методом k-средних. Из-за неоднородности единиц измерения признаков предварительно они были стандартизованы с вычислением стандартизованного вклада (Z-вклада). Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Изменения показателей ИОМ были выявлены не у всех пациентов с ХНЗЛ. Широкий разброс полученных данных и большое количество исследуемых параметров послужили основанием для проведения одного из методов многомерной статистики – кластерного анализа. Его задача заключается в выделении по эмпирическим данным резко отличающихся групп (кластеров) объектов, которые схожи между собой внутри каждого из объединений. Целью этого метода является группирование показателей таким образом, чтобы данные одной группы или кластера были более похожи друг на друга, чем данные других кластеров. Важно отметить, что кластерный анализ позволяет выделить гомогенные подгруппы как среди пациентов с заболеванием, так и среди здоровых индивидуумов. При этом в результирующие кластеры могут входить представители обеих категорий, объединенные на основе схожести анализируемых параметров. Дальнейшее исследование выделенных подгрупп может выявить некоторые объективные признаки, по которым эти подгруппы различаются [17, 18].

В результате кластеризации показатели ИОМ разбились на 3 совокупности. Наиболее выраженные различия между кластерами в показателях спокойной ИОМ представлены в таблице 3 и касались изменения общего дыхательного сопротивления Z5Hz, резистивного сопротивления при частоте осцилляций Rrs5 и Rrs20, реактивного сопротивления X5Hz, относительной частотной зависимости  $D(Rrs5-Rrs20)/Rrs5$ , а также Fres.

Установлено, что наиболее выраженные изменения ИОМ отмечаются у детей, отнесенных в 1 кластер, средний возраст которых составил  $4,9 \pm 3,77$  года. Так, показатель R5Hz, отражающий общий респираторный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц, более чем у половины (51,7%) детей 1 кластера превышал нормативные величины и был в 1,5 и 2 раза выше, чем у детей, объединившихся во 2-ом и 3-ем кластерах, соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом у 10(47,6%) детей этой группы степень отклонения от нормы соответствовала [16] значительно выраженным ( $>151\%$ ) и у 2-х (9,5%) – резко выраженным изменениям ( $>223\%$ ). Значение резистанса R5Hz у детей данного кластера было достоверно выше нормативных величин и показателей у пациентов 2-го и 3-го кластеров, соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом у 7(33,3%) детей этой группы степень отклонения от нормы соответствовала значительно выраженным изменениям ( $>151\%$ ), а у 9,5% – резко выраженным ( $>224\%$ ) [16].

Таблица 3

**Показатели дыхательного импеданса у обследованных детей по данным кластерного анализа**

Показатель	Кластер 1 (n=21) Мe [Q25-Q75]	Кластер 2 (n=21) Мe [Q25-Q75]	Кластер 3 (n=19) Мe [Q25-Q75]	Здоровые дети (n=10) Мe [Q25-Q75]	Значимость различий
Z5Hz, % должного (норма – 144%) [16]	152,98 [127,67–160,07]	100,52 [81,94–106,8]	80,56 [56,36–89,34]	70,42 [51,14–88,22]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,024$ $p_{2-4} = 0,019$ $p_{3-4} = 0,449$
R5Hz, % должного (норма – <137%)	150,03 [125,74–165,80]	96,56 [77,05–104,85]	82,21 [63,03–92,31]	67,92 [52,21–88,77]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,098$ $p_{2-4} = 0,029$ $p_{3-4} = 0,346$
R20Hz, % должного (норма – <136%)	109,75 [91,49–124,25]	85,42 [74,94–95,04]	83,18 [63,93–106,1]	79,98 [58,34–88,29]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,956$ $p_{2-4} = 0,262$ $p_{3-4} = 0,395$
D(Rrs5–Rrs20), % (норма – <35%)	47,65 [40,47–53,69]	41,47 [32,49–47,29]	31,27 [20,03–34,05]	-0,77 [-2,43–(-0,22)]	$p_{1-2} = 0,018$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
X5Hz, кПа/л*с (норма –> -0,15)	-1,16 [-1,35–(-0,79)]	-0,78 [-1,02–(-0,56)]	-0,45 [-0,51–(-0,17)]	-0,03 [-0,04–0]	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,712$
deltaX5Hz, кПа/л*с (норма – <0,15)	0,37 [0,17–0,57]	0,11 [-0,06–0,30]	-0,26 [-0,44–(-0,12)]	0,00 [0–0,01]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Fres, Гц (норма – <15 Гц)	24,20 [21,26–25,07]	21,76 [17,53–23,35]	18,49 [16,82–20,90]	14,49 [9,03–19,04]	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,048$ $p_{2-4} = 0,007$ $p_{3-4} = 0,094$

Примечание:  $p_{1-2}$  – значимость различий между 1 и 2 кластером;  $p_{1-3}$  – значимость различий между 1 и 3 кластером;  $p_{2-3}$  – значимость различий между 2 и 3 кластером;  $p_{1-4}$  – значимость различий между 1 кластером и контролем;  $p_{2-4}$  – значимость различий между 2 кластером и контролем;  $p_{3-4}$  – значимость различий между 3 кластером и контролем.

Средний уровень R20Hz в целом соответствовал нормативным величинам (<136%), тем не менее, он

был в 1,3 раза выше, чем показатели детей 2-го и 3-го кластеров. При индивидуальной оценке показателей

ИОМ у 3(14,3%) детей данного кластера было отмечено повышение резистанса на частоте 20 Гц до умеренной степени выраженности [16].

Оценка относительной частотной зависимости  $R_{rs}$  ( $D(R_{rs5}-R_{rs20})$ ) у детей 1 кластера показала, что данный параметр в 85,7% случаях был выше верхней границы нормы. Только у 3-х детей (14,3%) он был в пределах нормативных величин. Анализ реактивного сопротивления выявил отклонение от нормы абсолютного показателя X5Hz в область более низких значений, что могло свидетельствовать об изменении эластических свойств легочной ткани. Это сочеталось с повышением  $\Delta X5Hz$  у 16(76,2%) детей данной группы. Степень выраженности отклонения X5Hz в 23% случаев была умеренной, в 29% – значительной и в 14,3% – резко выраженной.

Оценка  $F_{res}$  показала, что у всех пациентов 1-го кластера он был в 1,6 раза выше нормы (<15 Гц), достоверно отличаясь от показателей детей 2-го и 3-го кластеров. При этом у 90,8% пациентов 1-го кластера выявленные нарушения соответствовали умеренной степени выраженности согласно методическим рекомендациям [16].

Индивидуальная оценка ИОМ пациентов 1-го кластера выявила у 3 детей (14,3%) сочетание повышенных показателей Z5Hz, R5Hz и R20Hz,  $\Delta X5$  и  $F_{res}$ , а также патологически низкие значения X5Hz. У 8 детей (38,1%) значения рестрикции (растяжимости) сочетались с высокими показателями общего респираторного импеданса (Z5Hz, R5Hz,  $\Delta X5Hz$ ), что характерно для вентиляционных нарушений обструктивного типа [19]. У 10 пациентов (47,5%) отрицательные значения X5Hz, повышение медиан  $\Delta X5Hz$  и  $F_{res}$  наблюдалось на фоне нормальных значений  $R_{rs5}$  и  $R_{rs20}$ . Согласно данным, полученным при сопоставлении параметров бодиплетизмографии и импульсной осциллометрии Савушкиной О.И. и соавторами [20], такие изменения показателей ИОМ ассоциируются с выраженным снижением общей емкости легких, что соответствует нарушению вентиляционной функции по рестриктивному типу.

Таким образом, сочетание вышеуказанных изменений показателей резистивного и реактивного сопротивления ДП в первом кластере по сравнению с другими совокупностями детей, свидетельствует о более выраженных нарушениях бронхиальной проходимости. По нашему мнению, последние проявляются как в форме обструктивного типа, так и не исключается их комбинация с изменением эластических структур бронхиальной стенки и развитием рестриктивного типа вентиляционных нарушений.

Во 2-й кластер вошли 21 пациент с ХНЗЛ со средним возрастом  $5,9 \pm 2,39$  года. Показатели ИОМ у детей 2-го кластера при нормальных значениях Z5Hz, R5Hz и R20Hz характеризовались следующими отклонениями: повышение относительной частотной зависимости  $D(R_{rs5}-R_{rs20})$  выше нормативных значений у

66,7% детей; патологическое отклонение реактивного сопротивления X5Hz в сторону более отрицательных величин у всех детей данного кластера; повышение показателей  $\Delta X_{rs5}$  – у 38,1% и  $F_{res}$  у – 90,5% детей. Считается, что увеличение  $F_{res}$ , как правило, связано с изменением  $X_{rs}$ , поэтому самостоятельного диагностического значения не имеет [21]. Тем не менее, у 14(71,4%) пациентов, помимо увеличения  $F_{res}$ , были зарегистрированы отклонения других показателей респираторного импеданса. В 4,8% случаев  $R_5$  был выше нормы, что сочеталось с измененными показателями  $D(R_{rs5}-R_{rs20})$ , X5Hz,  $\Delta X_{rs5}$  и  $F_{res}$ . У 7 детей (33,3%) на фоне нормальных показателей Z5Hz, R5Hz и R20Hz, было выявлено повышение  $D(R_{rs5}-R_{rs20})$ , X5Hz,  $\Delta X_{rs5}$  и  $F_{res}$ , у 8(38,1%) детей  $F_{res}$  была смещена в область более высоких частот, сопровождаясь снижением медианы X5Hz или увеличением  $\Delta X_{rs5}$ , что может отражать рестриктивный тип нарушения вентиляционной функции легких [20]. Однако некоторые авторы считают, что дистальное емкостное реактивное сопротивление X5Hz принимает более выраженные отрицательные значения не только при рестрикции, но и при гиперинфляции. Следовательно, изменения показателя X5Hz не ограничиваются исключительно одним патологическим процессом, отражающим дегенерацию бронхиальной стенки. При этом могут наблюдаться как интерстициальный легочный фиброз, так и эмфизема легких [20, 21].

Показатели ИОМ детей с ХНЗЛ, отнесенных в 3-й кластер, находились в пределах нормативных величин, что свидетельствовало об отсутствии вентиляционных нарушений у этих детей и о доброкачественном течении бронхолегочного процесса. Практически по всем показателям ИОМ 3 кластер пациентов был сопоставим со значениями в контрольной группе, и может быть определен как оптимальный для детей с ХНЗЛ. Средний возраст детей данного кластера составил  $6,0 \pm 4,17$  года.

В соответствии с выделенными кластерами проведен анализ клинических наблюдений (табл. 4). Так, в первом кластере (21 пациент) наиболее часто диагностировались врожденные пороки развития легких (ВПРЛ), которые составили 42,9% в кластере и 31% от общего числа обследованных детей с ХНЗЛ. Хронический бронхит (ХБ) выявлялся в 28,6% случаев в кластере и в 33,3% – среди всех детей с ХБ основной группы. Также в эту группу вошли 5 детей (23,8%) с бронхолегочной дисплазией (БЛД). Стоить отметить, что эти пациенты составили 62,5% от общего числа детей с БЛД в группе с ХНЗЛ. У одного ребенка был диагностирован постпневмонический пневмофиброз.

Изменение показателей ИОМ 1-го кластера отражало течение хронического заболевания у детей этой группы, где в 69% случаев пациенты относились к категории часто и длительно болеющих. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, они продолжали подвергаться рецидивирующему вирусным, бактериаль-

ным или вирусно-бактериальным инфекциям с высокой частотой. Такие пациенты, как правило, классифицируются как «иммунокомпрометированные» [22]. Показатели заболеваемости вышеописанной совокупности значительно превышали таковые у детей 2-го кластера, где частота острых респираторных эпизодов составила 40% ( $p<0,001$ ). В 3-ем кластере часто и дли-

тельно болеющие дети отсутствовали. Обострение основного заболевания встречалось в 18,5% случаев только у детей 1-го кластера ( $p<0,001$ ). Клинические проявления бронхобструктивного синдрома наблюдались у 33% детей 1-го кластера, что было значительно чаще по сравнению с пациентами 2-го кластера (5%,  $p<0,001$ ).

Таблица 4

**Распределения детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и контрольной группы по кластерам**

Нозологическая форма	1 кластер n=21 (абс/%)	2 кластер n=21 (абс/%)	3 кластер n=19 (абс/%)
Врожденные пороки развития легких	9/42,9%	14/66,7%	6/9,8%
Хронический бронхит	6/28,6%	3/14,3%	9/47,4%
Бронхолегочная дисплазия	5/23,8%	0	3/15,8%
Постпневмонический пневмофиброз	1/4,7%	2/9,5%	1/4,8%
Бронхоэкстatische болезнь	0	2/9,5%	0

Во 2-ой кластер вошло 21 наблюдение пациентов с ХНЗЛ, из которых 66,7% составили пациенты с ВПРЛ, что было статистически значимо выше, чем в 3-ем кластере ( $p<0,001$ ). Исключительно для 2-го кластера было характерно наличие пациентов с бронхоэкстatischeй болезнью. Дети с ХБ и постпневмоническим пневмофиброзом составили 14,3% и 9,5%, соответственно. Примечательно, что во 2-м кластере отсутствовали пациенты с БЛД. Изменения в данных ИОМ 2-го кластера согласуется с высокой частотой поствоспалительного пневмофиброза (50%), эмфиземы (35,2%) и бронхоэкстазов (14,7%).

Таким образом, наличие нормальных базовых показателей (Z5, R5 и R20) респираторного импеданса не исключает нарушение проходимости дыхательных путей и требует обязательного анализа его составляющих ( $D(Rrs5-Rrs20)$ , X5Hz,  $\Delta Xrs5$ , Fres), на основании которых можно определить скрытые изменения. Данное утверждение подтверждается выявленными нами изменениями величин показателей ИОМ у детей 2-го кластера. Таким пациентам необходимо провести более углубленное обследование с целью установления патогенеза нарушения проходимости ДП на фоне воспаления, которое обычно обнаруживается в эпителии дыхательных путей [10, 23].

В 3-й кластер вошли дети с ВПРЛ (9,8%), ХБ (47,4%), БЛД (15,8%) и постпневмоническим пневмофиброзом (4,8%), у которых в 89% случаев заболевание характеризовалось состоянием длительной ремиссии. Показатели ИОМ у детей основной группы, отнесенных к 3-му кластеру, находились в пределах нормативных величин, что свидетельствовало об отсутствии вентиляционных нарушений. Клинически это характеризовалось доброкачественным течением заболевания с редкими и непродолжительными обострениями, а

также отсутствием жалоб в период ремиссии. Практически все показатели ИОМ 3-го кластера были сопоставимы со значениями в контрольной группе, что позволяет нам определить данный кластер как оптимальный для детей с ХНЗЛ.

**Заключение**

Нами установлено, что показатели ИОМ, характеризующие функциональное состояние ДП у детей с ХНЗЛ, отличаются разнообразием и в 31,1% случаев соответствуют нормативным значениям. Отмечено отсутствие какого-либо одного параметра, который мог бы изолированно использоваться в качестве единственного теста для выявления патологических изменений МДП.

Проведение анализа позволило идентифицировать среди обследованных детей три кластера, отличающиеся показателями ИОМ. Наиболее выраженные нарушения получены в 1-м кластере, они касались изменений как общего дыхательного импеданса (Z5Hz, R5Hz и R20Hz), так и его составляющих ( $D(Rrs5-Rrs20)$ , X5Hz,  $\Delta Xrs5$  и Fres). Такие изменения характерны для обструкции мелких и крупных бронхов, а также рестриктивных нарушений. Выявленные отклонения от нормы были ассоциированы и с более тяжелым течением основного заболевания, с частыми воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. По нашему мнению, дети, вошедшие в 1-й кластер, требуют комплексного подхода к лечению, включающего в себя коррекцию лечения основного заболевания и проведение иммунотерапии, подобранной с учетом статуса этих пациентов как иммунокомпрометированных.

Особый интерес представляют данные пациентов 2-го кластера, где при нормальных базовых значениях

респираторного импеданса (Z5Hz, R5Hz и R20Hz) наблюдались вариации в других параметрах: патологическое отклонение реактивного сопротивления X5Hz в сторону отрицательных величин, повышение медиан D(Rrs5–Rrs20), deltaXrs5 и Fres. Мы считаем, что выявленные изменения в показателях ИОМ связаны со структурными изменениями легочной ткани, такими как поствоспалительный пневмофброз, эмфизема и бронхоконъюнктивиты. Наличие фиброзных изменений может свидетельствовать о развитии рестриктивных нарушений, связанных с уменьшением растяжимости легочной ткани и, как следствие, приводящих к отрицательным значениям реактанса. Это подчеркивает способность метода ИОМ выявлять скрытые нарушения вентиляционной функции легких, которые могут быть не обнаружены при использовании только базовых показателей. Следовательно, патологическое снижение X5Hz указывает на необходимость более глубокого обследования ребенка с использованием МСКТ органов грудной клетки. Это позволит на ранних стадиях либо исключить, либо скорректировать патологические изменения в структуре трахеобронхиального дерева и легочной ткани, которые могут быть причиной выявленных функциональных нарушений по данным ИОМ.

Дети, отнесенные к третьему кластеру, в подавляющем большинстве (89%) демонстрировали доброка-

чественное течение бронхолегочного процесса с состоянием длительной ремиссии, что указывает на успешное управление заболеванием и достижение стабильного состояния у пациентов с ХНЗЛ из данной совокупности.

Таким образом, мы получили еще одно доказательство, что ИОМ – это неинвазивный и безопасный метод измерения дыхательного импеданса у ребенка, требующий минимального сотрудничества со стороны испытуемого. Использование расширенного набора параметров ИОМ в педиатрической практике может существенно повысить точность и своевременность диагноза. Представленные показатели ИОМ позволят практическому врачу принять взвешенное решение по отношению к отдельному пациенту для лучшей оценки течения заболевания и выбора эффективного 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. Богданова А.В., Зандаков Ц.В., Титова О.Н., Бойцова Е.В., Голобородько М.М. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т.8, №2. С.43–50. EDN: TRIBEL.
2. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т.14, №3. С.22–31. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>
3. 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>
4. Кириухина Л.Д., Каменева М.Ю., Новикова Л.Н. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике рестриктивного варианта вентиляционных нарушений // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. №5. С.136–141. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.59.032>
5. Дьякова С.Э., Орлова Е.А., Клюхина Ю.Б., Кудинова Т.В. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей (Часть 1. Методики, основанные на изучении спокойного (нефорсированного) дыхания у детей) // Медицинский алфавит. 2022. №20. С.52–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-20-52-60>
6. Komarow H.D., Myles I.A., Uzzaman A., Metcalfe D.D. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2011. Vol.106, Iss.3. P.191–199. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.11.011>
7. Савушкина О.И., Черняк А.В. Применение импульсной осциллометрии в клинической практике // Практическая пульмонология. 2015. №1. С.38–42. EDN: ULPFTJ.
8. Черная Н.Л., Фомина О.В., Иванова И.В. Диагностика ранних нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой по данным импульсной осциллометрии // Пульмонология. 2007. №4. С.62–68. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2007-0-4-62-68>
9. Кириухина Л.Д., Черняк А.В. Осциллометрия: клиническая значимость и применение // Пульмонология. 2023. Т.33, №6. С.798–808. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808>
10. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system // Breathe (Sheff). 2015. Vol.11, Iss.1. P.57–65. <https://doi.org/10.1183/20734735.020514>

11. Qvarnström B., Engström G., Frantz S., Zhou X., Zaigham S., Sundström J., Janson C., Wollmer P., Malinovschi A. Impulse oscillometry indices in relation to respiratory symptoms and spirometry in the Swedish Cardiopulmonary Bio-image Study // ERJ Open Res. 2023. Vol.9, Iss.5. Article number:00736-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00736-2022>
12. Кирюхина Л.Д., Володич О.С., Денисова Н.В., Нефедова Н.Г., Ковалева С. А., Арчакова Л.И. Импульсная осциллометрия в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. 2019. Т.97, №11. С.34–40. [http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40](https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40)
13. Li L.Y., Yan T.S., Yang J., Li Y.Q., Fu L.X., Lan L., Liang B.M., Wang M.Y., Luo F.M. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function // Respir. Res. 2021. Vol. 22, Iss.1. Article numder:68. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01662-7>
14. Кирюхина Л.Д., Лаврушин А.А., Аганезова Е.С. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров импульсной осциллометрии // Пульмонология. 2004. №5. С.41–44. EDN: UUPCBL.
15. Kalchieri-Dekel O., Hines S.E. Forty years of reference values for respiratory system impedance in adults: 1977–2017 // Respir. Medi. 2018. Vol.136. P.37–47. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.015>
16. Кирюхина Л.Д., Антонова Е.А., Желенина Л.А. Использование импульсной осциллометрии для оценки функции дыхания при респираторной патологии у детей и взрослых. Методические рекомендации. СПб, 2003. 17 с.
17. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8, №4(17). С.1002–1011. EDN: TEYXJF.
18. O'Regan A., Hannigan A., Glynn L., Bengoechea E.G., Donnelly A., Hayes G., Murphy A.W. , Clifford A.M., Gallagher S., Woods C.B. A cluster analysis of device-measured physical activity behaviours and the association with chronic conditions, multi-morbidity and healthcare utilisation in adults aged 45 years and older // Prev. Med. Rep. 2021. Vol.24. Article number:101641. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101641>
19. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Зайцев А.А., Науменко Ж.К., Татарский А.Р. Импульсная осциллометрия в диагностике обструкции дыхательных путей среднетяжелой степени выраженности // Клиническая практика. 2018. Т.9, №4. С.33–39. <https://doi.org/10.17816/clinpract9433–39>
20. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., Зайцев А.А. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа при идиопатическом легочном фиброзе // Пульмонология. 2018. Т.28, №3. С.325–331. [http://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-325-331](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-325-331)
21. Савушкина О.И., Черняк А.В., Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у пациентов со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания // Пульмонология. 2017. Т.27, №4. С.439–445. [http://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-4-439-445](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-4-439-445)
22. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В. Тактика реабилитации иммунокомпетированных детей с возвратными респираторными инфекциями: дифференцированные подходы к проведению интерфероно- и иммунотерапии // Фарматека. 2016. №20(333). С.15–23. EDN: XRPDAB.
23. Черняк А.В., Савушкина О.И., Пашкова Т.Л., Крюков Е.В. Диагностика дисфункции малых дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Альманах клинической медицины. 2020. Т.48, №5. С.307–315. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-019>

## REFERENCES

1. Bogdanova A.V., Zandakov T.V., Titova O.N., Bojtsova E.V., Goloborod'ko M.M. [Epidemiological aspects of children bronchial tubes disease]. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2015; 8(2):43–50 (in Russian).
2. Kozlov V.K., Pichugina S.V., Gandurov S.G., Evseeva G.P., Suprun S.V., Chaika M.S., Lebed'ko O.A. [Clinical features of congenital stridor in children]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (90):39–46 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-39-46>
3. 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>
4. Kiryukhina L.D., Kameneva M.Yu., Novikova L.N. [Possibilities of pulsed oscillometry in diagnostics of a restrictive version of ventilation]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2017; 5(59):136–141 (in Russian). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.59.032/>
5. Dyakova S.E., Orlova E.A., Klyukhina Y.B., Kudinova T.V. [Modern functional diagnostics methods for the respiratory system in children (Part 1. Methods based on the study of tidal breathing in children)]. *Meditinskij alfavit = Medical Alphabet* 2022; 20:52–60 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-20-52-60>
6. Komarow H.D., Myles I.A., Uzzaman A., Metcalfe D.D. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(3):191–199. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.11.011>

7. Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Application of pulse oscillometry in clinical practice]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2015; 1:38–42 (in Russian).
8. Chernaya N.L., Fomina O.V., Ivanova I.V. [Impulse oscillometry as a method of diagnosis of early respiratory dysfunction in asthmatic children]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2007; 4:62–68 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2007-0-4-62-68>
9. Kiryukhina L.D., Chernyak A.V. [Oscillometry: clinical significance and applications]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(6):798–808 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808>
10. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe (Sheff)* 2015; 11(1):57–65. <https://doi.org/10.1183/20734735.020514>
11. Qvarnström B., Engström G., Frantz S., Zhou X., Zaigham S., Sundström J., Janson C., Wollmer P., Malinovschi A. Impulse oscillometry indices in relation to respiratory symptoms and spirometry in the Swedish Cardiopulmonary Bio-image Study. *ERJ Open Res.* 2023; 9(5):00736-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00736-2022>
12. Kiryukhina L.D., Volodich O.S., Denisova N.V., Nefedova N.G., Kovaleva S.A., Archakova L.I. [Impulse oscillometry in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients]. *Tuberkulëz i bolezni légkikh = Tuberculosis and Lung Diseases* 2019; 97(11):34–40 (in Russian). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40>
13. Li L.Y., Yan T.S., Yang J., Li Y.Q., Fu L.X., Lan L., Liang B.M., Wang M.Y., Luo F.M. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function. *Respir. Res.* 2021; 22(1):68. <http://doi.org/10.1186/s12931-021-01662-7>
14. Kiryukhina L.D., Lavrushin A.A., Aganezova E.S. [Assessment of impulse oscillometry parameters]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2004; 5:41–44 (in Russian).
15. Kalchieri-Dekel O., Hines S.E. Forty years of reference values for respiratory system impedance in adults: 1977–2017. *Respir. Med.* 2018; 136:37–47. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.015>
16. Kiryukhina L.D., Antonova E.A., Zhelenina L.A. [The use of pulse oscillometry to assess respiratory function in respiratory pathology in children and adults]. Sankt Peterburg; 2003 (in Russian).
17. Borisov A.G. [Cluster analysis of types of immune disorders in infectious and inflammatory diseases]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2014; 8(17-4):1002–1011 (in Russian).
18. O'Regan A., Hannigan A., Glynn L., Bengoechea E.G., Donnelly A., Hayes G., Murphy A.W., Clifford A.M., Gallagher S., Woods C.B. A cluster analysis of device-measured physical activity behaviours and the association with chronic conditions, multi-morbidity and healthcare utilisation in adults aged 45 years and older. *Prev. Med. Rep.* 2021; 24:101641. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101641>
19. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V., Zaytsev A.A., Naumenko Zh.K., Tatarsky A.R. [Impulse oscillometry in the diagnosis of moderately severe airway obstruction]. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2018; 9(4):33–39 (in Russia). <https://doi.org/10.17816/clinpract9433-39>
20. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu., Kryukov E.V., Zaytsev A.A. [An informative value of impulse oscillometry for detecting restrictive abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2018; 28(3):325–331 (in Russian). <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-325-331>
21. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Zaytsev A.A., Kulagina I.Ts. [An informative value of impulse oscillometry for diagnosis of ventilation abnormalities in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2017; 27(4):439–445 (in Russia). <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-4-439-445>
22. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Shinkareva O.N., Malinovskaya V.V. [Tactics of rehabilitation of immunocompromised children with recurrent respiratory infections: differentiated approaches to interferon- and immunotherapy]. *Farmateka* 2016; 20(333):15–23 (in Russian).
23. Cherniak A.V., Savushkina O.I., Pashkova T.L., Kryukov E.V. [Diagnosis of small airway dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2020; 48(5):307–315. <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-019>

---

Информация об авторах:

Елена Владимировна Книжникова, 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

Author information:

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 Евсеева**, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: evceewa@yandex.ru

**Валентина Викторовна Полубартцева**, зав. педиатрическим отделением клиники, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: niiomid2017@yandex.ru

**Сабина Вениаминовна Пичугина**, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, врач-пульмонолог, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Сергей Владимирович Анураев**, врач функциональной диагностики клиники, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Степания Викторовна Супрун**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: evg-suprun@yandex.ru

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

**Galina P. Evseeva**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: evceewa@yandex.ru

**Valentina V. Polubartseva**, MD, Head of Pediatric Department, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: niiomid2017@yandex.ru

**Sabina V. Pichugina**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Clinical Immunology and Endocrinology Group, Pulmonologist, 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

**Sergey V. Anureev**, MD, Functional Diagnostics Doctor, 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

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

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

Поступила 28.02.2024  
Принята к печати 08.10.2024

Received February 28, 2024  
Accepted October 08, 2024

УДК 577.113:577.171.6:616.233-008.64]616.248:616-036

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-40-50

## ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *TAS2R20* НА ФОРМИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьев, А.В.Конев, Ю.М.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ.** Введение. Известно, что рецепторы горького вкуса (TAS2R) локализованы во многих органах и тканях, включая респираторный тракт. Функциональная характеристика некоторых TAS2R свидетельствует об их существенном влиянии на активность мукосилиарного транспорта, продукцию цитокинов и тонус гладкой мускулатуры. Таким образом, TAS2R часто рассматриваются как перспективные мишени для терапии бронхиальной астмы (БА). Цель. Определить эффект полиморфизмов гена *TAS2R20* на развитие БА и особенности течения заболевания. Материалы и методы. В исследование было включено 230 больных БА различной степени тяжести и 208 условно здоровых добровольцев. Контроль БА определяли с помощью вопросника Asthma Control Questionnaire, показатели вентиляционной функции легких измеряли с помощью спирометрии. Одноклонидные полиморфизмы (ОНП) *TAS2R20* rs79420812, rs10845281 и rs61912291 генотипировали методом ПЦР с анализом плавления олигонуклеотидных зондов или продуктов амплификации. Уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Результаты. Носительство генотипа ТТ по rs61912291 было ассоциировано с неконтролируемым течением БА после коррекции на пол, возраст и статус курения (ОШ 2,6 95% ДИ (1,30-5,07), p=0,007). Этот же генотип был связан с признаками бронхиальной обструкции: снижением ОФВ<sub>1</sub> менее 80% (ОШ 5,42 95% ДИ (1,48-19,87), p=0,01) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70% (ОШ 2,44 95% ДИ (1,43-4,18), p=0,001) после коррекции на пол, возраст и статус курения. Кроме того, гомозиготное состояние по аллелю Т для ОНП rs61912291 чаще встречалось у больных БА с уровнем IgE более 100 МЕ/мл (ОШ 2,6 95% ДИ (1,22-5,54), p=0,01) после коррекции на пол, возраст и статус курения. Заключение. ОНП *TAS2R20* не оказывают влияния на формирование БА, но могут быть ассоциированы с особенностями течения заболевания. Носительство генотипа ТТ по ОНП rs61912291 неблагоприятно отражается на контроле БА, проходимости дыхательных путей и сопровождается увеличением уровня IgE.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, генетический полиморфизм, рецепторы горького вкуса, бронхиальная обструкция, *TAS2R20*, *TAS2R49*.

## EFFECT OF *TAS2R20* GENE POLYMORPHISMS ON THE DEVELOPMENT OF ASTHMA AND THE COURSE OF THE DISEASE

D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.Yu.Afanas'eva, A.V.Konev, J.M.Perelman

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

**SUMMARY.** Introduction. It is known that bitter taste receptors (TAS2R) are localized in many organs and tissues including the respiratory tract. The functional characteristics of some TAS2R indicate their significant impact on the activity of mucociliary transport, cytokine production, and smooth muscle tone. Thus, TAS2R are often considered as promising targets for the therapy of asthma. Aim. To determine the effect of *TAS2R20* polymorphisms on the development

### Контактная информация

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: denn1985@bk.ru

### Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

### Для цитирования:

Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьев Е.Ю., Конев А.В., Перельман Ю.М. Эффект полиморфизмов гена *TAS2R20* на формирование бронхиальной астмы и течение заболевания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.40–50. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-40-50

### For citation:

Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu, Konev A.V., Perlman J.M. Effect of *TAS2R20* gene polymorphisms on the development of asthma and the course of the disease. *Bulleten' fiziolii i patologii dyhaniâ* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (94):40–50 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-40-50

of asthma and the characteristics of the disease course. **Materials and methods.** The study included 230 patients with asthma of varying severity and 208 relatively healthy volunteers. Asthma control was determined using the Asthma Control Questionnaire and lung function were measured by spirometry. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) *TAS2R20* rs79420812, rs10845281, and rs61912291 were genotyped by PCR with melting analysis of oligonucleotide probes or amplification products. Total immunoglobulin E (IgE) levels in serum were determined using enzyme immunoassay. **Results.** Carriage of the TT genotype for rs61912291 was associated with uncontrolled asthma after adjustment for gender, age, and smoking status (OR 2.6, 95%CI (1.30-5.07), p=0.007). The same genotype was associated with signs of bronchial obstruction: a decrease in FEV<sub>1</sub> to less than 80% (OR 5.42, 95%CI (1.48-19.87), p=0.01) and FEV<sub>1</sub>/FVC to less than 70% (OR 2.44, 95%CI (1.43-4.18), p=0.001) after adjustment for gender, age, and smoking status. In addition, the homozygous state for the T allele for rs61912291 SNP was more common in asthma patients with IgE level of more than 100 IU/ml (OR 2.6 95%CI (1.22-5.54), p=0.01 after adjustment for gender, age and smoking status). **Conclusion.** SNPs of *TAS2R20* do not affect the development of asthma but may be associated with the features of the disease course. Carriage of the TT genotype for rs61912291 SNP adversely affects the control of asthma, airway patency and is accompanied by an increased IgE level.

*Key words:* asthma, genetic polymorphism, bitter taste receptors, bronchial obstruction, *TAS2R20*, *TAS2R49*.

Рецепторы горького вкуса (TAS2R) представляют относительно многочисленное семейство G-рецептор-связанных белков, отвечающих за восприятие множества химических соединений, имеющих горький вкус. Впервые появившись у костных рыб, эволюционно TAS2R могут считаться наиболее поздними хеморецепторами. На сегодняшний день, история изучения TAS2R составляет более 20 лет, при этом почти сразу было установлено, что данные рецепторы экспрессируются не только в ротовой полости, но практически во всех органах и тканях организма, что подразумевает наличие функционального предназначения, простирающегося далеко за пределы вкусовой рецепции. Более того, выдвигаются предположения, что исходная роль TAS2R не была связана с восприятием горького вкуса [1]. Традиционно считают, что у человека насчитывается 25 генов, кодирующих функциональные типы рецепторов TAS2R, и 11 псевдогенов, однако известно, что ген *TAS2R2* также может кодировать функциональный вариант белка в некоторых популяциях [2].

Экспрессия разнообразных TAS2R была обнаружена и в респираторном тракте, в том числе на цилиарном эпителии, солитарных хемочувствительных клетках, а также на макроцитах, лимфоцитах, нейтрофилах, тучных клетках, гладкой мускулатуре. Характеристика спектра функциональной активности TAS2R на данных клетках позволила выявить множество полезных эффектов. Например, на эпителии данные рецепторы способствуют распознаванию и удалению различных патогенов за счет активации цилиарного аппарата клеток, увеличения скорости мукоцилиарного клиренса и продукции оксида азота, обладающего бактерицидным действием. Активация TAS2R на различных лейкоцитах тормозит дегрануляцию и продукцию цитокинов, а также ингибитирует хемотаксис клеток. Однако наиболее клинически важный эффект был зафиксирован на гладкой мускулатуре – TAS2R оказались способны опосредовать релаксацию гладкомышечных клеток и снижать скорость их пролиферации [3]. В данном аспекте, среди рецепторов TAS2R5, TAS2R10 и TAS2R14, экспрессированных на гладкой мускулатуре,

наиболее важная роль может принадлежать TAS2R14. Выявленный по результатам скрининга его наиболее сильный агонист – флуфенамовая кислота – по силе и длительности эффекта была сопоставима с традиционными агонистами β2-адренергических рецепторов. Кроме того, флуфенамовая кислота угнетала индуцированную липополисахаридами продукцию гладкомышечными клетками провоспалительных цитокинов в мере, аналогичной дексаметазону [4]. Экспериментальное применение агонистов TAS2R хлорохина и хинина купировало признаки БА в модели заболевания у мышей. Наблюдаемые эффекты включали снижение признаков воспаления и ремоделирования дыхательных путей, а также явлений гиперсекреции и гиперреактивности бронхов [5]. Таким образом, есть все основания, чтобы рассматривать TAS2R в качестве многообещающих фармакологических мишней для терапии обструктивной патологии легких – бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Интерес вызывает тот факт, что некоторые известные препараты, применяемые в терапевтической практике, могут выступать в роли агонистов TAS2R. Например, кромоглицевая кислота и ее производные могут активировать рецепторы TAS2R20 (согласно старой номенклатуре также известные как TAS2R49) с полумаксимальной эффективной концентрацией  $45 \pm 25$  мкМ [6]. Кромогликат натрия ранее активно использовался для терапии аллергической БА, но в настоящее время был вытеснен ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК), ввиду большей эффективности последних [7]. Тем не менее, профиль безопасности кромогликата выше по сравнению с ИГК. Также существуют исследования, показывающие сопоставимую эффективность кромогликата натрия и ИГК при использовании в качестве стартовой терапии у больных БА легкой и средней тяжести [8]. Несмотря на то, что основным механизмом действия кромогликата натрия считается подавление дегрануляции тучных клеток, опосредованное G-белок связанным рецептором – GPR35 [9], не исключено, что TAS2R20 может играть

дополнительную роль в реализации его терапевтического эффекта.

Важным аспектом изучения роли различных белков при многофакторных заболеваниях является определение эффектов полиморфизмов соответствующих генов на формирование и течение патологии. Исследования полиморфизмов *TAS2R* при БА остаются единичными. Ранее нам удалось показать влияние полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на предрасположенность к развитию БА [10].

Целью настоящей работы было определить эффект полиморфизмов гена *TAS2R20* на развитие БА и особенности течения заболевания.

#### Материалы и методы исследования

Исследования проводили в соответствии с принципами Хельсинской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. Все лица подписывали информированное

согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике.

В исследование были включены 230 больных БА различной степени тяжести (основная группа) и 208 условно здоровых добровольцев, не имевших нарушений функции внешнего дыхания (контрольная группа), проживающих в Амурской области Российской Федерации. В структуре БА преобладали лица с легким персистирующим (38%) и впервые выявленным (26%) заболеванием, реже встречались пациенты с БА средней тяжести (17%), а также с интермиттирующей (9%) и тяжелой (10%) БА. Большая распространенность курения в группе контроля была обусловлена преднамеренным включением в исследование курильщиков с нормальными показателями функции внешнего дыхания и не отражает распространенность курения в популяции. Бронхиальная проходимость в основной группе была, ожидаемо, снижена (табл. 1).

Таблица 1

#### Клинико-функциональная характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Значимость (p)
Возраст, лет	42,9±0,99	40,1±0,77	0,03
Пол, м/ж	44/56	63/37	<0,001
Курящие лица, %	39	49	0,04
Индекс курения, пачка-лет	0,0 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-13,3)	0,04
ФЖЕЛ, % должн.	96,0 (86,0-110,0)	107,4 (96,0-119,0)	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	82,5 (69,0-96,0)	103,9 (92,1-115,0)	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	78,4 (68,0-87,0)	83,7 (76,8-88,2)	<0,001
ПОС, % должн.	79,0 (65,0-97,0)	100,4 (86,4-112,0)	<0,001
МОС <sub>25</sub> , % должн.	68,5 (48,0-83,0)	84,5 (62,7-100,0)	0,004
МОС <sub>50</sub> , % должн.	52,5 (37,5-67,0)	87,2 (66,0-103,0)	<0,001
МОС <sub>75</sub> , % должн.	42,5 (32,0-60,0)	80,8 (59,5-94,0)	<0,001

С целью определения контроля БА использовали вопросник Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) и установили, что большая часть пациентов (63,2%) имели неконтролируемое течение заболевания.

Показатели функции внешнего дыхания (форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>), соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), максимальную объемную скорость на уровне 25% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>), 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>) и 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>)) измеряли методом спирометрии форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (nddMedizintech-

nik AG, Швейцария). Обратимость бронхиальной обструкции выявляли в ходе теста с бронхолитиком (альбутамол, 400 мкг).

Проанализировав информацию в базе данных генетических полиморфизмов NCBI dbSNP и неравновесие по сцеплению ( $r^2$ ), мы идентифицировали репрезентативные полиморфизмы, частота минорного аллеля для которых среди европеоидов согласно данным проекта «1000 геномов» составляла 0,05 и более. В результате для генотипирования было отобрано 3 полиморфизма гена *TAS2R20*: rs79420812, rs10845281 и rs61912291 (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика генотипированных полиморфизмов *TAS2R20*

rsID	Нуклеотидная/аминокислотная замена	Участок
rs79420812	c.421G>A (p.Val141Ile)	кодирующий регион
rs10845281	c.706A>G (p.Ile236Val)	кодирующий регион
rs61912291	g.10996791T>G	3'-нетранслируемый регион

ДНК выделяли из периферической венозной крови с помощью коммерческих наборов «ДНК-Экстрап-1» (ЗАО «Синтол», Россия).

Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) rs79420812 и rs10845281 генотипировали методом асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления олигонуклеотидных зондов типа «molecular beacon» на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Реакционная смесь включала: ДНК-матрица – 50 нг, 1x ПЦР-буфер, MgCl<sub>2</sub> – 2,5 мМ, dNTP – 0,25 мМ, праймер прямой – 0,02 мкМ, праймер обратный – 0,5 мкМ, олигонуклеотидный зонд – 0,5 мкМ, Hot Start Taq-полимераза, ингибиранная антителами – 1 ЕД, вода – до 10 мкл. Олигонуклеотидные последовательности, используемые для генотипирования rs79420812: праймер прямой – 5'-AGTTCTGGTGA-TAGTGTGGGTCTTT-3', праймер обратный – 5'-ACATTCTTCTGTCCACACATTT-3', зонд – 5'-FAM-CGCCTCTTTGGTTGTCAGGCC-BHQ1-3'; для генотипирования rs10845281: праймер прямой – 5'-CTAGCAAACTTGATAACCATTCACTCTGACC-3', праймер обратный – 5'-CCAAAACGATATGATTAGACACA-3', зонд – 5'-FAM-CGTGCCTTCCTCATATTACTTGCACG-BHQ1-3'. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 96°C/1,5 мин.; первый блок 25 циклов – денатурация 96°C/2 сек., отжиг/элонгация при 63°C для rs79420812 или 62°C для rs10845281 – 15 сек.; второй блок 45 циклов – денатурация 96°C/2 сек., отжиг/элонгация при 60°C для rs79420812 или 58°C для rs10845281 – 15 сек.; финальная элонгация – 72°C/1 мин. Анализ плавления выполняли по протоколу: предварительная денатурация при 96°C/1 мин., гибридизация – 70°C/1 мин., плавление с градиентным повышением температуры от 70°C до 95°C с шагом 0,2°C. Анализ кривых плавления выполняли в программном обеспечении Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad, США).

Дополнительно, у 99 больных БА производили измерение уровня общего иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами «IgE общий-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в формате  $M \pm m$  – арифметическое среднее и стандартная ошибка среднего или  $Me (Q_1; Q_3)$  – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия t Стьюдента (для нормально распределенных переменных) либо рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Оценку ассоциаций генотипов и аллелей с качественными признаками проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или критерия Фишера. Для тестирования ассоциаций в лог-аддитивной модели и коррекции на ковариаты использовали биномиальную логистическую регрессию. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

проводили в режиме: предварительная денатурация – 96°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 96°C/5 сек., отжиг/элонгация при 62°C/12 сек., финальная элонгация – 72°C/1 мин. Анализ плавления выполняли по протоколу: предварительная денатурация при 96°C/1 мин., гибридизация – 70°C/1 мин., плавление с градиентным повышением температуры от 70°C до 95°C с шагом 0,2°C. Анализ кривых плавления выполняли в программном обеспечении Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad, США).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в формате  $M \pm m$  – арифметическое среднее и стандартная ошибка среднего или  $Me (Q_1; Q_3)$  – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия t Стьюдента (для нормально распределенных переменных) либо рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Оценку ассоциаций генотипов и аллелей с качественными признаками проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или критерия Фишера. Для тестирования ассоциаций в лог-аддитивной модели и коррекции на ковариаты использовали биномиальную логистическую регрессию. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемых группах частоты генотипов для всех генотипированных ОНП находились в равновесии Харди-Вайнберга (rs79420812: основная группа – p=0,92, контрольная группа – p=0,99; rs10845281: основная группа – p=0,61, контрольная группа – p=0,99; rs61912291: основная группа – p=0,56, контрольная группа – p=0,70). По данным проведенного анализа ни один из ОНП не был ассоциирован с БА вне зависимости от статуса курения (табл. 3).

Таблица 3

Частоты генотипов для полиморфизмов *TAS2R20* среди больных бронхиальной астмой и в контрольной группе

ОНП	Генотипы	Основная группа (%)	Контрольная группа (%)	Значимость различий (р)
rs79420812	GG	65,8	68,1	0,88
	GA	31,1	29,0	
	AA	3,1	2,9	
rs10845281	AA	40,6	43,1	0,51
	AG	43,8	45,1	
	GG	15,6	11,8	
rs61912291	TT	52,7	53,1	0,33
	GT	37,7	41,2	
	GG	9,6	5,7	

Со степенью контроля заболевания был связан ОНП rs61912291, тогда как rs79420812 и rs10845281 не оказывали влияния на контроль БА ( $p=0,43$  и  $p=0,50$  соответственно). Носители генотипа TT чаще встречались среди лиц с неконтролируемым течением заболевания (63,0% против 46,2%), а гетерозиготы и GG гомозиготы, напротив, у больных с частично- и полностью контролируемой БА (GT – 38,5% против 32,9%; GG – 15,4% против 4,1%). Значимость ассоциации в кодоминантной модели составила 0,06, в рецессивной (TT против GT+GG) – 0,08, в домinantной (TT+TG против GG) – 0,04, в лог-аддитивной – 0,03. После коррекции на пол, возраст и статус курения значимость ассоциации для лог-аддитивной модели возрасла (ОШ 2,6 95% ДИ (1,30-5,07),  $p=0,007$ ). При количественной оценке уровня контроля в баллах в зависимости от генотипа rs61912291 (TT – 2,0 (1,1-3,0) балла, GT – 1,8 (1,0-2,6) балла, GG – 0,6 (0,5-2,6) балла)

статистически значимые результаты отсутствовали.

У больных БА ОНП rs79420812 (табл. 4) и rs10845281 (табл. 5) не оказывали влияния на функцию легких, однако для ОНП rs61912291 мы обнаружили значимые различия показателя ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в зависимости от генотипа (табл. 6). Носители генотипа GG имели более высокое значение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ по сравнению с гетерозиготами ( $p=0,01$ ) и TT гомозиготами ( $p=0,006$ ), при этом различия между больными БА с генотипами GT и TT были статистически не значимы ( $p=0,36$ ). Несмотря на то, что ранговый дисперсионный анализ не выявил различий для параметров ОФВ<sub>1</sub> и ПОС, при попарном сравнении между носителями различных генотипов ОНП rs61912291 было установлено, что для GG гомозигот был более характерен высокий ОФВ<sub>1</sub> и ПОС по сравнению с гетерозиготами ( $p=0,03$  и  $p=0,03$  соответственно) и TT гомозиготами ( $p=0,07$  и  $p=0,04$  соответственно).

Таблица 4

Эффект полиморфизма rs79420812 на показатели вентиляционной функции легких среди больных бронхиальной астмой

Показатель	Носители генотипа GG	Носители генотипа GA	Носители генотипа AA	Значимость различий (р)
ФЖЕЛ, % должн.	96,0 (86,5-109,0)	99,0 (86,0-110,0)	85,0 (74,0-96,0)	0,28
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	83,5 (71,0-95,9)	82,0 (64,0-97,0)	82,0 (69,0-93,0)	0,92
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	78,4 (68,2-87,5)	78,2 (68,5-86,0)	84,0 (64,9-92,0)	0,80
ПОС, % должн.	77,0 (66,0-95,0)	83,0 (65,0-97,0)	76,0 (71,0-90,0)	0,98
МОС <sub>25</sub> , % должн.	67,5 (49,0-82,0)	70,0 (39,0-88,0)	76,0 (51,0-83,0)	0,91
МОС <sub>50</sub> , % должн.	51,5 (38,0-69,0)	53,0 (35,0-64,0)	61,0 (39,0-74,0)	0,85
МОС <sub>75</sub> , % должн.	43,0 (31,5-64,0)	41,0 (34,0-55,0)	59,0 (35,0-91,0)	0,52
ΔОФВ <sub>1</sub> сальб., %	11,0 (6,0-18,0)	10,0 (3,0-15,0)	1,3 (-3,0-12,0)	0,24

Таблица 5

**Эффект полиморфизма rs10845281 на показатели вентиляционной функции легких среди больных бронхиальной астмой**

Показатель	Носители генотипа AA	Носители генотипа AG	Носители генотипа GG	Значимость различий (р)
ФЖЕЛ, % должн.	100,0 (87,0-111,0)	94,0 (86,0-111,0)	95,0 (85,0-107,0)	0,41
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	85,0 (69,0-99,0)	83,0 (69,0-94,0)	80,0 (69,0-93,0)	0,29
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	79,0 (69,0-88,0)	78,5 (68,0-86,0)	72,1 (65,6-83,0)	0,21
ПОС, % должн.	80,0 (66,0-97,0)	79,0 (64,0-97,0)	74,5 (67,0-96,0)	0,75
МОС <sub>25</sub> , % должн.	70,0 (49,0-84,0)	68,0 (45,0-86,0)	65,0 (44,0-77,0)	0,39
МОС <sub>50</sub> , % должн.	53,0 (36,0-73,0)	53,0 (39,0-67,0)	51,5 (37,0-61,0)	0,73
МОС <sub>75</sub> , % должн.	42,0 (31,0-65,0)	44,0 (34,0-59,0)	38,5 (31,0-59,0)	0,84
ΔОФВ <sub>1</sub> сальб., %	11,0 (6,0-19,0)	11,0 (5,0-17,0)	8,0 (1,0-14,0)	0,21

Таблица 6

**Эффект полиморфизма rs61912291 на показатели вентиляционной функции легких среди больных бронхиальной астмой**

Показатель	Носители генотипа TT	Носители генотипа GT	Носители генотипа GG	Значимость различий (р)
ФЖЕЛ, % должн.	97,0 (86,0-110,0)	94,0 (84,0-109,0)	97,0 (91,0-109,0)	0,21
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	83,5 (68,0-94,0)	82,0 (69,0-95,8)	87,0 (82,0-98,0)	0,11
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	75,5 (65,6-87,0)	79,0 (71,0-85,0)	85,1 (79,0-90,0)	0,01
ПОС, % должн.	77,5 (65,0-96,0)	76,0 (63,0-91,4)	86,0 (75,0-102,0)	0,08
МОС <sub>25</sub> , % должн.	67,0 (45,0-83,0)	66,0 (45,0-80,0)	76,0 (67,0-83,0)	0,16
МОС <sub>50</sub> , % должн.	52,0 (35,0-66,0)	50,0 (35,0-67,0)	60,0 (51,0-71,0)	0,27
МОС <sub>75</sub> , % должн.	41,0 (32,0-65,0)	43,0 (33,0-55,0)	51,0 (40,0-60,0)	0,37
ΔОФВ <sub>1</sub> сальб., %	11,0 (6,0-18,8)	11,0 (6,0-19,0)	8,0 (4,0-16,3)	0,49

При сравнении частот генотипов ОНП rs61912291 в подгруппах, разделенных по граничному значению ОФВ<sub>1</sub>=80%, наибольшая значимость ассоциации была найдена для доминантной модели – носители аллеля Т в гомо- и гетерозиготном состоянии чаще обнаружива-

лись среди больных БА с бронхиальной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub><80%) (табл. 7). Ассоциация оставалась значимой после коррекции на пол, возраст и статус курения (ОШ 5,42 95% ДИ (1,48-19,87), p=0,01).

Таблица 7

**Ассоциация полиморфизма rs61912291 со значением ОФВ<sub>1</sub> менее 80% от должного среди больных бронхиальной астмой**

Модель наследования	Генотипы и аллеи	ОФВ <sub>1</sub> <80% (%)	ОФВ <sub>1</sub> ≥80% (%)	Значимость различий (р)
Кодоминантная	TT	55,2	51,2	0,04
	GT	41,4	34,9	
	GG	3,4	13,9	
Доминантная	TT+GT	96,6	86,1	0,01
	GG	3,4	13,9	
Рецессивная	TT	55,2	51,2	0,56
	AG+GG	44,8	48,8	
Лог-аддитивная	TT	55,2	51,2	0,12
	GT	41,4	34,9	
	GG	3,4	13,9	

Аналогичный анализ, проведенный с соотношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, как качественным признаком, выявил, что наиболее значимая взаимосвязь с ОНП rs61912291 отмечалась в лог-аддитивной модели (табл. 8). При этом пол, возраст и статус курения не оказы-

вали влияния на данную ассоциацию, напротив, коррекция на ковариаты увеличивала статистическую значимость эффекта (ОШ 2,44 95% ДИ (1,43-4,18),  $p=0,001$ ).

Таблица 8

**Ассоциация полиморфизма rs61912291 со значением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70% среди больных бронхиальной астмой**

Модель наследования	Генотипы и аллеи	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 70% (%)	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ ≥ 70% (%)	Значимость различий (p)
Кодоминантная	TT	66,1	47,0	0,01
	GT	30,8	40,4	
	GG	3,1	12,6	
Доминантная	TT+GT	96,9	87,4	0,04
	GG	3,1	12,6	
Рецессивная	TT	66,1	47,0	0,01
	AG+GG	33,9	53,0	
Лог-аддитивная	TT	66,1	47,0	0,004
	GT	30,8	40,4	
	GG	3,1	12,6	

Среди всех ОНП, статистически значимый эффект на уровень IgE был обнаружен для rs10845281 (табл. 9). Носители генотипа GG по ОНП rs10845281 имели наибольшую сывороточную концентрацию IgE, гомо-

зиготы AA – наименьшую, а гетерозиготы – промежуточную, при этом статистически значимые различия фиксировались только между AA и GG гомозиготами ( $p=0,02$ ).

Таблица 9

**Эффект полиморфизмов TAS2R20 на уровень общего IgE в сыворотке крови больных бронхиальной астмой**

ОНП	Генотип	IgE общ., МК/мл	Значимость (p)
rs79420812	GG	96,2 (32,4-260,1)	0,31
	GA	125,7 (80,8-227,4)	
	AA	227,5 (63,8-880,8)	
rs10845281	AA	66,9 (29,9-209,4)	0,04
	AG	105,4 (66,3-259,7)	
	GG	196,0 (100,5-354,5)	
rs61912291	TT	151,7 (45,7-309,9)	0,09
	GT	91,1 (48,2-197,4)	
	GG	49,6 (3,8-84,8)	

Тем не менее, при анализе повышенного (>100 МЕ/мл) уровня IgE, как качественного признака, значимая ассоциация была получена для rs61912291 ( $p=0,04$  в кодоминантной модели), тогда как для rs10845281 результат был статистически незначим ( $p=0,08$ ). Носители генотипа TT по ОНП rs61912291 составляли 66%

больных БА с повышенным IgE и 43,2% больных с его нормальным уровнем, соответствующие частоты для гетерозигот составляли 32% и 45,5%, соответственно, для GG гомозигот – 2,0% и 11,4% соответственно. Значимость взаимосвязи rs61912291 с повышенным уровнем IgE в лог-аддитивной модели составила 0,01,

в рецессивной модели – 0,03. После коррекции эффекта на пол, возраст и статус курения ассоциация данного ОНП в лог-аддитивной модели оставалась значимой (ОШ 2,6 95% ДИ (1,22-5,54),  $p=0,01$ ).

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые выявить эффект ОНП гена *TAS2R20* rs61912291 на течение БА. Несмотря на то, что данный ОНП не оказывал влияния на риск развития БА, носительство аллеля Т, особенно в гомозиготном состоянии было связано с худшим контролем заболевания, снижением ОФВ<sub>1</sub> менее 80%, отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – менее 70%, а также снижением ПОС, что является индикатором наличия бронхиальной обструкции на момент обследования. Кроме этого, носительство генотипа ТТ по ОНП rs61912291 у больных БА чаще сопровождалось высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови, не укладывающимся в пределы нормы.

Данные о функциональной роли *TAS2R20* очень ограничены. Например, известно, что он, по всей видимости, не способен ингибировать стимулированную продукцию цитокинов [11]. В другом исследовании полиморфизмы *TAS2R20* rs12226920 и rs12226919 оказывали влияние на предрасположенность к хроническому риносинуситу.

ОНП rs61912291 расположен в 3'-нетранслируемой области гена и может влиять на его экспрессию, модифицируя сайт связывания с микроРНК и, таким образом, изменяя стабильность транскрипта. Согласно данным базы miRNAsNP-v4 [12], замена T > G приводит к потере взаимодействия транскриптов гена с hsa-miR-5003-3p, но возникновению сайтов связывания с hsa-miR-643 и hsa-miR-314. При этом, вероятно, отсутствие сайта для hsa-miR-5003-3p в случае носительства аллеля G имеет ключевое значение, поскольку информация, полученная с помощью сервиса GTEx Project, указывает, что носительство генотипа ТТ характеризуется сниженной экспрессией гена, по сравнению с вариантами GT и GG, в том числе, и в тканях легких. Другим объяснением функциональной активности rs61912291 может быть его сцепленное состояние ( $r^2=1,0$ ) с ОНП rs7135018, который представляет собой миссенс вариацию. Однако биоинформационический анализ с помощью алгоритмов SIFT и Polyphen-2 [13] не выявил влияния rs7135018 на функцию рецептора.

Обнаруженная ассоциация ОНП *TAS2R20* с уровнем IgE указывает на возможную роль данного рецептора в его продукции. Участие IgE в патогенезе БА изучено достаточно хорошо. Синтезируясь в клетках под действием интерлейкинов 4 и 13, антитела данного класса связываются с аллергенами и взаимодействуют с рецепторами (прежде всего, высокоаффинным рецептором к IgE – FcεRI) на поверхности тучных клеток, базофилов, эозинофилов и гладкомышечных клеток, что, в свою очередь, приводит к выбросу гистамина,

лейкотриенов, простагландина D2 и других цитокинов. Кроме того, вне зависимости от наличия аллергенов, IgE увеличивает пролиферацию гладкой мускулатуры и повышает продукцию коллагена и фибронектина, что сопровождается развитием ремоделирования дыхательных путей с нарушением бронхиальной проходимости [14]. Данные о влиянии *TAS2R20* на уровень IgE отсутствуют, однако высказывалось предположение о роли TAS2R38 в отрицательной регуляции IgE [15]. Также известно свойство некоторых TAS2R тормозить IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток [16]. В нашем исследовании взаимосвязь генотипа ТТ по ОНП rs61912291, предположительно ассоциированного со сниженной экспрессией *TAS2R20*, и высокой концентрации IgE также может говорить об ингибирующем влиянии рецептора на продукцию данного иммуноглобулина.

## Выходы

Полученные результаты косвенно свидетельствуют об участии рецептора *TAS2R20* в патогенезе БА. Мы выявили, что ОНП гена *TAS2R20* rs61912291 одновременно оказывает эффект на контроль заболевания, проходимость дыхательных путей и уровень общего IgE. В каждом случае аллель Т, особенно, в гомозиготном состоянии, являлся аллелем риска, что, вероятно, обусловлено его негативным влиянием на экспрессию рецептора. Требуется проведение дальнейших исследований с целью выявления особенностей экспрессии *TAS2R20* при БА и характеристики его функциональной роли на различных типах клеток, прежде всего, эпителии дыхательных путей, тучных клетках, базофилах, эозинофилах и лимфоцитах. Перспективным представляется определение меры участия *TAS2R20* в опосредовании терапевтического эффекта фармакологических препаратов на основе кромоглицевой кислоты и ее производных. В случае обнаружения такого участия, учет индивидуальных генетических вариантов *TAS2R20* может оказаться полезным для формирования персонализированных подходов к терапии БА при использовании данной группы лекарственных средств.

## 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 выполнено при поддержке Российской научного фонда (проект №23-15-00372)

## Funding Sources

This study was supported by Russian Science Foundation (project №23-15-00372)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wooding S.P., Ramirez V.A., Behrens M. Bitter taste receptors: genes, evolution and health // *Evol. Med. Public Health.* 2021. Vol.9, Iss.1. P.431–447. <https://doi.org/10.1093/emph/eoab031>
2. Lang T., Di Pizio A., Risso D., Drayna D., Behrens M. Activation profile of TAS2R2, the 26th human bitter taste receptor // *Mol. Nutr. Food Res.* 2023. Vol.67, Iss.11. Article number:e2200775. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200775>
3. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics // *Front. Physiol.* 2019. Vol.10. Article number:884. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00884>
4. Ni K., Che B., Gu R., Wang C., Xu H., Li H., Cen S., Luo M., Deng L. BitterDB database analysis plus cell stiffness screening identify flufenamic acid as the most potent TAS2R14-based relaxant of airway smooth muscle cells for therapeutic bronchodilation // *Theranostics.* 2024. Vol.14, Iss.4. P.1744–1763. <https://doi.org/10.7150/thno.92492>
5. Sharma P., Yi R., Nayak A.P., Wang N., Tang F., Knight M.J., Pan S., Oliver B., Deshpande D.A. Bitter taste receptor agonists mitigate features of allergic asthma in mice // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7. Article number:46166. <https://doi.org/10.1038/srep46166>
6. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufe B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors // *Chem. Senses.* 2010. Vol.35, Iss.2. P.157–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp092>
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention report (Update 2024). URL: <https://ginasthma.org/2024-report/>
8. Netzer N.C., Küpper T., Voss H.W., Eliasson A.H. The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma—a critical review // *Sleep Breath.* 2012. Vol.16, Iss.4. P.1027–1032. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0639-1>
9. Oka M., Akaki S., Ohno O., Terasaki M., Hamaoka-Tamura Y., Saito M., Kato S., Inoue A., Aoki J., Matsuno K., Furuta K., Tanaka S. Suppression of mast cell activation by GPR35: GPR35 is a primary target of disodium cromoglycate // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2024. Vol.389, Iss.1. P.76–86. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.002024>
10. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Сугайло И.Ю., Горчакова Я.Г. Взаимосвязь полиморфизмов генов TAS2R3, TAS2R4 и TAS2R5 с предрасположенностью к бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.8–17. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-8-17>
11. Cao W., He J., Feng J., Wu X., Wu T., Wang D., Min C., Niu X., Gao Z., Guo A.Y., Gong J. miRNAsNP-v4: a comprehensive database for miRNA-related SNPs across 17 species // *Nucleic Acids Res.* 2024. Article number:gkae888. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae888>
12. Grassin-Delyle S., Salvator H., Mantov N., Abrial C., Brollo M., Faisy C., Naline E., Couderc L.J., Devillier P. Bitter taste receptors (TAS2Rs) in human lung macrophages: receptor expression and inhibitory effects of TAS2R agonists // *Front. Physiol.* 2019. Vol.10. Article number:1267. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01267>
13. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flück P., Cunningham F. The ensemble variant effect predictor // *Genome Biol.* 2016. Vol.17, Iss.1. Article number:122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
14. Novosad J., Krčmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: where do we stand today? // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2020. Vol.34. Article number:2058738420942386. <https://doi.org/10.1177/2058738420942386>
15. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Кузикова А.А. Рецепторы к горькому вкусу и общий IgE в сыворотке крови при аллергической бронхиальной астме у женщин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. Вып.3. С.35–40. <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.35>
16. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol.134, Iss.2. P.475–478. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.029>

## REFERENCES

1. Wooding S.P., Ramirez V.A., Behrens M. Bitter taste receptors: genes, evolution and health. *Evol. Med. Public Health.* 2021; 9(1):431–447. <https://doi.org/10.1093/emph/eoab031>
2. Lang T., Di Pizio A., Risso D., Drayna D., Behrens M. Activation profile of TAS2R2, the 26th human bitter taste receptor. *Mol. Nutr. Food Res.* 2023; 67(11):e2200775. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200775>
3. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front. Physiol.* 2019; 10:884. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00884>
4. Ni K., Che B., Gu R., Wang C., Xu H., Li H., Cen S., Luo M., Deng L. BitterDB database analysis plus cell stiffness screening identify flufenamic acid as the most potent TAS2R14-based relaxant of airway smooth muscle cells for therapeutic bronchodilation. *Theranostics* 2024; 14(4):1744–1763. <https://doi.org/10.7150/thno.92492>
5. Sharma P., Yi R., Nayak A.P., Wang N., Tang F., Knight M.J., Pan S., Oliver B., Deshpande D.A. Bitter taste receptor

- agonists mitigate features of allergic asthma in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7:46166. <https://doi.org/10.1038/srep46166>
6. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufe B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses* 2010; 35(2):157–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp092>
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention report (Update 2024). Available at: <https://ginasthma.org/2024-report>
8. Netzer N.C., Küpper T., Voss H.W., Eliasson A.H. The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma a critical review. *Sleep Breath*. 2012; 16(4):1027–1032. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0639-1>
9. Oka M., Akaki S., Ohno O., Terasaki M., Hamaoka-Tamura Y., Saito M., Kato S., Inoue A., Aoki J., Matsuno K., Furuta K., Tanaka S. Suppression of mast cell activation by GPR35: GPR35 is a primary target of disodium cromoglycate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2024; 389(1):76–86. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.002024>
10. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Sugaylo I.Yu., Gorchakova Y.G. [Association of TAS2R3, TAS2R4 and TAS2R5 gene polymorphism with predisposition to asthma]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 92:8–17 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-8-17>
11. Cao W., He J., Feng J., Wu X., Wu T., Wang D., Min C., Niu X., Gao Z., Guo A.Y., Gong J. miRNAsNP-v4: a comprehensive database for miRNA-related SNPs across 17 species. *Nucleic Acids Res.* 2024; gkae888. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae888>
12. Grassin-Delyle S., Salvator H., Mantov N., Abrial C., Brollo M., Faisy C., Naline E., Couderc L.J., Devillier P. Bitter taste receptors (TAS2Rs) in human lung macrophages: receptor expression and inhibitory effects of TAS2R agonists. *Front. Physiol.* 2019; 10:1267. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01267>
13. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flück P., Cunningham F. The ensemble variant effect predictor. *Genome Biol.* 2016; 17(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
14. Novosad J., Krčmová I. Evolution of our view on the Ig E molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: where do we stand today? *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2020; 34:2058738420942386. <https://doi.org/10.1177/2058738420942386>
15. Mineev V.N., Trofimov V.I., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. [Blood serum bitter taste receptors and total IgE in allergic bronchial asthma in women]. *Immunologiya, allergiologiya, infektologiya = International journal of Immunopathology, allergology, infectology* 2017; 3:35–40 (in Russian). <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.35>
16. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(2):475–478. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.029>

---

**Информация об авторах:**

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

**Дина Анатольевна Гассан**, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

**Олеся Олеговна Котова**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

**Елизавета Григорьевна Шелудько**, 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

**Author information:**

**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

**Dina A. Gassan**, PhD (Med.), Head of Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

**Olesya O. Kotova**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy\_voxy\_on@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, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

**Андрей Викторович Конев**, младший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: andrkonev@vk.com

**Юлий Михайлович Перельман**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, 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

Поступила 01.10.2024  
Принята к печати 30.10.2024

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

**Andrey V. Konev**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: andrkonev@vk.com

**Juliy M. Perelman**, PhD (Med.), DSc (Med.), Corresponding Member of RAS, 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

Received October 01, 2024  
Accepted October 30, 2024

УДК 616.248:616.21-008.61:616-001.19]612.017.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-51-62

## ТИПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ К ХОЛОДОВОМУ И ГИПООСМОЛЯРНОМУ СТИМУЛАМ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Н.А.Пирогова, Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ.** Введение. В основе бронхиальной астмы (БА) может лежать аллергическое воспаление «Th2 низкого» подтипа, отличающееся от воспаления «Th2 высокого» подтипа доминирующим профилем межклеточных сигнальных молекул. Цель. Изучить типы иммунного ответа у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, анализируя содержание интерлейкина (IL)-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IL-4, IL-13, интерферона (IFN)- $\gamma$  и паттерны воспаления бронхов. Материалы и методы. Обследованы 65 пациентов с легкой персистирующей БА. Проводился сбор индуцированной мокроты, забор крови для биохимических исследований, выполнялись спирометрия, бронхопровокационные пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ), с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ). В мокроте исследовали клеточный состав (в %), в сыворотке периферической крови – цитокиновый профиль (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$ , в pg/ml). Результаты. В 1 группу (n=18) включены пациенты с гиперреактивностью бронхов на пробу ИГХВ; во 2 группу (n=18) – пациенты с гиперреактивностью дыхательных путей на пробу с ИДВ, в 3 группу (n=29) – не реагирующие на триггеры. Больные 1 и 2 группы имели более низкие исходные значения параметров бронхиальной проходимости. В мокроте больных 1 группы регистрировалось более высокое число нейтрофилов и доля клеток десквамиированного эпителия, прослеживалась корреляционная связь между содержанием клеточных элементов и последующей реакцией дыхательных путей на пробу ИГХВ. В сыворотке крови у этих больных определялись более высокие концентрации IL-17A, IL-22, IL-6, IL-4, IFN- $\gamma$ . Корреляционный анализ показал связь между содержанием IL-17A и ответом бронхов на пробу ИГХВ:  $\Delta\text{OFB}_{\text{ИГХВ}}$  ( $R_s = -0,33$ ;  $p = 0,049$ );  $\Delta\text{MOC}_{50\text{ИГХВ}}$  ( $R_s = -0,50$ ;  $p = 0,030$ ); между количеством IL-17F и  $\Delta\text{SOC}_{25-75\text{ИГХВ}}$  ( $R_s = -0,38$ ;  $p = 0,037$ );  $\Delta\text{MOC}_{50\text{ИГХВ}}$  ( $R_s = -0,40$ ;  $p = 0,029$ ); уровень IL-17A коррелировал с уровнем IL-17F ( $R_s = 0,53$ ;  $p = 0,022$ ), а концентрация IL-4 с показателями IFN- $\gamma$  ( $R_s = 0,53$ ;  $p = 0,0004$ ). Заключение. Больные БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей характеризуются более выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте и IL-17A, IL-22, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-4 в сыворотке крови. Иммунный ответ у этих больных ассоциирован с Th2/Th17- и/или Th1/Th17-типами, у лиц с осмотической гиперреактивностью бронхов в большей степени – с Th2-типом воспаления.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей к холодовому и гипоосмолярному стимулам, Th17, Th1 и Th2 цитокины, паттерн воспаления бронхов.

## TYPES OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH ASTHMA AND AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS TO COLD AND HYPOOSMOLAR STIMULI

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, N.A.Pirogova, D.A.Gassan, D.E.Naumov, V.P.Kolosov, 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 функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Типы иммунного ответа у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей к холодовому и гипоосмолярному стимулам // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.51–62. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-51-62

### For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Gassan D.A., Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M. Types of immune response in patients with asthma and airway hyperresponsiveness to cold and hypoosmolar stimuli. *Bulleten'fiziologii i patologii dyhaniâ* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (94):51–62 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-51-62

**SUMMARY.** **Introduction.** The pathogenesis of asthma may involve allergic inflammation of the "low Th2" subtype, which differs from the "high Th2" subtype by the dominant profile of intercellular signaling molecules. **Aim.** To study the types of immune response in patients with asthma and airway hyperresponsiveness to cold and osmotic stimuli by analyzing the levels of interleukins (IL)-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IL-4, IL-13, interferon (IFN)- $\gamma$ , and patterns of bronchial inflammation. **Materials and methods.** Sixty-five patients with mild persistent asthma were examined. Induced sputum collection, blood sampling for biochemical studies, spirometry, bronchial provocation tests with isocapnic hyperventilation of cold (-20 °C) air (IHCA), and ultrasonic inhalation of distilled water (UIDW) were performed. The cellular composition of sputum (in percentages) was analyzed, and cytokine profiles in peripheral blood serum (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$ , in pg/mL) were determined. **Results.** Group 1 (n=18) included patients with bronchial hyperresponsiveness to the IHCA; Group 2 (n=18) comprised patients with airway hyperresponsiveness to the UIDW; Group 3 (n=29) consisted of non-responders to the triggers. Patients in Groups 1 and 2 had lower baseline bronchial patency indicators. In the sputum of patients in Group 1, higher numbers of neutrophils and proportions of desquamated epithelial cells were recorded, with a correlation observed between the cell content and the airway response to the IHCA. These patients exhibited higher serum concentrations of IL-17A, IL-22, IL-6, IL-4, and IFN- $\gamma$ . Correlation analysis showed an association between IL-17A levels and airway response to the IHCA:  $\Delta FEV_{IHCA}$  ( $R_s = -0.33$ ;  $p = 0.049$ );  $\Delta MEF_{50IHCA}$  ( $R_s = -0.50$ ;  $p = 0.030$ ); between IL-17F levels and  $\Delta FEF_{25-75IHCA}$  ( $R_s = -0.38$ ;  $p = 0.037$ );  $\Delta MEF_{50IHCA}$  ( $R_s = -0.40$ ;  $p = 0.029$ ). IL-17A levels correlated with IL-17F levels ( $R_s = 0.53$ ;  $p = 0.022$ ), and IL-4 concentrations correlated with IFN- $\gamma$  levels ( $R_s = 0.53$ ;  $p = 0.0004$ ). **Conclusion.** Patients with asthma and cold airway hyperresponsiveness are characterized by more pronounced impairments in airway patency, increased neutrophil counts in sputum, and elevated serum levels of IL-17A, IL-22, IL-6, IFN- $\gamma$ , and IL-4. The immune response in these patients is associated with Th2/Th17 and/or Th1/Th17 types, whereas in individuals with osmotic airway hyperresponsiveness, it is more associated with the Th2 type of inflammation.

**Key words:** asthma, airway hyperresponsiveness to cold and hypoosmolar stimuli, Th17, Th1 and Th2 cytokines, bronchial inflammation pattern.

Чрезвычайный ответ дыхательных путей больных бронхиальной астмой (БА) на повреждающее воздействие термических и осмотических факторов внешней среды опосредуется функцией семейства неселективных катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), охватывающих широкий спектр воспринимаемых раздражителей. Под влиянием физических триггеров активация данных катионных каналов, экспрессированных в покровном и железистом эпителии, гладкой мускулатуре, сосудистом эндотелии, иммунных клетках, периферических нервных окончаниях респираторного тракта, приводит к развитию бронхоконстрикции, инициации оксидативного стресса и воспаления [1, 2].

Феномен холодовой и/или осмотической бронхиальной гиперреактивности наиболее часто встречается у больных БА, проживающих на северо-восточных территориях страны. В условиях Дальнего Востока холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) регистрируется у большого числа пациентов (60-80%) и ассоциируется со смешанным клеточным паттерном бронхиального воспаления, мобилизацией, деструкцией и цитолизом инфильтрирующих бронхи нейтрофилов, эскалацией синтеза провоспалительных цитокинов и эпителиальной дисфункции, что в совокупности приводит к более тяжелому течению болезни [1, 3]. Для гиперреактивности дыхательных путей, обусловленной избыточной влажностью воздуха и наблюданной в 37% случаев заболеваний БА, также характерны трудности в достижении контроля, проявление необратимого компонента обструкции бронхов, протекающего на фоне активации эозинофильного

звена воспаления, дегрануляции и деструкции эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов [2].

При изучении БА с гиперреактивностью бронхов на действие низких температур и сезонных изменений влажности атмосферного воздуха следует принимать во внимание патофизиологическую гетерогенность фенотипов астмы. В ее основе может лежать аллергическое воспаление Т-хелпер (Th) 2 низкого подтипа, отличающееся от воспаления Th2 высокого подтипа доминирующим профилем межклеточных сигнальных молекул [4]. Как было показано при селективной транскрипции на эпителии дыхательных путей рецептора интерферон (IFN)- $\gamma$ , координирующего иммунный ответ Th1, его сигналы противодействуют аллергическому механизму развития БА, подавляя секрецию слизи и эозинофилию, независимо от активации клеток Th2. Ингибирование экспрессии фактора транскрипции Th2 GATA-3, регулирующего секрецию Th2 цитокинов, стимулирует экспрессию сигнального пути интерферон (IFN)- $\gamma$ /STAT1(T-bet), что приводит к ослаблению аллергического фенотипа болезни [4]. С Th17- и Th1-эндотипами, характеризующимися рекрутингом нейтрофилов, активацией нейтрофильного компонента не Th2-опосредованного воспаления и снижением активности его атопического компонента, связано тяжелое течение БА, главной клинической чертой которой является резистентность к стандартной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикоидами (ИГКС) [5-7].

Цель работы заключалась в изучении особенностей Th17, Th1 и Th2 типов иммунного ответа на основании оценки содержания интерлейкина (IL)-17A, IL-17F, IL-

22, IL-6, IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$  и паттернов воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.

### Материалы и методы исследования

В наблюдательном исследовании приняли участие 65 человек с диагнозом БА легкой персистирующей формы [8], не получавшие базисной противоастматической терапии на регулярной основе, разного пола, в возрасте 18–65 лет.

Критерии отбора пациента в группу для анализа данных: объем форсированного выдоха за первую секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ) >75% должной величины при базовой спирометрии, отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний для проведения бронхопровокационных проб изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) и ультразвуковой ингаляции дистиллированной водой (ИДВ), адекватное выполнение всех инструментально-диагностических исследований.

Критерий исключения: лица с нарушением вентиляционной функции легких по обструктивному типу ( $\text{ОФВ}_1$  ниже 75% должной величины), с аллергической реакцией на холода (тест Дунканна), с острой бактериальной или вирусной инфекцией респираторного тракта на момент тестирования, хронической обструктивной болезнью легких, клинически значимой патологией других органов и систем.

В исследовании соблюдалась основы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (в редакции 2013 г.), оно прошло согласование с локальным комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД). Согласие на участие в исследовании респонденты подписывали после знакомства с пунктами протокола.

По протоколу пациентам проводился клинический осмотр с регистрацией физиологических параметров, симптомов болезни и определения тяжести течения астмы. Далее выполнялось базовое спирометрическое исследование, осуществлялся забор образцов периферической крови, сбор образцов индуцированной мокроты, на протяжении двух последующих дней пациенты проходили бронхопровокационное тестирование с целью верификации холодовой или осмотической гиперреактивности дыхательных путей либо отсутствия таковой.

Тесты, предусматривающие проведения спирометрии, выполнялись на аппарате Easy on-PC (NDD MediZintechnik AG, Швейцария) с регистрацией потока по технологии ndd «True Flow™», в соответствии с современными международными и федеральными стандартами исследования функции внешнего дыхания [9]. Измерялись объемные (жизненная емкость легких

(ЖЕЛ)) и скоростные параметры ( $\text{ОФВ}_1$ , средняя объемная скорость ( $\text{СОС}$ )<sub>25–75</sub>, мгновенная объемная скорость ( $\text{МОС}$ )<sub>50</sub>,  $\text{МОС}$ <sub>75</sub>, % долж.). Для анализа показателей спирометрии использованы должные значения, рассчитанные по формулам ECSC для лиц европеоидной расы старше 18 лет.

Бронхопровокационный тест ИГХВ проводился в режиме субмаксимальной гипервентиляции (60% должной максимальной вентиляции легких) воздушной смесью, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ , в течение 3 минут [1, 9]. Бронхопровокационный тест ультразвуковой ИДВ проводился в режиме спокойного дыхания, поэтапно. Выполнялись две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая. Для первой ингаляции использовали 30 мл стерильного изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида, для второй – такое же количество дистиллированной воды [2, 9]. Анализировались максимальные изменения  $\text{ОФВ}_1$  после проведения тестов ИГХВ и ИДВ, разность полученных фактических величин относительно исходных значений выражалась в процентах ( $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{игхв}}$ ,  $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{идв}}\%$ ). Снижение  $\text{ОФВ}_1$  на 10% и более свидетельствовало о гиперреактивности дыхательных путей на стимул [1, 2, 9].

Для производства аэрозоля при проведении теста ИДВ, а также для индукции солевых растворов при сборе мокроты использовали ультразвуковой ингалятор «Вулкан-3» («Утес», Россия). Сбор индуцированной мокроты осуществляли под контролем  $\text{ОФВ}_1$  после последовательной ингаляции 3, 4 и 5% растворами хлорида натрия. Перед каждой процедурой забора мокроты пациент ополаскивал рот дистиллированной водой. Изучение образцов мокроты проводили не позднее 2 часов после получения. Мазки высушивали в течении 5–10 мин. при 37°C в термостате ТМ-2 (Россия), 10 минут фиксировали в парах 40% раствора формалина, окрашивали в 4–5 % водном красителе Романовского–Гимзы (рН 6,8). Посредством светооптической иммерсионной микроскопии проводили анализ клеточного состава образцов мокроты с подсчетом не менее 400 клеток в полях зрения (центральная и периферические области), число зарегистрированных клеточных элементов выражали в процентах от общего их содержания [10].

Образцы периферической крови были получены из средней локтевой вены в вакутейнер (5 мл), хранились при температуре -80°C до момента анализа биологического материала. Измеряли концентрацию IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13 (пг/мл) на проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II, BD, США) методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) по протоколу производителя.

Все инструментальные тесты пациентам выполняли в условиях лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ДНЦ ФПД под контролем медицинского персонала.

Статистический анализ выполнен на основе стандартных методов с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса, позволяющих провести анализ количественных параметров на соответствие закону нормального распределения. При нормальном (гауссовом) типе применяли непарный критерий  $t$  (Стьюдента), при отсутствии нормального распределения – критерий Манна-Уитни. Значения величин представлены как  $M \pm m$  ( $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего) или как медиана и интерквартильный размах ( $Me [Q1; Q3]$ ). Связь между независимыми (случайными) величинами определяли посредством корреляционного анализа по Спирмену ( $Rs$ ). Критический уровень значимости различий ( $p$ ) – менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Включенные по вышеописанному протоколу в группу пациенты правильно выполнили все диагностические исследования. По основным количественным

физиологическим параметрам и показателям базовой спирометрии по совокупности критериев выборка соответствовала нормальному типу распределения. Возраст пациентов составил в среднем  $41,3 \pm 2,1$  лет, рост –  $171,2 \pm 1,3$  см, индекс массы тела –  $27,0 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>, ОФВ<sub>1</sub> –  $90,4 \pm 2,0\%$  должной величины, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ –  $76,3 \pm 1,3\%$ . В общей группе тестируемых лиц максимальное изменение ОФВ<sub>1</sub> ( $\Delta OFV_1, \%$ ) после пробы ИГХВ по медиане и межквартильному интервалу ограничивались значениями  $-3,2[-7,3; -1,0]\%$  и варьировали с размахом максимальных/минимальных значений от  $-28,0$  до  $+7,0\%$ ; после пробы ИДВ достигали  $-3,2[-9,6; -0,1]\%$  с разбросом от  $-24,0$  до  $+20,0\%$ .

Распределение пациентов в группы проводили после анализа инструментальных бронхопровокационных тестов. 1 группа ( $n=18$ ) включала пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей на ИГХВ; 2 группа ( $n=18$ ) – на ИДВ, 3 группа ( $n=29$ ) была представлена больными, не реагировавшими на оба провоцирующих агента (табл. 1).

Таблица 1

### Основные физиологические параметры и изменение ОФВ<sub>1</sub> после тестов ИГХВ и ИДВ

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа
Половой состав (ж/м)	9/9	10/8	20/9
Возраст, лет	$39,6 \pm 4,9$ $p_{1-2} = 0,348$	$42,1 \pm 3,9$ $p_{2-3} = 0,817$	$43,0 \pm 2,8$ $p_{1-3} = 0,473$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$26,2 \pm 1,5$ $p_{1-2} = 0,515$	$27,3 \pm 1,3$ $p_{2-3} = 0,890$	$27,6 \pm 1,1$ $p_{1-3} = 0,413$
$\Delta OFV_{1\text{игхв}}, \%$	$-16,5[-20,0; -12,0]$ $p_{1-2} = 0,020$	$-5,0(-6,0; -1,0)$ $p_{2-3} = 0,024$	$-2,3(-3,5; -0,8)$ $p_{1-3} = 0,0000$
$\Delta OFV_{1\text{идв}}, \%$	$-1,5[-7,2; -4,5]$ $p_{1-2} = 0,001$	$-14,1[-17,5; -12,8]$ $p_{2-3} = 0,0000$	$-1,0[-4,1; 0,5]$ $p_{1-3} = 0,921$

Примечание: здесь и далее  $p$  – уровень статистической значимости различий:  $p_{1-2}$  между 1 и 2 группами;  $p_{1-3}$  – между 1 и 3 группами;  $p_{2-3}$  – между 2 и 3 группами.

Спирометрическое тестирование показало более низкие исходные значения скоростных показателей форсированного выдоха (МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, СОС<sub>25-75</sub>), отражающих проходимость дистальных бронхов, у лиц с холод- и осмоиндуцированной гиперреактивностью дыхательных путей относительно лиц, не реагировавших бронхоконстрикцией на предложенные триггеры (рис.). Присутствие обструкции периферических бронхов свидетельствовало о более активном воспалительном процессе, что могло служить причиной появления структурно-функциональных дефектов региональной вентиляции даже при легкой форме БА [11]. Как известно, плотность скопления воспалительных клеточных элементов в дистальных бронхах намного выше, чем в сегментарных, что не могло не сказаться на содержании продуцируемых цитокинов.

Гранулоцитарные эффекторы воспаления в дыхательных путях пациентов были представлены эозинофилами и нейтрофилами (табл. 2). Во всех группах в цитологических мазках мокроты регистрировалось высокое содержание эозинофилов. Обращает на себя внимание, что количество нейтрофилов у больных 1 группы статистически значимо отличалось от данного параметра в 3 группе. У пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей (в 1 и 2 группах) доля клеток десквамиированного эпителия в мокроте была выше, чем у лиц с отсутствием бронхоспазма на триггерах. Только в 1 группе прослеживалась связь между содержанием клеточных элементов в мокроте и реакцией дыхательных путей на пробу ИГХВ (табл. 3).

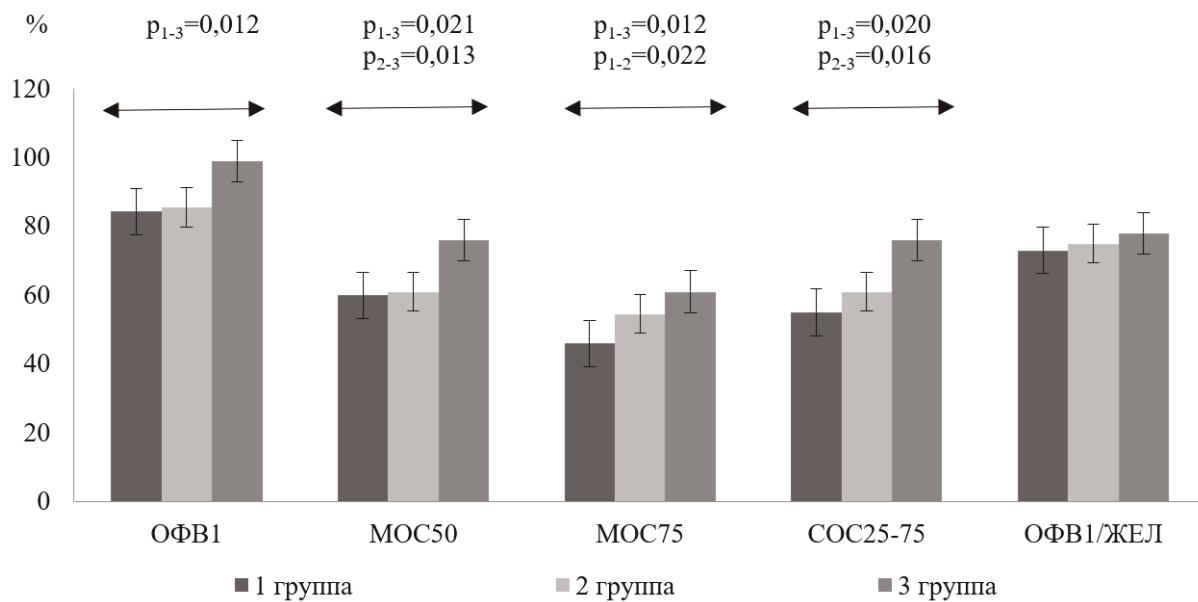


Рис. Исходные значения параметров кривой поток-объем форсированного выдоха по данным спирометрического исследования.

Примечание: МОС – мгновенная объемная скорость на уровне 50 и 75 ФЖЕЛ; СОС – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75 ФЖЕЛ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 2

**Процентное содержание клеточных элементов в индуцированной мокроте больных бронхиальной астмой**

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа
Нейтрофилы	23[20; 26] $p_{1-2}=0,369$	20[12; 29] $p_{2-3}=0,254$	17[15; 20] $p_{1-3}=0,047$
Макрофаги	55[46; 67] $p_{1-2}=0,853$	55[47; 69] $p_{2-3}=0,307$	60[57; 68] $p_{1-3}=0,119$
Эозинофилы	20[13; 21] $p_{1-2}=0,966$	19[11; 24] $p_{2-3}=0,326$	17[3; 22] $p_{1-3}=0,112$
Эпителиоциты	1,6[1,2; 2,7] $p_{1-2}=0,363$	1,3[1,1; 2,8] $p_{2-3}=0,018$	0,2[0,1; 1,0] $p_{1-3}=0,001$

Таблица 3

**Коэффициенты корреляции между клеточными элементами мокроты и реакцией бронхов на пробу ИГХВ у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей**

Показатель	нейтрофилы	макрофаги	эозинофилы	эпителиоциты
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	0,30; $p=0,210$	-0,49; $p=0,030$	0,50; $p=0,029$	-0,68; $p=0,001$
$\Delta\text{OФB}_{\text{ИГХВ}}$ , %	-0,50; $p=0,029$	0,50; $p=0,011$	-0,33; $p=0,163$	0,18; $p=0,473$
$\Delta\text{MOC}_{50\text{ИГХВ}}$ , %	-0,48; $p=0,038$	0,58; $p=0,009$	-0,66; $p=0,002$	0,27; $p=0,271$

У больных 1 группы в сыворотке крови было зарегистрировано максимальное количество IL-17A (табл. 4), в 7 раз превышавшее медианные значения во 2 и 3 группах. Из двух других цитокинов семейства Th17 – IL-17F и IL-22, значения второго также были более высокими у лиц с ХГДП (табл. 3). Кроме того, у больных 1 группы фиксировали более высокие концентрации

IL-6, IL-4 и IFN- $\gamma$ .

Корреляционный анализ показал связь между исходным содержанием IL-17A и ответом бронхов на пробу ИГХВ:  $\Delta\text{OФB}_{\text{ИГХВ}}$  ( $R_s=-0,33$ ;  $p=0,049$ );  $\Delta\text{MOC}_{50\text{ИГХВ}}$  ( $R_s=-0,50$ ;  $p=0,030$ ), что свидетельствовало о более выраженной реакции дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию при более высоком уровне

этого цитокина в крови. Помимо этого, прослеживалась зависимость между количеством IL-17F и параметрами  $\Delta\text{SOC}_{25-75\text{нгхв}}$  ( $R_s = -0,38$ ;  $p=0,037$ ) и  $\Delta\text{MOC}_{50\text{нгхв}}$

( $R_s = -0,40$ ;  $p=0,029$ ). Уровень IL-17A прямо коррелировал с уровнем IL-17F ( $R_s = 0,53$ ;  $p=0,022$ ), а содержание IL-4 – с содержанием IFN- $\gamma$  ( $R_s = 0,53$ ;  $p=0,0004$ ).

Таблица 4

**Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой**

Интерлейкины	1 группа	2 группа	3 группа
IL-17A, пг/мл	0,76[0,22; 3,44] $p_{1-2}=0,027$	0,12[0,06; 0,18] $p_{2-3}=0,296$	0,10[0,06; 0,31] $p_{1-3}=0,013$
IL-17F, пг/мл	1,7[1,2; 23,6] $p_{1-2}=0,187$	1,8[0,7; 2,2] $p_{2-3}=0,688$	1,0[0,55; 12,08] $p_{1-3}=0,331$
IL-22, пг/мл	7,8[3,3; 31,1] $p_{1-2}=0,025$	5,9[3,3; 7,4] $p_{2-3}=0,462$	5,4[3,7; 8,6] $p_{1-3}=0,118$
IL-6, пг/мл	13,9[8,3; 17,3] $p_{1-2}=0,017$	7,0[4,8; 8,9] $p_{2-3}=0,852$	6,7[2,5; 11,1] $p_{1-3}=0,049$
IFN- $\gamma$ , пг/мл	20,8[14,9; 65,3] $p_{1-2}=0,318$	13,8[8,3; 27,0] $p_{2-3}=0,325$	7,2[1,5; 33,4] $p_{1-3}=0,049$
IL-4, пг/мл	11,1[6,1; 22,5] $p_{1-2}=0,023$	4,4[0,6; 6,1] $p_{2-3}=0,818$	1,9[0,7; 6,0] $p_{1-3}=0,004$
IL-13, пг/мл	4,9[1,3; 8,3] $p_{1-2}=0,682$	3,9[1,1; 4,7] $p_{2-3}=0,316$	4,6[2,5; 8,0] $p_{1-3}=0,952$

Доказано, что высокий уровень в сыворотке крови IL-17A, играющего первичную эффекторную роль среди цитокинов линии Th17, мобилизующих нейтрофилы при астме, является фактором риска развития тяжелой формы заболевания [5, 12]. IL-17A и IL-17F, секретируемые клетками Th17 и лимфоидными клетками врожденного иммунитета ILC (innate lymphoid cells) 3, запускают, после взаимодействия с трансмембранными рецепторами IL-17RA и IL-1RC, критический для развития хронического воспаления дыхательных путей транскрипционный фактор NF-кВ. Они также служат главными индукторами выработки нейтрофильных хемокинов (например, IL-8 и GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)) [5, 7]. IL-17A активирует продукцию цитокинов, побуждая помимо нейтрофилов, макрофаги и эозинофилы. Также под влиянием IL-17A происходит накопление в дыхательных путях бронхоконстрикторных лейкотриенов, протеолитических ферментов (нейтрофильной эластиазы, матриксной металлопротеиназы 9), миелопероксидазы. Он способствует выработка в эпителии хемокина CCL28, увеличивающего хемотаксис IgE-содержащих В-клеток; стимулирует гиперсекрецию бокаловидных клеток за счет экспрессии гена муцина MUC5B и запускает ремоделирование бронхов вследствие пролиферации и гипертрофии лейкомиоцитов [5, 7, 13, 14]. IL-17F продуцируется более широким спектром клеток, чем IL-17A, включая, наряду с Th 17 типа и врожденными лимфоидными клетками ILC3, эпителиоциты, тучные клетки, базофилы, моноциты [5]. С полиморфизмом гена IL-17F (*H161R*) связывают пред-

расположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких и БА, с повышенной экспрессией в дыхательных путях IL-17F, так же, как и IL-17A – с нарастанием тяжести БА [5, 7, 15, 16]. Вместе с IL-17A в стимуляции гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток дыхательных путей участвует и IL-22 [14–16]. Мы обратили внимание, что данный цитокин преобладал у больных с ХГДП по отношению к остальным (табл. 4).

Более высокие значения IL-17A у пациентов 1 группы свидетельствовали об его активности и движущей силе Th17 иммунного ответа, сопряженного с ХГДП, что подтверждалось найденной корреляционной связью. Одновременно в крови у этих больных по сравнению с другими исследуемыми группами регистрировались максимальные концентрации IL-6, стимулирующего экспрессию генов IL-17A, а также IFN- $\gamma$ , отвечающего за дифференцировку, рост и эффекторные функции Т-хелперов 1 типа (табл. 4).

IL-6 относится к числу IL-17A-целевых провоспалительных цитокинов и хемокинов, индукция транскрипции генов которых осуществляется каноническим путем активации транскрипционного фактора NF-кВ. Участвуя в дифференцировке Th17, IL-6 обуславливает экспрессию в Т-хелперах ключевого для Th17 фактора транскрипции ROR (retinoid orphan nuclear receptor)  $\gamma$  и родственного ему ROR  $\alpha$ , их содержание зависит от STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) [12, 17, 18]. В Th17 IL-6 действует через тирозиновые остатки сигнального преобразователя (субъединицы рецептора IL-6R) gp130, необходимого для запуска ре-

гулирующего дифференцировку Th17 STAT3, поскольку стимулированные Th17-клетки характеризуются повышенной экспрессией генов IL-17A и STAT3 [18–20]. Активация сигнального пути IL-6-gp130/STAT3 рассматривается в качестве IL-6/STAT3-зависимого механизма нейтрофильного воспаления в легких, превращающего компоненты сигналинга в перспективные мишени терапии кортикорезистентной нейтрофильной БА с доминированием IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 [20]. IL-6 считается тем критическим фактором, в присутствии которого TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) поляризует обладающие регуляторной функцией CD4+CD25+FOXP3+ Treg в контролирующие воспаление клетки Th17 [18].

Повышение концентрации IFN- $\gamma$  у больных 1 группы (табл. 4), скорее всего, было сопряжено с высоким содержанием IL-4 при существующем противодействии сигнального пути IFN- $\gamma$ /STAT1(T-bet) экспрессии фактора транскрипции GATA-3, супрессирующего развитие Th1 и активирующего пролиферацию Th2 [21, 22]. У лиц с ХГДП были зарегистрированы максимальные значения обоих цитокинов (табл. 4) и выявлена прямая зависимость между количеством IFN- $\gamma$  и IL-4 в крови.

Известно, что IL-4 и/или IL-13, продуцируемые клетками Th2 и ILC2, индуцируют STAT6-зависимую экспрессию GATA-3, вследствие чего подавляются специфичные факторы транскрипции Th1 типа и синтезируются Th2 цитокины, стимулирующие тканевую эозинофилию, выживаемость и дегрануляцию эозинофилов при астме [23].

Эозинофилы, процентное содержание которых в группах не различалось (табл. 2), служат источником большого количества Th2 и Th1 цитокинов – таких регуляторов иммунного ответа, как IL-12 и IFN- $\gamma$ , хемокины семейств CC: CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL5/RANTES, CCL11/эотаксин, CXCL8/IL-8, IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), GM-CSF и различные факторы роста. Преобладающая при БА продукция IL-4 и IL-13 связана со стимуляцией эозинофилами секреции IgE В-лимфоцитами и инициацией аллергического воспаления, нейтрофильного хемокина CXCL8/IL-8 – с их участием в рекрутинге нейтрофилов, плейотропного IL-6 – в регуляции Т- и В-клеток, праймировании гранулоцитов, IL-12 – в индукции экспрессии из Т-лимфоцитов IFN- $\gamma$  [23]. Экспрессируемый эозинофилами IFN- $\gamma$ , обычно подавляющий аллергическое воспаление, усиливает его во время вирусных инфекций, активируя эозинофилы, что предполагает аутокринную роль этого цитокина [23].

По-видимому, провоспалительная роль IFN- $\gamma$  в дыхательных путях больных БА 1 группы связана с его функцией дифференцировки Т-клеток CD4+Th0 в Т-клетки воспаления CD4+Th1, генерацией Th1 цитокинов и активацией респираторного взрыва в М1 макрофагах посредством индукции цитозольных ком-

понентов NADPH-оксидазы [21]. При взаимодействии IFN- $\gamma$  с соответствующим рецептором в макрофагах запускается передача сигналов T-bet, активирующая гены-мишени STAT1 [24] и поляризующая макрофаги легочного интерстиция, взаимодействующие с нейтрофилами в каскаде экспрессируемых Th1/Th17 цитокинами воспалительных реакций, в классический воспалительный фенотип M1 [25–27]. Мы наблюдали зависимость между количеством макрофагов в мокроте и выраженностю реакции бронхов на холодовой триггер, которая свидетельствовала об усилении бронхоспазма при снижении их числа в присутствии и увеличении числа других клеточных элементов (табл. 3). Скорее всего, в данной ситуации могла происходить активация макрофагального цитолиза в результате интенсификации респираторного взрыва, индуцированного IFN- $\gamma$ , сопровождаемого лабилизацией мембран и матрикса лизосом, тотальной дегрануляцией и деструкцией клеток при высвобождении во внеклеточную среду депонированных в гранулах лизосомных ферментов, токсических метаболитов и активных форм кислорода.

Развитие в дыхательных путях астматиков регулируемого IL-4 Th2 иммунного ответа, ассоциированного с аллергией, сочетается с гиперпродукцией мукопротеидов за счет стимуляции IL-4/IL-13 сигнального пути Notch, приводящего к усилению дифференцировки и гиперплазии бокаловидных клеток [28]. Это могло служить причиной гиперреактивности вследствие нарушений регуляции IL-13 экспрессируемого лейкомиоцитами белка CD38, контролирующего кальций-зависимые процессы сокращения гладких мышц [29], а также из-за увеличения проницаемости эпителия в связи с ингибированием экспрессии белков межэпителиальных контактов Zonula occludens 1, окклюдина,  $\alpha$ -катенина,  $\beta$ -катенина и Е-кадгерина, снижение уровня которых в мокроте коррелирует с тяжестью астмы [4, 30, 31]. Дефицит основного мембранных белка AJs Е-кадгерина индуцирует десквамацию мерцательных эпителиоцитов, оголение базальной мембранны, пролиферацию клубных клеток с одновременным подавлением их дифференцировки, вызывающим нарушение восстановления поврежденного эпителия, стимулирующим развитие провоспалительных и дисрегенераторных реакций в дыхательных путях [31, 32].

Следовательно, обнаруженная нами у лиц с гиперреактивностью бронхов интенсификация десквамации покровного эпителия, приводящая к эскалации цилиарной недостаточности и снижению барьерной функции бронхов, может рассматриваться как предиктор активации воспалительной инфильтрации дыхательных путей, о чем также свидетельствовала связь между исходной проходимостью дыхательных путей и долей клеток десквамированного эпителия в мокроте (табл. 3).

По мнению ряда авторов, взаимодействующие в

иммунном ответе больных астмой Th2 и Th17 клеточные реакции находятся в состоянии реципрокной регуляции, что требует применения комбинированной блокады Th2 и не Th2-опосредованного воспаления, позволяющего добиться лучших терапевтических результатов в борьбе с тяжелой формой БА, нечувствительной к кортикостероидам [7, 33, 34]. Опубликованы данные о возможной дифференцировке Th2 клеток при БА в двойные позитивные клетки Th2/Th17, пропорционально связанные с содержанием IL-17. В отличие от Th2, клетки Th2/Th17 обладают устойчивостью к индуцированной дексаметазоном клеточной гибели ввиду способности к экспрессии высоких уровней фермента MAP3K1 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1), что обуславливает невосприимчивость к глюкокортикоидам, нарастание гиперреактивности и обструкции дыхательных путей, манифестируя, таким образом, Th2/Th17-эндотип тяжелой БА [32–34].

Не исключено, что присоединение гиперреактивности дыхательных путей на холодовой триггер в определенной мере связано с образованием клеток Th2/Th17, негативно влияющих на проходимость бронхов и активирующих как Th2-, так и Th17-опосредованное воспаление. О возможном присутствии Th2/Th17 варианта иммунного ответа у больных БА с ХГДП свидетельствовали повышенные концентрации в периферической крови IL-17A и IL-6, индуцирующих нейтрофильный паттерн воспаления, а также IL-4, снижающего резистентность бронхиального эпителия и стимулирующего IgE-зависимое накопление эозинофилов в бронхах. Помимо этого, повышенное содержание у пациентов с ХГДП IFN- $\gamma$  позволяет прийти к выводу о сдвиге баланса регуляторных цитокинов в сторону провоспалительного спектра Th1/Th17 с потенциальной возможностью формирования не только Th2/Th17-, но и Th1/Th17-эндотипа неаллергического фенотипа БА.

Учитывая, что экзогенные природные индукторы

бронхоспазма способны нивелировать при астме явления атопии, предполагается, что противовоспалительная терапия у больных с ХГДП будет менее эффективна, чем у лиц с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. У последних, даже при наблюдаемой обструкции малых дыхательных путей, лечение более успешно, поскольку у них доминирует Th2 иммунный ответ, регулируемый IL-4, достаточно хорошо поддающийся коррекции ИГКС. Пациенты с бронхоконстрикцией на холодный воздух, по-видимому, имеют двойственный тип (Th2/Th17 и/или Th1/Th17) иммунного ответа. В данной группе больных помимо ИГКС необходимо дополнительное применение таргетных фармакотерапевтических средств, направленных на ингибирование сигналов IL-17A и IFN- $\gamma$ , ключевых для БА «Th2 низкого» подтипа.

### Заключение

Таким образом, больные БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей характеризуются более выраженным нарушениями бронхиальной проходимости, повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте и IL-17A, IL-22, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-4 в сыворотке крови. Иммунный ответ у этих больных ассоциирован с Th2/Th17- и/или Th1/Th17-типами, у лиц с осмотической гиперреактивностью бронхов – в большей степени с Th2 типом.

### 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. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. EDN: POBRZA. ISBN: 978-5-8044-1220-4.
2. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. EDN: XHCHTB. ISBN 978-5-8044-1627-1.
3. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М. Функциональная активность гранулоцитов бронхов в формировании цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой при реакции дыхательных путей на холодовой стимул // Иммунология. 2020. Т.41, №5. С.432–440. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-432-440>
4. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis // Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
5. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol.44. Iss.5. P.1339–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>
6. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine// Ann. Allergy Asthma Immunol. 2016. Vol. 116, Iss.5. P.394–401. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.12.024>

7. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma// *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. Vol. 149, Iss.2. P.467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
9. Респираторная медицина: руководство: в 4 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ПульмоМедиа, 2024. Т.1. 668 с. ISBN: 978-5-6048754-9-0.
10. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2-х т. / под ред. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Т.2. 792 с. ISBN: 978-5-9704-2275-5.
11. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ильин А.В. Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмонология. 2021. Т.31, №6. С.749–758 <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758>
12. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity // *Clin. Dev. Immunol.* 2013. Vol. 2013. Article number:986789. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>
13. Fujisawa T., Chang M.M., Velichko S., Thai P., Hung L.-Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF- $\kappa$ B mediates IL-1 $\beta$ - 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>
14. Chang Y., Al-Alwan L., Rissee 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. Vol.26, Iss.12. P.5152–5160. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208033>
15. Al-Ramli W., Préfontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemière C., Hamid Q. T(h)17-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>
16. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // *Cells.* 2022. Vol.11, Iss.17. Article number:2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
17. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., A. Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells // *Nat. Immunol.* 2007. Vol.8, Iss.9. P.942–949. <https://doi.org/10.1038/ni1496>
18. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol.13, Iss.12. P.1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
19. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U. A. K., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state // *Int. Immunol.* 2007. Vol.19, Iss.6. P.695–702. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm045>
20. 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., Марея А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хайтов 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. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
21. 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>
22. 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>
23. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity // *Front. Immunol.* 2014. Vol.5. Article number:570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>
24. Žaloudíková M. Mechanisms and effects of macrophage polarization and its specifics in pulmonary environment // *Physiol. Res.* 2023. Vol.72 (Suppl.2). C.137–S.156. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935058>
25. 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>
26. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets // *MedComm.* 2023. Vol.4, Iss.5. Article number:e349. <https://doi.org/10.1002/mco2.349>
27. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc 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>
28. Hellings P.W., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol.145, Iss.6. P.1499–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.010>
29. McFarlane A., Pohler E., Moraga I. Molecular and cellular factors determining the functional pleiotropy of cytokines // *FEBS J.* 2023. Vol.290, Iss.10. P.2525–2552. <https://doi.org/10.1111/febs.16420>

30. Calvén J., Ax E., Rådinger M. The airway epithelium – a central player in asthma pathogenesis // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol.21, Iss.23. Article number:8907. <https://doi.org/10.3390/ijms21238907>
31. Heijink I.H., Kuchibhotla V.N.S., Roffel M.P., Maes T., Knight D.A., Sayers I., Nawijn M.C.J. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol.75, Iss.8. P.1902–1917. <https://doi.org/10.1111/all.14421>
32. Irvin C., Zafar I., Good J., Rollins D., Christianson C., Gorska M.M., Martin R.J., Alam R. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol.134, Iss.5. P.175–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.038>
33. Lynch J.P., Ferreira M.A., Phipps S. Th2/Th17 reciprocal regulation: twists and turns in the complexity of asthma phenotypes // Ann. Transl. Med. 2016. Vol.4 (Suppl 1). Article number:S.59. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.10.69>.
34. Choy D.F., Hart K.M., Borthwick L.A., Shikotra A., Nagarkar D.R., Siddiqui S., Jia G., Ohri C.M., Doran E., Vanella K.M., Butler C.A., Hargadon B., Sciurba J.C., Gieseck R.L., Thompson R.W., White S., Abbas A.R., Jackman J., Wu L.C., Egen J.G., Heaney L.G., Ramalingam T.R., Arron J.R., Wynn T.A., Bradding P. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma // Sci. Transl. Med. 2015. Vol.7, Iss.301. Article number:301ra129. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3142>

## REFERENCES

1. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok, Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4.
2. Perelman JM, Naumov DE, Prikhod'ko AG, Kolosov VP. [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1627-1.
3. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Naumov D.E., Perelman J.M. [Functional activity of bronchial granulocytes in the cytokine profile formation in asthma patients during airway reaction to cold stimulus]. *Immunologiya = Immunologiya* 2020; 41 (5):432–440 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-432-440>.
4. Frey A., Lundin L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020; 11:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
5. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(5):1339–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>
6. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116(5):394–401. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.12.024>
7. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149(2):467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Accessed August 07, 2023. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
9. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: manual (Vol.1)]. Moscow: PulmoMedia; 2024 (in Russian). ISBN: 978-5-6048754-9-0.
10. Karpishchenko A.I., editor. [Medical laboratory technologies: a guide to clinical laboratory diagnostics (Vol.2)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-2275-5.
11. Afanas'eva E.Yu., Prikhodko A.G., Il'in A.V., Perelman J.M. [Changes in lung inflation in asthma in patients with osmotic airway hyperresponsiveness]. *Pulmonologiya* 2021; 31(6):749–758 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758>
12. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013:986789. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>
13. Fujisawa T., Chang M.M., Velichko S., Thai P., Hung L.-Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF-κB mediates IL-1β- 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>
14. Chang Y., Al-Alwan L., Risso 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>
15. Al-Ramli W., Préfontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemière C., Hamid Q. T(H)17-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>
16. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022; 11(17):2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
17. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., A. Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming

- growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.* 2007; 8(9):942–949. <https://doi.org/10.1038/ni1496>
18. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(12):1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
19. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U. A. K., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int. Immunol.* 2007; 19(6):695–702. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm045>
20. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Jumashev 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., Kofiadi I.A., Sergeev I.V., Maerle A.V., Petuhova 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>
21. 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>.
22. 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>
23. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front. Immunol.* 2014; 5:570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>
24. Žaloudíková M. Mechanisms and effects of macrophage polarization and its specifics in pulmonary environment. *Physiol. Res.* 2023; 72 (Suppl. 2):S137–S156. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935058>
25. 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>
26. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets. *MedComm.* 2023; 4(5):e349. <https://doi.org/10.1002/mco2.349>
27. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc 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>
28. Hellings P.W., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(6):1499–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.010>
29. McFarlane A., Pohler E., Moraga I. Molecular and cellular factors determining the functional pleiotropy of cytokines. *FEBS J.* 2023; 290(10):2525–2552. <https://doi.org/10.1111/febs.16420>
30. Calvén J., Ax E., Rådinger M. The airway epithelium – a central player in asthma pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(23):8907. <https://doi.org/10.3390/ijms21238907>
31. Heijink I.H., Kuchibhotla V.N.S., Roffel M.P., Maes T., Knight D.A., Sayers I., Nawijn M.C.J. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 75(8):1902–1917. <https://doi.org/10.1111/all.14421>
32. Irvin C., Zafar I., Good J., Rollins D., Christianson C., Gorska M.M., Martin R.J., Alam R. Increased frequency of dual-positive Th2/Th17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(5): 1175–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.038>
33. Lynch J.P., Ferreira M.A., Phipps S. Th2/Th17 reciprocal regulation: twists and turns in the complexity of asthma phenotypes. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (Suppl. 1):59. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.10.69>
34. Choy D.F., Hart K.M., Borthwick L.A., Shikotra A., Nagarkar D.R., Siddiqui S., Jia G., Ohri C.M., Doran E., Vanella K.M., Butler C.A., Hargadon B., Sciurba J.C., Gieseck R.L., Thompson R.W., White S., Abbas A.R., Jackman J., Wu L.C., Egen J.G., Heaney L.G., Ramalingam T.R., Arron J.R., Wynn T.A., Bradding P. Th2 and Th17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(301):301ra129. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3142>

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; email: 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

**Наталья Алексеевна Пирогова**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

**Дина Анатольевна Гассан**, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, 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 молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

**Виктор Павлович Колосов**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov@amur.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

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

**Natal'ya A. Pirogova**, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; email: dncfpd@dncfpd.ru

**Dina A. Gassan**, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, 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

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

**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 26.08.2024  
Принята к печати 30.09.2024

Received August 26, 2024  
Accepted September 30, 2024

УДК 616-073.756.8(616.233-002+616.24-002)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-63-70

## РЕНТГЕНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ МЕЛКИХ И КРУПНЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

А.В.Ильин, Е.А.Игнатьева, Н.С.Безруков, Ю.М.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ.** Цель: оценить денситометрические показатели легочной ткани, свидетельствующие о поражении мелких дыхательных путей, и морфометрические показатели крупных бронхов у пациентов с внебольничной пневмонией в динамике до и после лечения, проанализировать их диагностическую и клиническую значимость в сравнении с параметрами спирометрического исследования. **Материалы и методы.** Проанализированы данные компьютерной томографии (КТ) и спирографии 44 пациентов с внебольничной пневмонией до и после лечения с интервалом 10-14 дней между исследованиями. Пациенты были разделены на 2 группы согласно изменению воздухонаполненности по данным первичной КТ. Функцию внешнего дыхания оценивали по показателям спирометрии форсированного выдоха. Всем обследованным была выполнена КТ легких в инспираторную fazу с измерением объемов в 3 диапазонах плотности, морфометрических показателей крупных бронхов. **Результаты.** После курса противовоспалительной терапии отмечалось восстановление воздухонаполненности легких в обеих группах. Установлено, что воздухонаполненность нарушалась в обоих легких, независимо от локализации изменений легочной ткани (односторонней или двусторонней), что, по нашему мнению, было связано с поражением бронхов. В группе с пониженной воздухонаполненностью была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между внутренним диаметром В10 правого легкого и объемом форсированного выдоха за 1 сек ( $\text{ОФВ}_1$ ) ( $r=0,51, p<0,0001$ ), отрицательная – между толщиной стенки В10 правого легкого и  $\text{ОФВ}_1$  ( $r=-0,53, p<0,0001$ ). В группе пациентов с повышенной воздухонаполненностью легких выявлялись положительные корреляционные взаимосвязи между внутренним диаметром В10 и  $\text{ОФВ}_1$  ( $r=0,46, p=0,0001$ ), между показателем инспираторной воздухонаполненности и  $\text{ОВФ}_1$  ( $r=0,80, p<0,0001$ ). **Заключение.** Рентгенофункциональная оценка вентиляционных нарушений методом КТ высокого разрешения с постпроцессингом позволяет определить тип и обратимость нарушения вентиляционной функции легких и тем самым существенно дополнить визуальную характеристику поражения легких при внебольничной пневмонии.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, компьютерная томография, воздухонаполненность легких, обструкция бронхов.

## X-RAY-FUNCTIONAL DIAGNOSTICS OF SMALL AND LARGE AIRWAYS DAMAGE IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

A.V.II'in, E.A.Ignat'eva, N.S.Bezrukov, Yu.M.Perelman

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

**SUMMARY.** Aim: To assess the densitometric parameters of lung tissue indicative of small airway involvement and the morphometric parameters of large bronchi in patients with community-acquired pneumonia before and after treatment, and to analyze their diagnostic and clinical significance in comparison with spirometric parameters. **Materials and**

### Контактная информация

Андрей Валерьевич Ильин, канд. мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: alero82@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Andrey V. II'in, PhD (Med.), Roentgenologist, Head of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: alero82@yandex.ru

### Для цитирования:

Ильин А.В., Игнатьева Е.А., Безруков Н.С., Перельман Ю.М. Рентгенофункциональная диагностика поражения мелких и крупных дыхательных путей у больных внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.63–70. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-63-70

### For citation:

Ilyin A.V., Ignat'eva E.A., Bezrukov N.S., Perelman J.M. X-ray-functional diagnostics of small and large airways damage in patients with community-acquired pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):63–70 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-63-70

**methods.** The authors analyzed CT and spirography data of 44 patients with community-acquired pneumonia before and after treatment with an interval of 10-14 days between the studies. Patients were divided into 2 groups according to the change in airflow according to the primary CT data. Lung function was assessed by forced expiratory flow spirometry. All examined patients underwent CT of lungs in the inspiratory phase with measurement of volumes in 3 density ranges, morphometric indices of large bronchi. **Results.** After the course of anti-inflammatory therapy there was a recovery of lung inflation in both groups. It was found that inflation was disturbed in both lungs, regardless of the localization of changes (unilateral, bilateral), which is associated with bronchial lesions. In the group with decreased inflation there was a positive correlation between the internal diameter of B10 of the right lung and forced expiratory volume in 1 sec ( $FEV_1$ ) ( $r=0,51$ ,  $p<0,0001$ ), negative correlation - between the thickness of B10 wall of the right lung and  $FEV_1$  ( $r=-0,53$ ,  $p<0,0001$ ). In the group of patients with lung hyperinflation, positive correlations were found between B10 inner diameter and  $FEV_1$  ( $r=0,46$ ,  $p=0,0001$ ), between the index of inspiratory inflation and  $FEV_1$  ( $r=0,80$ ,  $p<0,0001$ ). **Conclusion.** X-ray functional assessment of ventilation disorders by high-resolution CT with postprocessing allows to determine the type and reversibility of lung ventilation dysfunction and thereby significantly complement the visual characterization of lung lesions in community-acquired pneumonia.

*Key words:* *community-acquired pneumonia, computed tomography, lung inflation, bronchial obstruction.*

Пневмонии – это группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике инфекционных заболеваний, локализующихся в паренхиме и межуточной ткани легкого. Пневмония является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний легких и входит в пятерку основных причин смертности людей в мире, несмотря на широкое применение антибиотиков [1].

Пневмония сопровождается симптомами инфекции нижних дыхательных путей и подтверждается рентгенологически. В настоящее время для диагностики пневмонии широко применяются методы лучевой диагностики (флюорография, рентгенография, компьютерная томография (КТ)), наиболее информативным из которых является КТ, позволяющая не только достоверно оценить объем и локализацию изменений, но и дополнить диагностические возможности широким спектром постпроцессинговой обработки [1].

В большинстве случаев функциональные нарушения легких при пневмонии остаются без внимания, и лечащий врач ориентируется на клинико-рентгенологические показатели, оценивая динамику структурных изменений в легких. Тем не менее, пневмония сопровождается нарушением вентиляционной функции легких, которое регистрируется функциональными методами исследования (спирография, бодиплетизмография) [2]. Изменения функции внешнего дыхания при пневмонии разнообразны по характеру и степени выраженности. В большинстве случаев отмечается зависимость основных параметров дыхания от фазы заболевания, остроты воспалительного процесса, распространенности инфильтративных изменений в легких. При пневмонии нарушается вентиляция, страдают легочные объемы, имеют место нарушения бронхиальной проходимости, развивается артериальная гипоксемия. Нормализация показателей функции внешнего дыхания является важным критерием полноты выздоровления, сроков восстановления трудоспособности и определяет показания для реабилитации и диспансеризации больных [3].

Цель настоящего исследования – произвести

оценку денситометрических показателей легочной ткани, свидетельствующих о поражении мелких дыхательных путей, и морфометрических показателей крупных бронхов у пациентов с внебольничной пневмонией в динамике до и после лечения, проанализировать их диагностическую и клиническую значимость в сравнении с данными спирометрического исследования.

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 44 пациента, из них 17 мужчин, 27 женщин с диагнозом внебольничная пневмония, прошедших лечение в отделении пульмонологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) с марта по сентябрь 2024 года. Диагноз установлен в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Федеральными клиническими рекомендациями [1]. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и проведено с соблюдением требований Хельсинской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.). Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного пересмотра Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [4].

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Объем поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании от 1 до 5% (при визуальной оценке) объема легких, с целью минимизировать вероятное влияние пораженных участков на измерение денситометрических показателей легких.

2. Наличие различных плотностных показателей определяемых изменений, от участков «матового стекла» до очагов по типу консолидации.

3. Полное разрешение (рассасывание) изменений при контрольном КТ-исследовании, которое выполнялось после проведенного курса противовоспалительной терапии.

В перечень критериев исключения вошли бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, аномалии развития бронхолегочной системы, были исключены пациенты с диффузным интерстициальным поражением легких, а также пациенты с онкологическими заболеваниями.

Дизайн данного исследования включал оценку вентиляционной функции легких до лечения методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария). В процентах к должным значениям определяли объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), максимальную объемную скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>), максимальную объемную скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>). Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась до лечения на КТ-сканере Canon Aquilion Lightning 160 (Япония) в стандартном положении пациентов лежа на спине от верхушек до косто-диафрагмальных синусов с задержкой дыхания после глубокого вдоха. Реконструкция производилась с мягкотканным и легочным фильтрами, толщина среза – 1 мм, шаг реконструкции – 1 мм. Контрольное КТ-исследование с идентичными параметрами выполнялось спустя 10–14 дней после первичного.

Анализ денситометрических показателей легочной ткани производился с помощью программного комплекса Lung Density автоматизированной рабочей станции Vitrea (США) с выделением трех диапазонов измерения:

- верхний диапазон плотности (воздухонаполненность) от -850 HU и ниже, соответствующий воздуху, главным образом отображает состояние мелких дыхательных путей [5];
- средний диапазон плотности от -650 HU до -850 HU, соответствующий плотности неизмененной легочной паренхимы;

• нижний диапазон плотности от -650 до 0 HU, соответствующий плотности измененной, слабоаэрируемой легочной ткани.

Для удобства визуального анализа объем в верхнем диапазоне плотности выделяется красным цветом, в среднем – желтым, а в нижнем – синим. Измерения проводились как суммарно, так и отдельно для правого и левого легкого.

Морфометрические показатели бронхов оценивались с помощью модуля Airway Inspector программного комплекса SlicerCIP1-0 (версия 5.6.2) (США). Производилась оценка толщины стенки и внутреннего диаметра сегментарных бронхов B1 и B10 правого легкого, как имеющих наиболее вертикальный ход на коронарных реконструкциях и, как следствие, правильный срез на аксиальных сканах, наиболее подходящий для измерений.

Статистическая обработка данных осуществлялась стандартными методами вариационной статистики с использованием MATLAB R2022a. Характеристики исследуемой популяции для выборки с нормальным распределением выражали с использованием среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ по Пирсону, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Критический уровень значимости различий между группами (p) менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате измерения воздухонаполненности легких пациенты были разделены на две группы (табл. 1): группа А – пациенты, у которых при первичном исследовании отмечалось понижение показателей воздухонаполненности и восстановление их до нормальных величин при контролльном исследовании, группа Б – пациенты, у которых, наоборот, изначально отмечалась повышенная воздухонаполненность и произошло восстановление значений воздухонаполненности после проведенного лечения.

Таблица 1

#### Распределение пациентов по изменению воздухонаполненности легких

Группа	Количество, чел.	Средний возраст	Мужчин/Женщин
Группа А	20	41,3±3,4	7/13
Группа Б	24	49,4±3,1	10/14

В группе А пневмония носила двусторонний характер у 8 пациентов, в остальных случаях – односторонний (справа – в 8 случаях, слева – в 4 случаях). В группе Б двусторонние изменения выявлялись в 11 случаях, односторонние справа – у 8 пациентов, слева – у 5 пациентов. Средние значения параметров спирометрических исследований указаны в таблице 2.

В группе А воздухонаполненность при первичном

исследовании составила 3570±261 мл, при контролльном – достоверно возросла до 3996±293 мл ( $p<0,0001$ ) (рис. 1). Воздухонаполненность легких после лечения повысилась на 444±89 мл. Достоверных корреляционных взаимосвязей между денситометрическими параметрами и показателями спирографии не было зарегистрировано. В группе Б воздухонаполненность при первичном исследовании составила 4213±362 мл,

при контролльном достоверно уменьшилась до  $3863 \pm 322$  мл ( $p < 0,0001$ ), на фоне проводимой терапии воздухонаполненность снизилась в среднем на

$518 \pm 102$  мл. При этом инспираторная воздухонаполненность с высокой достоверностью коррелировала с ОВФ<sub>1</sub> ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,0001$ ).

Таблица 2

**Функция внешнего дыхания по данным спирометрического исследования у пациентов внебольничной пневмонией**

Параметры	Группа А	Группа Б	Значимость различий (p)
ОФВ <sub>1</sub> , л	$2,81 \pm 0,25$	$3,21 \pm 0,27$	0,1397
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	$72,8 \pm 2,5$	$68,76 \pm 4,26$	0,3196
МОС <sub>50</sub> , л/сек	$4,92 \pm 0,57$	$4,77 \pm 0,64$	0,2140
МОС <sub>75</sub> , л/сек	$2,83 \pm 0,57$	$2,96 \pm 0,49$	0,4169

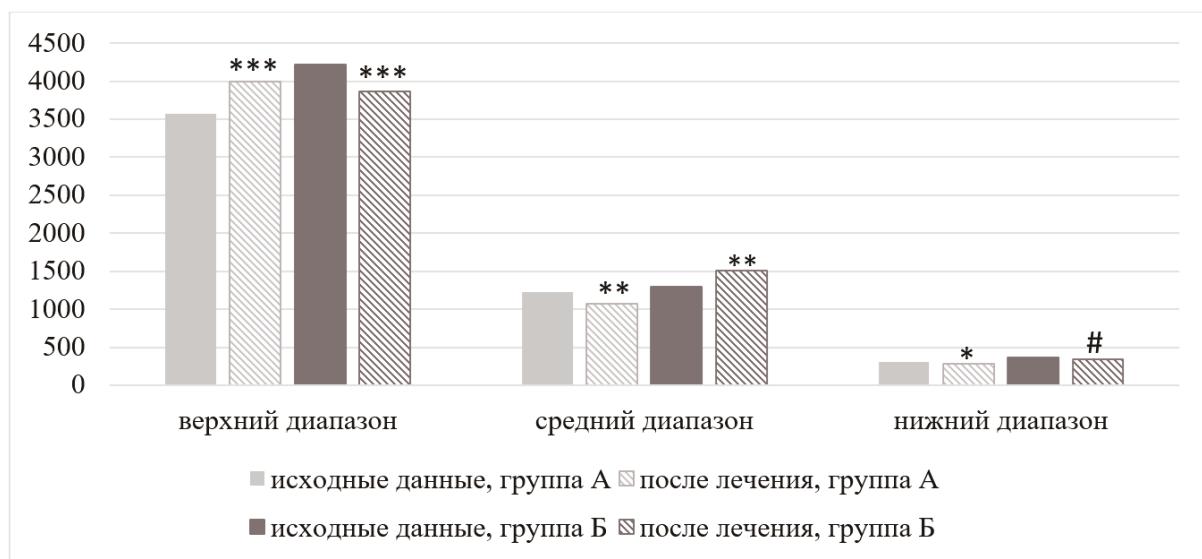


Рис. 1. Динамика параметров КТ-денситоволюметрии у пациентов внебольничной пневмонией в сравнении с исходными данными. \*\*\* –  $p < 0,0001$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \* –  $p < 0,01$ ; # –  $p < 0,05$ .

Показатели среднего диапазона плотности вели себя обратно воздухонаполненности легких, составив в группе А  $1230 \pm 96$  мл до лечения и  $1072 \pm 94$  мл после лечения ( $p = 0,0004$ ), со снижением в среднем на  $158 \pm 37$  мл. В группе Б показатель среднего диапазона составил  $1290 \pm 104$  мл до лечения и  $1504 \pm 125$  мл после лечения ( $p = 0,0007$ ), увеличившись в среднем на  $215 \pm 56$  мл.

Показатели нижнего диапазона плотности, отображающие непосредственно объем воспалительных изменений в легких, достоверно уменьшились в обеих группах после лечения: в группе А с  $309 \pm 15$  мл до  $277 \pm 16$  мл ( $p = 0,0031$ ), в группе Б с  $362 \pm 18$  мл до  $343 \pm 17$  мл ( $p = 0,0253$ ). Снижение значений нижнего диапазона плотности в обоих легких после лечения соответствовали положительной рентгенологической динамике, проявлявшейся рассасыванием очагов воспалительной инфильтрации.

Анализируя показатели морфометрии крупных бронхов (табл. 3), следует отметить достоверное

уменьшение толщины стенки бронха (ТСБ) В10 правого легкого после лечения в группе А (рис. 2). До лечения в группе Б отмечалась корреляция внутреннего диаметра бронхов (ВДБ) В10 с ОВФ<sub>1</sub> ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,0001$ ). В группе А были установлены взаимосвязи ВДБ В10 с ОВФ<sub>1</sub> ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,0001$ ), ТСБ В10 с ОВФ<sub>1</sub> ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,0001$ ), закономерно отражающие зависимость снижения скорости воздушного потока от величины просвета и толщины стенки бронха вследствие воспалительных изменений.

При проведении корреляционного анализа на общей когорте обследованных больных внебольничной пневмонией были установлены достоверные коэффициенты корреляции ОВФ<sub>1</sub> с рентгеноденситометрическим показателем воздухонаполненности легких в верхнем диапазоне плотности ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,0001$ ), с ВДБ В1 ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,0346$ ), а также с ТСБ В10 ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,0307$ ).

Таблица 3

**Морфометрические показатели крупных бронхов у пациентов внебольничной пневмонией до и после лечения**

	Группа А				Группа Б			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	B1	B10	B1	B10	B1	B10	B1	B10
ВДБ, мм	1,91±0,17	2,26±0,17	1,96±0,18 $p=0,3062$	2,39±0,2 $p=0,1302$	1,93±0,15 $p_1=0,4733$	2,05±0,18 $p_1=0,2024$	1,95±0,11 $p=0,4127$	2,2±0,2 $p=0,0792$
ТСБ, мм	1,98±0,04	2,05±0,06	1,92±0,05 $p=0,1180$	1,86±0,06 $p=0,0037$	1,98±0,04 $p_1=0,4895$	1,97±0,04 $p_1=0,1631$	1,97±0,04 $p=0,3929$	1,96±0,05 $p=0,4644$

Примечание: р – значимость различий показателей между группами,  $p_1$  – до и после лечения.

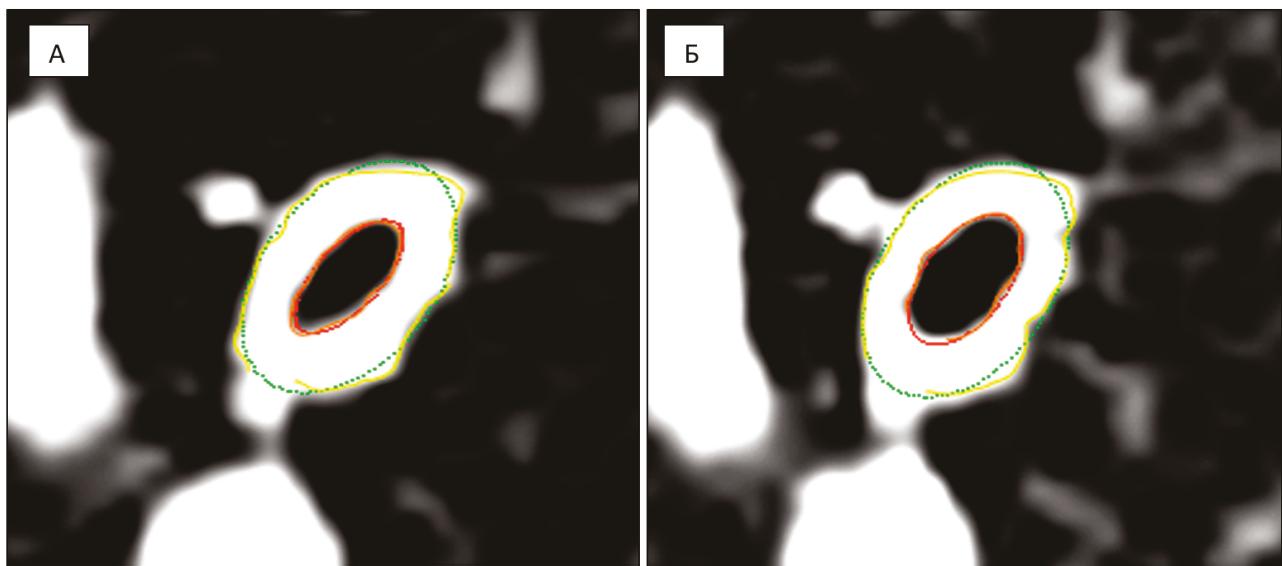


Рис. 2. Морфометрические показатели В10 правого легкого пациента группы А. А – до лечения пневмонии. Б – после лечения пневмонии. Отмечается уменьшение толщины стенки бронха и увеличение его внутреннего диаметра при контрольном исследовании.

На рисунке 3 представлен пример КТ-визуализации легочных изменений у пациента из группы А, с пониженной воздухонаполненностью легких, до лечения и восстановлением ее до нормальных величин после проведенной терапии. На коронарной реконструкции (А) определялось неоднородное уплотнение неправильной формы в средней доле правого легкого, прилежащее к плевре. На коронарных реконструкциях при денситометрическом анализе отмечалась положительная динамика течения воспалительного процесса: на реконструкции до лечения (Б) синим цветом выде-

лен больший объем участка изменений, находящийся в нижнем диапазоне плотности, на реконструкции после лечения (В) отмечался переход участка в средний диапазон плотности (отмечено желтым цветом). Трехмерные реконструкции легких включали в себя сразу три диапазона плотности, синим цветом показан участок воспаления в правом легком (Г), который не был виден на контрольных изображениях (Д). Наряду с этим красным цветом отмечено увеличение воздухонаполненности (восстановление объема воздуха).

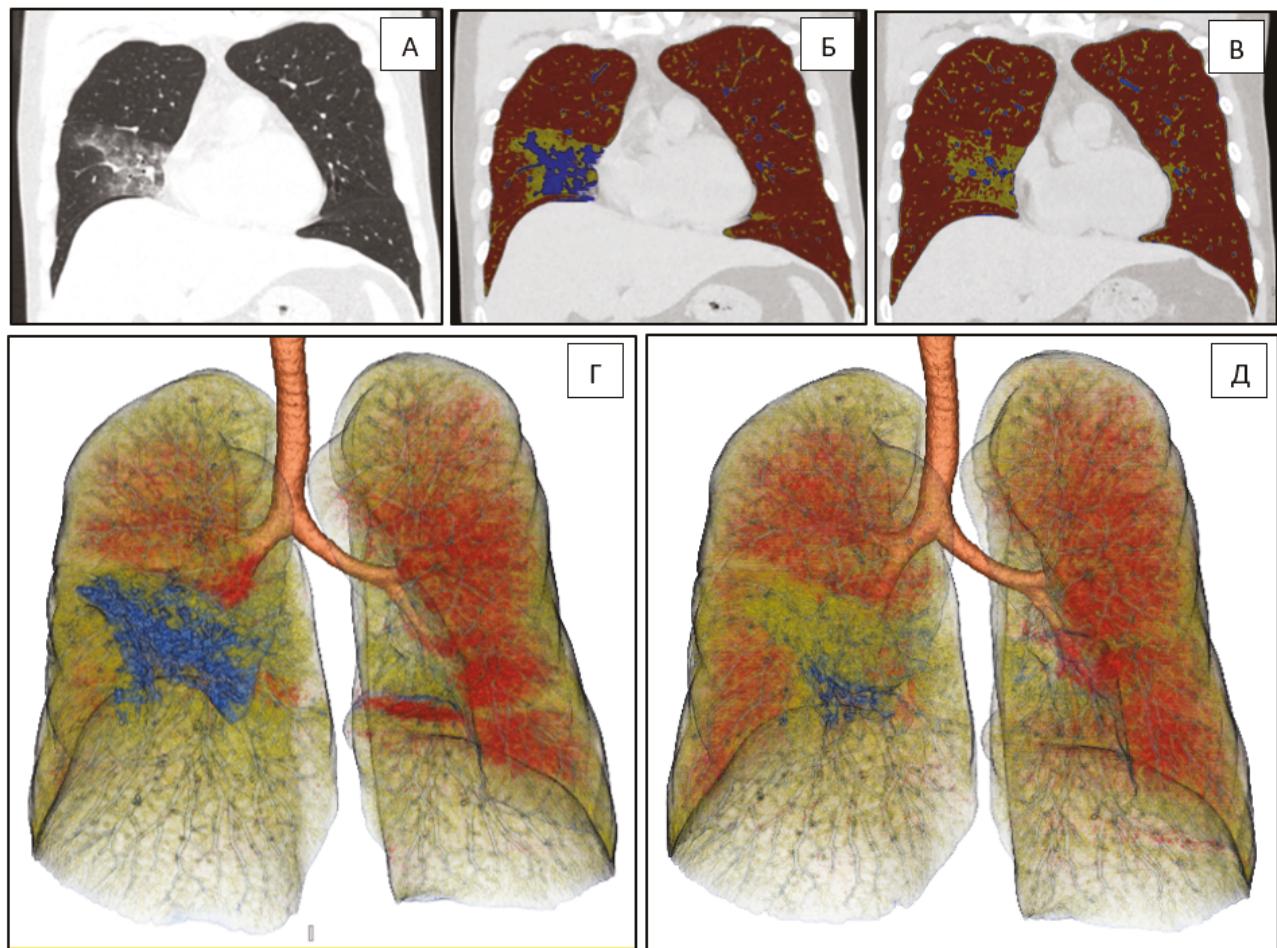


Рис. 3. Группа А, пациент 37 л., правосторонняя пневмония. А – коронарная реконструкция КТ до лечения, Б – коронарная реконструкция с денситометрическим анализом до лечения, В – коронарная реконструкция с денситометрическим анализом после лечения, Г – трехмерная реконструкция легких до лечения, Д – трехмерная реконструкция легких после лечения.

На рисунке 4 представлены результаты КТ пациента группы Б с повышенной воздухонаполненностью при поступлении. На косо-коронарной реконструкции компьютерной томографии определялся участок уплотнения неправильной формы в правом легком, соответствующий воспалительным изменениям. После лечения отмечалась положительная динамика с рассасыванием воспалительных изменений в правом легком, представленная на коронарных реконструкциях с денситометрическим анализом. Следует отметить изменения в нижнем диапазоне плотности в правом легком, которые после лечения переходили в средний диапазон плотности. На трехмерной реконструкции до лечения отмечались изменения нижнего диапазона плотности в правом легком и аналогичный участок меньшего объема в левом легком. На реконструкции после лечения наблюдалось рассасывание воспалительных изменений в обоих легких. В противоположность данным, полученным у больных группы А (рис. 3), следует отметить повышенную воздухонаполненность при первичном исследовании и ее уменьшение при повторном исследовании.

Пневмония характеризуется не только визуальными изменениями по данным рентгенологических методов исследования, но и, независимо от объема выявленных изменений, сопровождается нарушением вентиляционной функции легких. С учетом анализа денситометрических параметров легких при пневмонии нами было выделено два типа нарушения вентиляционной функции: первый тип с изначальным понижением воздухонаполненности и ее последующим восстановлением и второй тип, при котором воздухонаполненность была изначально повышена и снижалась при контрольном исследовании после лечения основного заболевания. У пациентов в обеих группах отмечалось поражение крупных бронхов (утолщение стенки и уменьшение внутреннего диаметра) с положительной динамикой после проведенного лечения на уровне В10. Повышение воздухонаполненности при втором типе было обусловлено обструкцией бронхов, что подтверждалось наличием корреляционной связи с ОФВ<sub>1</sub>. При первом типе нарушения вентиляционной функции легких достоверной корреляции воздухонаполненности с показателями спирометрии форсированного выдоха не

было выявлено, однако была отмечена корреляция между внутренним диаметром бронха B10 и ОВФ1, а также отрицательные взаимосвязи между толщиной стенки B10 и ОФВ<sub>1</sub>, между толщиной стенки B10 и МОС<sub>75</sub>, что могло свидетельствовать о роли поражения крупных бронхов в генезе нарушений воздухонаполненности легких при внебольничной пневмонии. Сле-

дует отметить, что локализация очагов в легких при пневмонии носила разнообразный (односторонний, двухсторонний, полисегментарный) характер, но воздухонаполненность изменялась в обоих легких вне зависимости от расположения воспалительных изменений.

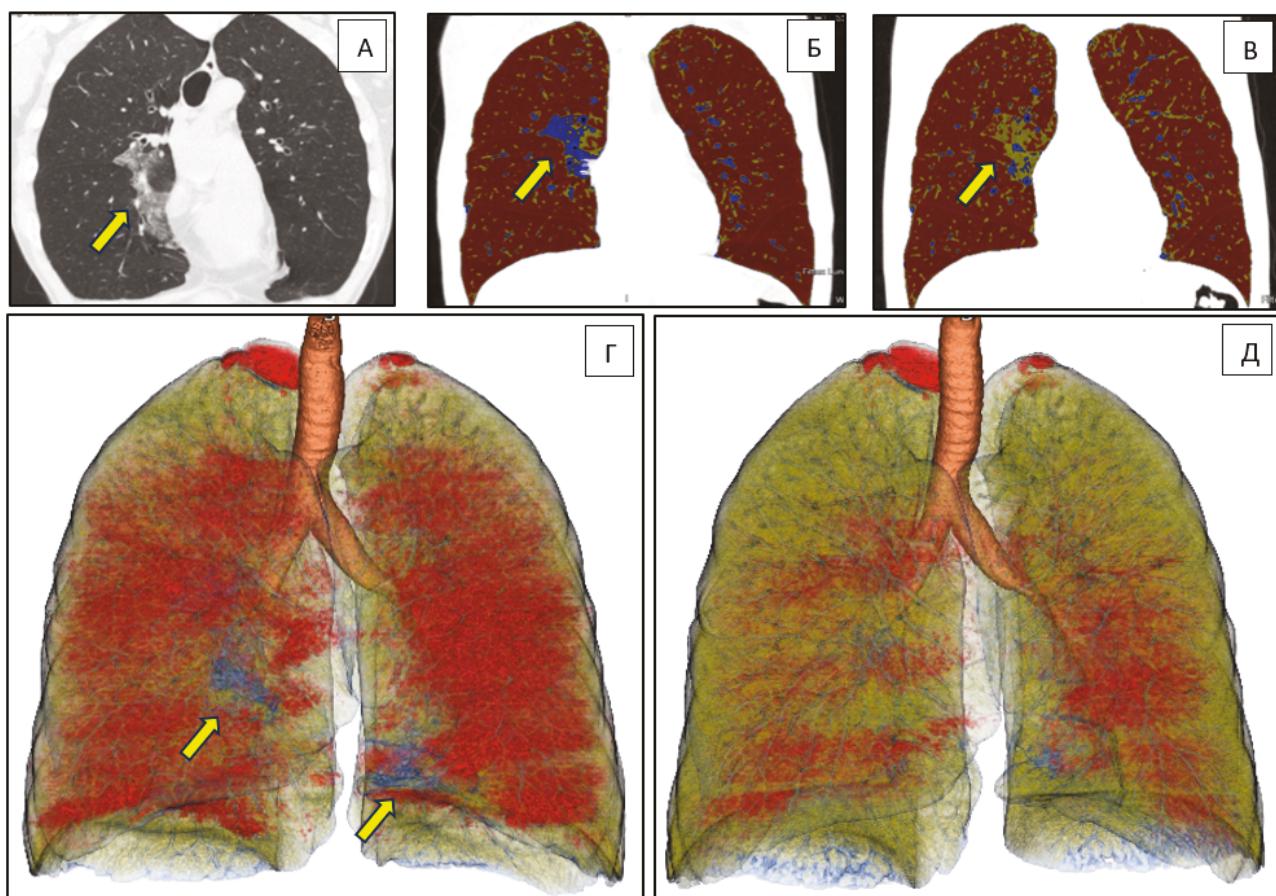


Рис. 4. Группа Б, пациент 39 л., двухсторонняя пневмония. А – косо-коронарная реконструкция КТ, Б – коронарная реконструкция с денситометрическим анализом до лечения, В – коронарная реконструкция с денситометрическим анализом после лечения, Г – трехмерная реконструкция легких в трех диапазонах плотности до лечения, Д – трехмерная реконструкция легких в трех диапазонах плотности после лечения.

#### Вывод

Рентгенофункциональная оценка вентиляционных нарушений методом КТ высокого разрешения с постпроцессингом позволяет определить тип и обратимость нарушения вентиляционной функции легких и тем самым существенно дополнить визуальную характеристику поражения легких при внебольничной пневмонии.

#### 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. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А., Синопальников А.И., Тюрин И.Е., Фесенко О.В., Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.295–355. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>

2. Савушкина О.И., Черняк А.В., Коповая Н.Ю. Роль комплексного исследования функции внешнего дыхания в выявлении вентиляционно-газообменных нарушений у больных после перенесенной внебольничной полисегментарной пневмонии // Пульмонология. 2016. Т.26, №2. С.186–189. EDN: WTHOPH.
3. Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.А. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии // Пульмонология. 2017. Т.27, №3. С.410–418. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-410-418>
4. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, Iss.2. P.319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
5. Ильин А.В., Леншин А.В., Одиреев А.Н., Перельман Ю.М. Новый метод лучевой диагностики нарушений вентиляционной функции легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып. 47. С.40–47. EDN: PXYGEH.

#### REFERENCES

1. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaytsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A., Sinopal'nikov A.I., Tyurin I.E., Fesenko O.V., Chuchalin A.G. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2022; 32(3):295–355 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>
2. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kopovaya N.Yu. [A role of pulmonary function testing for detecting ventilation and gas exchange disorders in multilobar community-acquired pneumonia convalescents]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2016; 26(2):186–189 (in Russian).
3. Shustov S.B., Kurenkova I.G., Kharitonov M.A., Asyamov K.A. [Lung function abnormalities in different respiratory diseases]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2017; 27(3):410–418 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-410-418>.
4. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
5. Il'in A.V., Lenshin A.V., Odireev A.N., Perelman J.M. [New method of X-ray diagnostics of disturbances of lungs ventilation function by muldetector computed tomography]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2013; 47:97–109 (in Russian).

#### Информация об авторах:

**Андрей Валерьевич Ильин**, канд. мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: alero82@yandex.ru

**Елена Александровна Игнатьева**, канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

**Николай Сергеевич Безруков**, канд. техн. наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bezrukow@mail.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:

**Andrey V. Il'in**, PhD (Med.), Roentgenologist, Head of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: alero82@yandex.ru

**Elena A. Ignat'eva**, PhD (Med.), Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

**Nikolay S. Bezrukov**, PhD (in Engineering), Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bezrukow@mail.ru

**Julij 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

УДК 616-006.448-08]616.9:616-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-71-79

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Н.Р.Соловкова<sup>1</sup>, В.В.Войцеховский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Мониторинг инфекционных осложнений при проведении программной терапии гемобластозов является актуальной проблемой современной гематологии. **Цель.** Изучить частоту и характер инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой (ММ), проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница в 2016-2023 гг. (г. Иркутск). **Материал и методы.** Изучены 450 историй болезни пациентов с ММ, получавших программную химиотерапию (ХТ) в период с 2016 по 2023 гг. У 213 (47%) из них были диагностированы различные инфекционные осложнения. Эти больные были разделены на две группы: 1 группа – 100 человек, получавших ХТ с период с 2016 по 2019 гг.; 2 группа – 113 человек, проходивших лечение с 2020 по 2023 гг. **Результаты.** Наиболее распространенными инфекционными осложнениями ММ являлись: бактериальная пневмония (в 2016-2019 гг. – у 41%, в 2020-2023 гг. – у 18% больных), лихорадка неясного генеза (2016-2019 гг. – 20%, в 2020-2023 гг. – 22%), инфекции мочевыделительной системы (2016-2019 гг. – 20%, 2020-2023 гг. – 8,8%), цитомегаловирусная инфекция (2016-2019 гг. – 9%, 2020-2023 гг. – 18,5%), и в 2020-2023 гг. – новая коронавирусная инфекция (у 17% больных ММ). Наибольшее количество инфекционных осложнений развивалось на этапе индукции ремиссии. В период 2020-2023 гг. по сравнению с периодом 2016-2019 гг. отмечалось снижение заболеваемости пациентов с ММ бактериальными пневмониями ( $p<0,001$ ), инфекциями мочевыделительной системы ( $p=0,020$ ) и увеличение заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией ( $p=0,045$ ). Другие инфекционные осложнения ММ: поражение кишечника, мукозит, герпетическую инфекцию, инфекции кожи и ЛОР-органов на протяжении периода исследования регистрировали не часто. **Заключение.** В результате выполненного исследования получены новые данные, которые могут быть использованы для прогнозирования развития инфекционных осложнений на разных этапах программной терапии ММ и для разработки эффективных профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* множественная миелома, програмчная терапия, инфекционные осложнения.

## INFECTIOUS COMPLICATIONS DURING PROGRAMMED THERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA

N.R.Solovkova<sup>1</sup>, V.V.Voitsekhovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, 100 Yubileyny Dst., Irkutsk, 664049, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, 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. Voitsekhovsky, 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:

Соловкова Н.Р., Войцеховский В.В. Инфекционные осложнения при проведении программной терапии множественной миеломы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С. 71–79. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-71-79

### For citation:

Solovkova N.R., Voitsekhovsky V.V. Infectious complications during programmed therapy for multiple myeloma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (94):71–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-71-79

**SUMMARY.** **Introduction.** Monitoring infectious complications during the programmed therapy of hematological malignancies remains a critical issue in modern hematology. **Aim.** To examine the frequency and nature of infectious complications in patients with multiple myeloma (MM) treated at the Irkutsk Regional Clinical Hospital from 2016 to 2023. **Materials and methods.** A total of 450 medical records of MM patients who underwent programmed chemotherapy (CT) from 2016 to 2023 were analyzed. Among these, 213 patients (47%) were diagnosed with various infectious complications. These patients were divided into two groups: Group 1 consisted of 100 patients who received CT from 2016 to 2019, while Group 2 included 113 patients treated from 2020 to 2023. **Results.** The most common infectious complications associated with MM were bacterial pneumonia (41% in 2016–2019 and 18% in 2020–2023), fever of unknown origin (20% in 2016–2019 and 22% in 2020–2023), urinary tract infections (20% in 2016–2019 and 8.8% in 2020–2023), cytomegalovirus (CMV) infection (9% in 2016–2019 and 18.5% in 2020–2023), and in 2020–2023, the emergence of novel coronavirus infection (observed in 17% of MM patients). The majority of infectious complications occurred during the remission induction phase. A significant decrease in bacterial pneumonia ( $p<0.001$ ) and urinary tract infections ( $p=0.020$ ) was observed in 2020–2023 compared to 2016–2019, while an increase in CMV infection was noted ( $p=0.045$ ). Other infectious complications, including gastrointestinal infections, mucositis, herpes infections, and skin and ENT infections, were infrequently reported during the study period. **Conclusion.** The study revealed new data that can be used to predict the development of infectious complications at various stages of programmed therapy for MM and to formulate effective preventive measures in clinical practice.

*Key words:* multiple myeloma, programmed therapy, infectious complications.

Множественная миелома (ММ) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных образований и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [1]. Встречается ММ преимущественно среди людей старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших – 70 лет, распространность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2% [1].

За последнее десятилетие возможности терапии ММ значительно расширились благодаря внедрению в широкую клиническую практику новых препаратов, в частности, ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов, моноклональных антител, а также аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (аутоТСГК) [1–4]. В тоже время, вследствие выраженного вторичного иммунодефицита [5], применение новых противоопухолевых препаратов, особенно моноклональных антител, привело к расширению спектра возбудителей, увеличению частоты инфекционных осложнений, вызванных как бактериями, так и грибами [6]. Следует отметить, что современные программы терапии позволили значительно повысить общую выживаемость больных ММ. Тем не менее, у большинства из них развиваются рецидивы, что требует последовательной смены линий противоопухолевого лечения [3, 7]. Продолжительное цитостатическое воздействие приводит к усилинию токсического эффекта, усугублению иммунодефицита и к увеличению риска развития инфекций [8]. В ряде случаев инфекционные осложнения приобретают персистирующий характер, поэтому возникает необходимость в длительном применении противомикробных препаратов [9]. Больным ММ с уровнем иммуноглобулина G менее 5 г/л и рецидивирующими бактериальными инфекциями проводится постоянная заместительная терапия внутри-

венным иммуноглобулином [1]. Инфекционные осложнения часто приводят к удлинению перерывов между курсами терапии, ухудшению результатов лечения и могут быть расценены как неблагоприятный прогностический фактор в общей выживаемости больных, особенно на ранних этапах лечения ММ [10]. Не только в разных странах и областях, но и в разных медицинских учреждениях одного региона интеркуррентные инфекции имеют свои этиологические специфики [11, 12]. Поэтому очень важным является мониторинг особенностей инфекционных осложнений у больных ММ в лечебных учреждениях различных регионов.

В связи с вышеизложенным была поставлена цель – изучить частоту и характер инфекционных осложнений у пациентов с ММ, проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница в 2016–2023 гг. (г. Иркутск).

#### Материалы и методы исследования

В ходе ретроспективного исследования изучены 450 историй болезни пациентов с ММ, получавших программную химиотерапию (ХТ), в том числе высокодозную с последующей аутоТСГК, за период с 2016 по 2023 гг. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница. У 213 (47%) из них были диагностированы различные инфекционные осложнения. Эти больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 100 человек, получавших ХТ с 2016 по 2019 гг.; 2 группа – 113 человек, лечившихся в период с 2020 по 2023 гг. Средний возраст пациентов в обеих группах составил  $68\pm4,5$  лет. В первой группе (2016–2019 гг.) для лечения впервые выявленной ММ применялись такие протоколы как VCD (бортезомиб/велкейд, циклофосфамид, дексаметазон), RD (ревлимид, дексаметазон), VRD (бортезомиб, рев-

лимид, дексаметазон); в рецидиве использовали протоколы: VMP (ботрезомиб, мелфалан, преднизолон), VBMCP/M2 (винкристин, карmustин, мелфалан, циклоfosфамид, преднизолон), VBAP (винкристин, карmustин, доксорубицин, преднизолон). Во второй группе (2020-2023 гг.) применяли протоколы VCD, VRD, RD, DaraRd (даратумумаб, ревлимид, дексаметазон), DaraVd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон), IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон), EloPd (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон), Kd (карфилзомиб, дексаметазон), IxaRd (иксазомиб, ревлимид, дексаметазон). АутоTCГК в 2016-2019 гг. была выполнена 27 больным, в 2020-2023 гг. – 57 пациентам с ММ. Клинико-гематологическая характеристика больных включённых в исследование представлена в таблице 1. При сравнении межгрупповых показателей статистически значимых различий не было установлено.

Во всех случаях повышения температуры более 38°C старались выявить очаг инфекции и установить этиологию. Образцы крови для гемокультуры были взяты в асептических условиях из периферической вены по стандартному протоколу [13], исследование повторяли каждые 5 дней при сохранении температуры. При наличии симптомов инфекции диагностически значимым считали однократное выделение из гемокультуры грамотрицательных или грамположительных микроорганизмов.

Пневмонию диагностировали с учетом клинических, физикальных, рентгенологических (компьютерная томография) и микробиологических исследований. Инфекцию мочевыводящих путей диагностировали при клинических проявлениях симптомов дизурии в сочетании с лейкоцитурией и бактериуреей с наличием или без микробиологического подтверждения. Диагностику вирусов семейства *Herpesviridae* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов согласно протоколу производителя. Определение наличия генетического материала (РНК) вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носо- и ротовоглотки проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Во всех случаях пневмония, ассоциированная с SARSCoV-2, была подтверждена методом компьютерной томографии. Случай, когда регистрировалась только температура 38°C и выше без клинического и микробиологического подтверждения, при том, что было проведено тщательное обследование с целью поиска очага инфекции, считали лихорадкой неясного генеза.

Процедура статистической обработки проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA

10.0. Показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (%), или как  $M \pm m$  ( $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего). Анализ распространённости качественных признаков (частота альтернативного распределения) в сравниваемых группах проводили по критерию  $\chi^2$  (К.Пирсон) для четырехпольной таблицы. Для всех величин принимался во внимание уровень значимости ( $p$ ) менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Структура инфекционных осложнений, зарегистрированных у пациентов двух групп при проведении программной ХТ, представлена в таблице 2. Наиболее распространёнными оказались: бактериальная пневмония, лихорадка неясного генеза, инфекции мочевыводящих путей, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, а также после 2020 г. новая коронавирусная инфекция (НКИ).

В первой группе инфекционные осложнения были зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара – у 90 человек (90%), в условиях дневного стационара – у 10 человек (10%); на этапах индукции – у 46 человек (46%), консолидации – у 37 человек (37%), поддерживающей терапии – у 15 (15%), при подготовке к проведению аутоTCГК – у 2 человек (2%). Во второй группе инфекционные осложнения зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара – у 106 (98%), в условиях дневного стационара – у 7 человек (2%); на этапах индукции – у 52 (46%), консолидации – у 38 (34%), поддерживающей терапии – у 20 (18%), при подготовке к проведению аутоTCГК – у 3 (2%). При этом необходимо отметить, что в условиях круглосуточного стационара получали лечение пациенты с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания на этапе индукции ремиссии.

Среди возбудителей различных инфекционных осложнений ММ в обеих группах (2016-2023 гг.) регистрировали: грамположительные бактерии – *Streptococcus pneumoniae* (n=28), *Streptococcus pyogenes* (n=8), *Staphylococcus aureus* (n=4), *Corynebacterium* spp. (n=2), *Enterococcus faecalis* (n=3); грамотрицательные микроорганизмы – *Escherichia coli* (n=27), *Klebsiella pneumoniae* (n=9), *Pseudomonas aeruginosa* – (n=7), *Haemophilus influenza* (n=2), *Enterobacter* spp. (n=1), *Acinetobacter* spp. (n=1); анаэробные бактерии – *Clostridium difficile* (n=6); вирусы – *Varicella zoster* – (n=3), *Herpes simplex* (n=4), *Cytomegalovirus* (n=30), SARS-CoV-2 (n=19). В 37 случаях инфекционный эпизод был диагностирован только по клиническим проявлениям и/или лабораторным показателям, без микробиологического подтверждения. В 45 инфекционных эпизодах был выставлен диагноз лихорадка неясной этиологии.

Таблица 1

**Клинико-гематологическая характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование (n=213)**

Показатель	1 группа (n=100)		2 группа (n=113)	
	абс.	%	абс.	%
Пол				
Мужской	42	42%	40	35,4%
женский	58	58%	73	64,6%
Распределение по стадиям (классификация B.Durie, S.Salmon, 1975)				
IA, B	-	-	-	-
IIA	23	23%	21	18,7%
IIB	16	16%	18	15,9%
IIIА	33	33%	50	44,2%
IIIВ	28	28%	24	21,2%
Распределение по линиям терапии:				
впервые выявленная ММ	59	59	78	69%
первый рецидив	32	32	24	21%
второй рецидив	9	9	11	10%
Иммунохимический вариант:				
миелома G	92	92%	100	88,5%
миелома А	4	4%	6	5,3%
несекретирующая миелома	4	4%	2	1,8%
миелома Бенс-Джонса	-	-	5	4,4%
Уровень креатинина мкм/л				
>170	44	44%	42	37%
<170	56	56%	71	63%
Статус больного по шкале ECOG				
1	15	15%	22	19,5 %
2	25	25%	20	17,5%
3	34	34%	42	38 %
4	26	26%	29	25%
Концентрация β2-микроглобулина (мг/л)				
менее 3,5	25	25 %	31	27%
3,5-5,5	50	50 %	53	50%
более 5,5	25	25 %	29	23%
Концентрация альбумина (г/дл)				
более 3,5	30	30%	38	34%
менее 3,5	70	70%	75	66%

Примечание: ECOG – пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного, разработана Eastern Cooperative Oncology Group [14].

В структуре инфекционных осложнений в первой группе на первом месте находилась бактериальная пневмония, на втором – лихорадка неясного генеза и инфекции мочевыводящих путей, реже встречались ЦМВ инфекция, инфекции ЛОР-органов, герпетиче-

ская инфекция, мукозит, инфекции кожи и энтеропатии (табл. 2). Структура инфекционных осложнений во второй группе была иной: первое и второе место занимали лихорадка неясного генеза и ЦМВ инфекция, бактериальная пневмония находилась на третьем месте;

так же не часто регистрировали инфекции ЛОР-органов, энтеропатии, инфекции кожи и мягких тканей, мукозит. Особенностью второй группы явилась НКИ,

находившаяся на четвертом месте в структуре инфекционных осложнений.

**Структура инфекционных осложнений при проведении программной химиотерапии пациентов с множественной миеломой**

Осложнение	Группы	
	1 группа n=100	2 группа n=113
Лихорадка неясного генеза	Абс. кол-во	20
	%	20
Мукозит	Абс. кол-во	3
	%	3
Бактериальная пневмония	Абс. кол-во	41
	%	41
Герпетическая инфекция	Абс. кол-во	7
	%	7
Инфекции ЛОР-органов, трахеи, бронхов	Абс. кол-во	8
	%	8
Некротическая энтеропатия, колит	Абс. кол-во	2
	%	2
Инфекции мочевыделительной системы	Абс. кол-во	20
	%	20
Инфекции кожи и мягких тканей	Абс. кол-во	2
	%	2
Новая коронавирусная инфекция	Абс. кол-во	-
	%	-
ЦМВ инфекция	Абс. кол-во	9
	%	9
Сепсис	Абс. кол-во	-
	%	-
Общее число инфекционных эпизодов		112
Среднее количество инфекционных эпизодов на одного пациента		1,12
		1,1

Бактериальные пневмонии по-прежнему остаются одним из самых распространенных и тяжелых осложнений ММ. Однако при сравнении заболеваемости среди пациентов двух групп отмечается ее достоверное снижение в период 2020-2023 гг. по сравнению с периодом 2016-2019 гг. ( $p<0,001$ ). Если в структуре инфекционных осложнений 2016-2019 гг. пневмонии занимали первое место (41%), то в 2020-2023 годах они

находились уже на третьем месте (18%). Данный факт можно объяснить улучшением асептического режима отделения, адекватной сопроводительной терапией на этапе индукции ремиссии ММ, а также внедрением в клиническую практику современных препаратов, лечение которыми редко вызывает тяжелую нейтропению, и она, как правило, бывает не длительной. Последнее способствовало появлению протоколов лечения (вклю-

чая пероральные схемы терапии), выполнение которых на этапах консолидации (кроме периода подготовки и проведения аутоТСГК) и поддерживающей терапии возможно не только в дневном стационаре, но и в амбулаторных условиях. Это позволяет полностью избежать или свести к минимуму риск присоединения внутрибольничной инфекции, что оказалось особо значимым в период пандемии COVID-19 [15].

В первой группе все бактериальные пневмонии развились у пациентов, проходивших лечение в условиях круглосуточного стационара. При этом следует отметить, что к данным пациентам относились больные, имеющие наиболее выраженные клинические проявления заболевания, и проходящие подготовку к аутоТСГК с хорошим клиническим ответом после ХТ. Все нозокомиальные пневмонии были поздними (6 дней и более от начала госпитализации). Каждый пациент перенес пневмонию однократно, рецидивирующую течения воспалительного процесса в легких не отмечалось. Среди пациентов первой группы двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена в 29 случаях, односторонняя – в 12 случаях. Возбудители, выделенные из мокроты, бронхиальных смывов (БС) и бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ММ в 2016-2019 годах при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumonia* (n=18), *Escherichia coli* (n=4), *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Enterobacter* spp. (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=4). Возбудители были выделены в виде монокультуры в 31 случае, в ассоциации – в 2 случаях. Установить возбудителя не удалось в 8 случаях. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано у 32 больных, средней степени тяжести – у 8, легкой степени тяжести – в одном случае. Отмечено 5 случаев пневмонии, протекающей на фоне нейтропении IV степени. Летальный исход вследствие присоединения пневмонии зарегистрирован в 5 случаях у пациентов с рецидивирующим и резистентным течением ММ, из них 2 случая летального исхода произошло на фоне тяжелой нейтропении.

Во второй группе также все бактериальные пневмонии развились у пациентов, проходивших лечение в условиях круглосуточного стационара. Диагностирован один случай ранней нозокомиальной пневмонии (с 3 по 5 дни госпитализации) и 19 случаев поздней нозокомиальной пневмонии. Во второй группе двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у 13 больных, односторонняя – у 7 больных. Возбудители, выделенные из мокроты, БС и БАЛ, у больных ММ в 2020-2023 гг. при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumonia* (n=10), *Escherichia coli* (n=2), *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Enterobacter* spp. (n=1), *Acinetobacter* spp. (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1). Микроорганизмы были выделены в моноинфекции в 13 случаях, в ассоциации – в 3 случаях. Установить патогена не удалось в 4 случаях. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано у

14 больных, средней степени тяжести – в 6 случаях. Пневмонии на фоне нейтропении IV степени выявлены у 2-х пациентов.

Пандемия COVID-19 изменила структуру инфекционных осложнений ММ. НКИ была диагностирована у 19 больных второй группы, из них у 10 развилась пневмония, ассоциированная с инфекцией COVID-19. Летальный исход был зарегистрирован у 5 пациентов с НКИ, у всех пятерых отмечалось рецидивирующее и резистентное течение ММ. В этот период, по возможности, старались проводить терапию в условиях дневного стационара или поликлиники, в том числе с использованием пероральных схем терапии.

В тоже время в 2020-2023 годах при программном лечении ММ были диагностированы 4 случая сепсиса, который не регистрировали в 2016-2019 гг. Два случая можно объяснить увеличением количества аутоТСГК, во время подготовки к которой проводится режим кондиционирования, способствующий развитию тяжелой нейтропении. И два случая сепсиса были зарегистрированы у пациентов с инфекцией COVID-19, осложнившейся пневмонией. Среди возбудителей сепсиса преобладали грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumonia* – 2 случая, *Escherichia coli* – 1). У всех 4 пациентов имело место рецидивирующее течение ММ. В двух случаях сепсиса (ассоциированного с НКИ) был констатирован летальный исход.

Увеличением количества выполненных в 2020-2023 гг. аутоТСГК при ММ объясняется рост ЦМВ инфекции у пациентов второй группы.

В 2020-2023 гг. значительно снизилась заболеваемость инфекциями мочевыделительной системы ( $p=0,02$ ) среди возбудителей преобладала *Escherichia coli*. В 2020-2023 годах не было диагностировано случаев герпетической инфекции у таких пациентов. Даные факты следует объяснять проведением адекватной сопроводительной терапии при лечении ММ.

Лихорадка неясного генеза – ситуация, когда на фоне нейтропении отмечается повышение температуры тела более 38°C, но при тщательном клиническом, инструментальном и лабораторном исследовании очаг инфекции выявить не удается, по-прежнему составляет большую долю осложнений при ММ (20 и 22% соответственно). Таким пациентам при развитии лихорадки назначали антибиотики широкого спектра действия, по показаниям – антимикотические и противовирусные препараты, препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Адекватная терапия способствовала тому, что клинически значимое инфекционное поражение органов у них не развивалось.

Заболеваемость энтеропатией, мукозитом (поражение слизистой оболочки полости рта) на фоне нейтропении, инфекциями кожи и ЛОР-органов оставалась стабильно невысокой в обеих группах.

Лечение инфекционных осложнений у больных ММ проводили в соответствии с клиническими реко-

мендациями по лечению инфекций при гемобластозах и нейтропении [13, 16]. При отсутствии терминального состояния пациента, рецидивирующего и/или резистентного течения опухоли, прогноз был благоприятным.

## Выводы

1. Программная терапия ММ часто осложняется различными интеркуррентными инфекциями. Наиболее распространенными являются: бактериальная пневмония, лихорадка неясной этиологии, инфекции мочевыделительной системы, ЦМВ инфекция, и в 2020-2023 гг. – новая коронавирусная инфекция, в половине случаев осложнившаяся пневмонией.

2. Наибольшее количество инфекционных осложнений развивается на этапе индукции ремиссии у пациентов, проходивших лечение в условиях круглосуточного стационара.

3. В период 2020-2023 гг. по сравнению с периодом 2016-2019 гг. отмечается снижение заболеваемости пациентов с ММ бактериальными пневмониями ( $p<0,001$ ), инфекциями мочевыделительной системы

( $p=0,020$ ) и увеличение случаев ЦМВ-инфекции ( $p=0,045$ ).

4. Снижение заболеваемости пневмониями в 2020-2023 гг. в большой степени обусловлено использованием протоколов лечения, выполнение которых при стабилизации состояния пациента возможно в дневном стационаре и/или в амбулаторных условиях. Это позволяет полностью избежать или свести к минимуму риск присоединения внутрибольничной инфекции, что оказалось особо значимым в период пандемии COVID-19.

## 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. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., Османов Е.А., Поддубная И.В., Грибцова Л.Ю., Фалалеева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Множественная миелома. Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т.22, №4. С.6–28. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>
2. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю., Столыпина Ж.Л., Ми��тахова Р.Р., Кострома И.И., Шелковская Т.Л. Клиническая эффективность дарatumумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы // Клиническая онкогематология. 2020. Т.13, №1. С.25–32. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32>.
3. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов – от тератогенности к терапии множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. 2022. Т.67, №2. С.240–260. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>
4. Лучинин А.С., Семочкин С.В. Очень хорошая частичная ремиссия – предиктор выживаемости без прогрессирования пациентов с множественной миеломой // Онкогематология. 2024. Т.19, №1. С.51–55. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>
5. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с. ISBN: 978-5-9704-3327-0.
6. de la Rubia J., Cejalvo M.J., Ribas P. Infectious complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A complication from the past // Leuk. Lymphoma. 2015. Vol.57, Iss.2. P.258–268. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1088647>
7. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Руководство для врачей. М.: МК, 2016. 504 с. ISBN: 978-5-91894-051-8.
8. Rios-Tamayo R., Sainz J., Martinez-Lopez J., Puerta J.M., Chang D.Y.L., Rodriguez T., Garrido P., de Veas J.L.G., Romero A., Moratalla L., López-Fernández E., González P.A., Sánchez M.J., Jiménez-Moleón, J.J., Jurado M., Lahuerta J.J. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients // Am. J. Hematol. 2016. Vol.91, Iss.7. P.700–704. <https://doi.org/10.1002/ajh.24389>
9. Teh B.W., Slavin M.A., Harrison S.J., Worth L.J. Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2015. Vol.13, Iss.11. P.1325–1336. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1083858>
10. Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Менделеева Л.П., Савченко В.Г. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии // Онкогематология. 2018. Т.13, №3. С.63–75. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-63-75>
11. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С., Гоборов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения. Благовещенск: «Полисфера». 2012. 140 с.

12. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с. EDN: VVQBFA.
13. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. / под ред. В.Г. Савченко. М.: НМИЦ Гематологии, 2018. Т.2. 1264 с. ISBN 978-5-89816-164-4.
14. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol.5, Iss.6. P.649–655.
15. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / под ред. И.В. Поддубной. М.: «Эконом-Информ», 2022. 140 с.
16. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: руководство для врачей. М.: «Медпрактика-М», 2009. С.242–280. ISBN 978-5-98803-173-4

## REFERENCES

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G., Osmanov E.A., Pod-dubnaya I.V., Grivtsova L.Yu., Falaleeva N.A., Baykov V.V., Kovrigina A.M., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Zh.V., Gevorkyan T.G. [Multiple myeloma. Clinical recommendations]. *Sovremennaya onkologiya = Modern oncology* 2020; 22(4):6–28 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>
2. Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Ilyushkina E.Yu., Stolypina Zh.L., Miftakhova R.R., Kostroma I.I., Shelkovskaya T.L. [Clinical efficacy of daratumumab in monotherapy of relapsed and refractory multiple myeloma]. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2020; 13(1):25–32 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32>
3. Semochkin S.V. [Mechanisms of action of antitumor immunomodulators – from teratogenicity to therapy of multiple myeloma]. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology* 2022; 67(2):240–260 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>
4. Luchinin A.S., Semochkin S.V. [Very good partial remission is a predictor of progression-free survival in patients with multiple myeloma]. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024; 19(1):51–55 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>
5. Rukavitsyn O.A., editor. [Hematology: National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-3327-0.
6. de la Rubia J., Cejalvo M.J., Ribas P. Infectious complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A complication from the past? *Leuk. Lymphoma*. 2015; 57(2):258–268. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1088647>
7. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. [Multiple myeloma: hand. for doctors.]. Moscow: MK; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-91894-051-8.
8. Rios-Tamayo R., Sainz J., Martínez-López J., Puerta J.M., Chang D.Y.L., Rodriguez T., Garrido R., de Veas J.L.G., Romero A., Moratalla L., López-Fernández E., González P.A., Sánchez M.J., Jiménez-Moleón, J.J., Jurado M., Lahuerta J.J. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients. *Am. J. Hematol.* 2016; 91(7):700–704. <https://doi.org/10.1002/ajh.24389>. PMID: 27074204
9. Teh B.W., Slavin M.A., Harrison S.J., Worth L.J. Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization. *Expert Rev. Anti-Infect Ther.* 2015; 13(11):325–1336. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1083858>
10. Novikova A.A., Klyasova G.A., Gribanova E.O. Ryzhko V.V., Mendeleeva L.P., Savchenko V.G. [Infectious complications in patients with multiple myeloma during the first course of chemotherapy]. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018; 13(3):63–75 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-63-75>
11. Voitsekhovsky V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tseluiko S.S., Goborov N.D. [Multiple myeloma. modern principles of diagnosis and treatment]. Blagoveshchensk: Polisfera; 2012 (in Russian).
12. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova Ye.A. [Bronchopulmonary complications of chronic leukemia]. Blagoveshchensk: Dal'GAU; 2019 (in Russian).
13. Savchenko V.G. editor. [Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system (Vol.2)]. Moscow: NMIC Gematologii; 2018 (in Russian). ISBN 978-5-89816-164-4.
14. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5(6):649–655.
15. Poddubny I.V. editor. [Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic]. Moscow: «Ekonom-Inform»; 2022 (in Russian).
16. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova E.V. [Accompanying therapy and infection control in hematological and oncological diseases: a guide for doctors]. Moscow: «Medpraktika-M», 2009 (in Russian). ISBN 978-5-98803-173-4

*Информация об авторах:*

**Наталья Рафаиловна Соловкова**, врач гематолог кабинета гематологии и химиотерапии дневного стационара, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница; e-mail: natachasol82@yandex.ru

**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:*

**Natalya R.Solovkova**, Hematologist of Hematology and Chemotherapy Department of Day Hospital, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; e-mail: natachasol82@yandex.ru

**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

*Поступила 22.07.2024*

*Принята к печати 13.09.2024*

*Received July 22, 2024*

*Accepted September 13, 2024*

УДК 577.218:576.533:612.112. 95]616.248-008.811.6:612.118.22:613.84

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-80-86

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ КАНАЛОВ TRPV1 И TRPV4 НА СУБПОПУЛЯЦИЯХ МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, Т.А.Мальцева, В.П.Колосов

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным гетерогенным заболеванием, основными этиологическими факторами которого является табакокурение и действие аэрополлютантов. Монобциты, как и макрофаги, являются наиболее важными клетками, участвующими в патогенезе ХОБЛ. Установлено, что TRP-каналы могут активироваться в ответ на действие сигаретного дыма в моделях респираторных заболеваний. Ранее нам удалось определить влияние TRP-каналов на прогрессирование бронхиальной обструкции и особенности их экспрессии на лейкоцитах периферической крови у больных ХОБЛ. **Цель.** Изучить особенности экспрессии каналов TRPV1 и TRPV4 на субпопуляциях моноцитов периферической крови больных ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование было включено 47 больных ХОБЛ с разной степенью тяжести и 25 лиц контрольной группы. Субпопуляции моноцитов, а также экспрессию рецепторов TRPV1, TRPV4 определяли методом проточной цитометрии. **Результаты.** Канал TRPV1 больше экспрессировался на моноцитах больных ХОБЛ (99,1 (98,6-99,6)% против 97,7 (95,6-99,5)% в контрольной группе,  $p=0,07$ ). При анализе субпопуляций моноцитов было установлено, что экспрессия TRPV1 была увеличена на неклассических моноцитах больных ХОБЛ (94,5 (91,5-97,2) против 88,0 (71,5-95,1) в контрольной группе,  $p=0,04$ ). Увеличение экспрессии TRPV1 и TRPV4 на неклассических моноцитах было ассоциировано с уменьшением на них числа CD115 рецепторов. Корреляции TRPV1 с экспрессией CD115, выраженной в %, составили  $p=-0,31$ ,  $p=0,07$ . Корреляции для канала TRPV4 с экспрессией CD115 составили  $p=-0,31$ ,  $p=0,08$ . Повышенное соотношение CD116/CD115 на неклассических моноцитах также сопровождалось ростом экспрессии каналов TRPV1 на данных клетках ( $p=0,35$ ,  $p=0,04$ ). **Заключение.** В ходе проведенного исследования было установлено, что больные ХОБЛ, по сравнению с контрольной группой, характеризуются более высокой экспрессией TRPV1 на неклассических моноцитах. Также было определено, что повышенная экспрессия TRPV1 и TRPV4 ассоциирована с формированием провоспалительного фенотипа моноцитов.

Ключевые слова: TRP-каналы, моноциты, ХОБЛ, курение.

## FEATURES OF TRPV1 AND TRPV4 CHANNELS EXPRESSION ON SUBPOPULATIONS OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN PATIENTS WITH COPD

D.A.Gassan, D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, T.A.Maltseva, V.P.Kolosov

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

**SUMMARY. Introduction.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a widespread heterogeneous disease, with smoking and exposure to air pollutants being the main etiological factors. Monocytes and macrophages are among the most important cells involved in the pathogenesis of COPD. It has been established that TRP channels can be activated in response to cigarette smoke in models of respiratory diseases. Previously, we identified the influence of TRP channels on the progression of bronchial obstruction and the peculiarities of their expression on peripheral blood leukocytes in pa-

### Контактная информация

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, 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.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, 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., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Мальцева Т.А., Колосов В.П. Особенности экспрессии каналов TRPV1 и TRPV4 на субпопуляциях моноцитов периферической крови больных ХОБЛ // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.80–86. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-80-86

### For citation:

Gassan D.A., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Maltseva T.A., Kolosov V.P. Features of TRPV1 and TRPV4 channels expression on subpopulations of peripheral blood monocytes in patients with COPD. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (94):80–86 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-80-86

tients with COPD. **Aim.** To study the features of TRPV1 and TRPV4 channels expression on subpopulations of peripheral blood monocytes in patients with COPD. **Materials and methods.** The study included 47 patients with COPD of varying severity and 25 individuals in the control group. Monocytes subpopulations and the expression of TRPV1 and TRPV4 receptors were determined by flow cytometry. **Results.** The TRPV1 channels had higher expression on monocytes of COPD patients (99.1 [98.6–99.6]% vs. 97.7 [95.6–99.5]%,  $p = 0.07$ ). Analysis of monocyte subpopulations revealed that TRPV1 expression was increased on non-classical monocytes of COPD patients (94.5 [91.5–97.2] vs. 88.0 [71.5–95.1],  $p = 0.04$ ). An increase in TRPV1 and TRPV4 expression on non-classical monocytes was associated with a decrease in the number of CD115 receptors on these cells. Correlations between TRPV1 and CD115 expression, expressed as a percentage, were  $\rho = -0.31$ ,  $p = 0.07$ . Correlations for the TRPV4 channel with CD115 expression were  $\rho = -0.31$ ,  $p = 0.08$ . An increased CD116/CD115 ratio on non-classical monocytes was also accompanied by a rise in TRPV1 channels expression on these cells ( $\rho = 0.35$ ,  $p = 0.04$ ). **Conclusion.** The study established that COPD patients, as compared to the control group, exhibit higher TRPV1 expression on non-classical monocytes. It was also determined that increased expression of TRPV1 and TRPV4 is associated with the formation of a pro-inflammatory phenotype of monocytes.

*Key words:* *TRP-channels, monocytes, COPD, smoking.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой распространенное гетерогенное заболевание, которое характеризуется стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока [1]. Оно представляет собой реальную проблему для глобальной системы здравоохранения со значительными социально-экономическими и медицинскими последствиями [2]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения к 2030 году ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смертности во всем мире [3]. Основными этиологическими факторами, приводящими к развитию ХОБЛ, являются курение табака, вдыхание токсичных частиц и газов из загрязненного воздуха внутри и вне помещений [4].

Моноциты представляют собой гетерогенную популяцию миелоидных клеток, играющих важную роль в поддержании целостности тканей и функций врожденного и адаптивного иммунитета [5]. Классические CD14++CD16– моноциты способствуют раннему воспалительному ответу, тогда как неклассические CD14dimCD16+ моноциты (5–8% моноцитов крови) заметно увеличиваются в результате инфекции или других воспалительных стимулов [6]. Рекрутинг моноцитов в легкие является важным этапом патогенеза ХОБЛ [7]. Их участие в развитии ХОБЛ также подтверждается рядом исследований. Так было замечено, что увеличение числа моноцитов в периферической крови коррелирует с наличием эмфизематозных изменений легочной паренхимы и степенью бронхиальной обструкции. Кроме того, процентное содержание моноцитов является независимым предиктором смертности от хронических заболеваний легких, наряду с курением [8]. Моноциты выделяют различные высоко- и низкомолекулярные соединения, которые опосредуют воспаление и reparацию [9]. В результате секвенирования транскриптома единичных клеток, полученных из тканей легких, было установлено, что большая часть дифференциально-экспрессированных генов, ассоциированных с ХОБЛ, принадлежит моноцитам [10]. Также было определено, что провоспалительная активация моноцитов является решающим фактором в повреждении альвеолярного эпителия.

Семейство каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP-каналов) представляет собой разновидность неспецифических катионных каналов, широко распространенных в различных тканях и органах человеческого организма, включая дыхательную, сердечнососудистую и иммунную системы [11]. Они могут активироваться в ответ на действие аэраполлютантов, сигаретного дыма на моделях заболеваний дыхательных путей [12]. Ранее нами были изучены особенности экспрессии каналов TRPV1, TRPV4, TRPM8 и TRPA1 на лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и здоровых лиц, и установлено, что клетки пациентов с ХОБЛ характеризуются повышенной экспрессией каналов TRPV1 и TRPA1 [13].

Целью настоящей работы было изучение особенностей экспрессии каналов TRPV1 и TRPV4 на субпопуляциях моноцитов периферической крови больных ХОБЛ.

#### 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 от 01.04.2016 Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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».

Были обследованы 47 больных ХОБЛ вне обострения и 25 лиц контрольной группы, включая 12 курильщиков, не имевших бронхиальной обструкции, и 13 условно здоровых не куривших лиц. Критериями включения в основную группу были подтвержденный диагноз ХОБЛ, индекс курения не менее 10 пачка-лет, возраст от 40 до 80 лет. Критериями исключения было

наличие эндокринных, онкологических, инфекционных заболеваний, а также прочих респираторных заболеваний, кроме ХОБЛ и хронического необструктивного бронхита (у курильщиков). В группе с ХОБЛ 85% были мужчинами и всего 15% – женщинами. Все лица контрольной группы были мужского пола. Возраст лиц в группе с ХОБЛ составлял  $63,0 \pm 1,42$  лет и  $51,0 \pm 2,00$  лет в контрольной, индекс курения –  $35,1 \pm 2,51$  и  $18,7 \pm 4,39$  пачка-лет, соответственно. Больные ХОБЛ в большинстве случаев имели среднюю (52,2%) и тяжелую (32,6%) степень заболевания.

Периферическую венозную кровь отбирали в пробирку, содержащую ЭДТА, эритроциты лизировали 15 мин. с буфером BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США) и однократно отмывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) для получения суспензии лейкоцитов. К полученным клеткам добавляли растворы параформальдегида и сапонина в конечных концентрациях 3 и 0,5%, соответственно, выдерживали в течение 30 мин. при  $4^{\circ}\text{C}$ , отмывали и ресусцинировали в ФСБ. К фиксированным и пермеабилизованным лейкоцитам добавляли антитела к CD45 APC-Cy7 (Elabscience, КНР), CD14 PE-Cy7 (Elabscience, КНР), CD16 PerCP-Cy5.5 (Elabscience, КНР), а также первичные поликлональные антитела к TRPV1 или TRPV4 (Alomone Labs, Израиль), либо изотипические антитела и инкубировали при  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов. После окончания инкубации клетки отмывали, ресусцинировали, добавляли вторичные антитела, коньюгированные с флуоресцентной меткой Alexa Fluor 647 (Abcam, Великобритания), и выдерживали еще 30 мин. при  $4^{\circ}\text{C}$ . После окончательной отмычки образцы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США) в программном обеспечении FACS Diva 6.0

(Becton Dickinson, США).

Субпопуляции лейкоцитов гейтировали как CD45+ клетки, затем на графике FSC-A  $\times$  FSC-H выделяли одиночные клетки. Гранулоциты определяли, как CD16++ клетки с высоким боковым светорассеянием (SSC). Меноциты и лимфоциты гейтировали на графиках прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния. Классические (CD14++CD16-), промежуточные (CD14++CD16+) и неклассические (CD14dimCD16+) моноциты анализировали на графиках PE-Cy7  $\times$  PerCP-Cy5.5 и выражали в процентах от всех моноцитов.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). 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 (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $\rho$ . В качестве критического уровня значимости ( $p$ ) принимали значение 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования было выявлено, что канал TRPV1 больше экспрессировался на моноцитах больных ХОБЛ по сравнению с лицами контрольной группы, что согласуется с ранее полученными результатами [14]. При анализе субпопуляций моноцитов было установлено увеличение экспрессии TRPV1 на неклассических моноцитах больных ХОБЛ, и некоторое снижение на моноцитах классического типа (табл. 1).

Таблица 1

Экспрессия канала TRPV1 на лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Показатель	Больные ХОБЛ	Группа контроля	Значимость различий
TRPV1 (гран.), %	99,0 (97,8-99,8)	99,3 (98,0-99,8)	0,71
TRPV1 (лимф.), %	99,4 (98,7-99,7)	99,2 (97,2-99,5)	0,33
TRPV1 (мон. общ.), %	99,1 (98,6-99,6)	97,7 (95,6-99,5)	0,07
TRPV1 (мон. кл.), %	99,8 (99,6-99,9)	100,0 (99,9-100,0)	0,03
TRPV1 (мон. промежут.), %	99,5 (98,8-100,0)	99,9 (99,7-100,0)	0,44
TRPV1 (мон. некл.), %	94,5 (91,5-97,2)	88,0 (71,5-95,1)	0,04

Экспрессия TRPV4 отличалась большей вариабельностью, по сравнению с TRPV1, что, вероятно, явилось причиной отсутствия ее статистически значимых различий на лейкоцитах больных ХОБЛ и лиц группы контроля (табл. 2).

Курившие лица контрольной группы не демонстрировали статистически значимых различий в экспрессии

каналов TRPV1 (табл. 3) и TRPV4 (табл. 4) на лейкоцитах периферической крови по сравнению с не курившими. Тем не менее, при сравнении с больными ХОБЛ, значимые различия в экспрессии TRPV1 на моноцитах, в том числе классических и неклассических формах, выявлялись только для здоровых не куривших лиц.

Таблица 2

**Экспрессия канала TRPV4 на лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и лиц контрольной группы**

Показатель	Больные ХОБЛ	Группа контроля	Значимость различий
TRPV4 (гран.), %	35,8 (6,9-81,2)	37,1 (8,8-79,8)	0,55
TRPV4 (лимф.), %	12,4 (5,7-22,6)	8,3 (4,5-19,6)	0,72
TRPV4 (мон. общ.), %	40,5 (13,4-79,0)	57,9 (10,3-75,9)	0,81
TRPV4 (мон. кл.), %	37,7 (22,2-81,9)	53,3 (27,8-76,5)	0,48
TRPV4 (мон. промежут.), %	45,7 (22,0-81,5)	78,5 (62,1-84,5)	0,28
TRPV4 (мон. некл.), %	43,6 (8,8-75,8)	34,1 (7,8-74,1)	0,35

Таблица 3

**Экспрессия канала TRPV1 на лейкоцитах периферической крови лиц контрольной группы**

Показатель	Курильщики	Не кутившие	Значимость различий
TRPV1 (гран.), %	99,2 (87,3-99,6)	99,4 (98,7-99,8)	0,38
TRPV1 (лимф.), %	99,5 (96,9-99,8)	98,7 (97,3-99,5)	0,45
TRPV1 (мон. общ.), %	98,9 (95,8-99,5)	97,6 (95,4-99,5)	0,57
TRPV1 (мон. кл.), %	100,0 (99,7-100,0)	99,9 (99,9-100,0)	0,85
TRPV1 (мон. промежут.), %	100,0 (97,5-100,0)	99,8 (99,7-100,0)	0,84
TRPV1 (мон. некл.), %	88,0 (71,7-95,5)	80,9 (69,6-91,6)	0,53

Таблица 4

**Экспрессия канала TRPV4 на лейкоцитах периферической крови лиц контрольной группы**

Показатель	Курильщики	Не кутившие	Значимость различий
TRPV4 (гран.), %	54,3 (6,2-80,6)	27,6 (19,1-73,7)	0,47
TRPV4 (лимф.), %	12,0 (7,0-26,6)	6,2 (3,4-14,4)	0,65
TRPV4 (мон. общ.), %	65,9 (30,8-84,5)	16,2 (3,7-65,9)	0,65
TRPV4 (мон. кл.), %	54,9 (27,8-81,1)	43,6 (12,2-76,5)	0,95
TRPV4 (мон. промежут.), %	78,5 (62,1-82,6)	80,9 (17,7-87,2)	0,83
TRPV4 (мон. некл.), %	65,5 (2,5-87,2)	17,5 (7,8-34,1)	0,63

Уровни TRPV1 и TRPV4 коррелировали между собой только на неклассических моноцитах ( $\rho=0,43$ ,  $p=0,03$ ). В то же время у лиц контрольной группы отмечалась обратная корреляция экспрессии TRPV1 на неклассических и промежуточных моноцитах ( $\rho=-0,55$ ,  $p=0,05$ ), а для TRPV4 сохранялись только корреляции между классическими и промежуточными субпопуляциями ( $\rho=0,89$ ,  $p<0,001$ ), и, в меньшей мере, между классическими и неклассическими ( $\rho=0,53$ ,  $p=0,06$ ).

На текущем этапе исследования увеличенная экспрессия TRPV1 на моноцитах больных ХОБЛ была подтверждена, и, кроме этого, обнаружена более высокая экспрессия канала на неклассических клетках. На сегодняшний день какие-либо данные о роли TRPV1

на неклассических моноцитах в мировой литературе отсутствуют, а исследования функциональной активности канала на общем пуле моноцитов единичны. Kunde D.A. et al. установили, что инкубация моноцитов клеточной линии THP-1 с капсаицином в течение 90 минут дозависимо увеличивала дальнейший ответ клеток на экспозицию с липополисахаридами в концентрации 5 мкг/мл в течение 24 часов. При этом моноциты секретировали существенно больше интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α. При использовании фитогемагглютининов вместо липополисахаридов в качестве стимулятора отмечали обратный результат – капсаицин снижал продукцию цитокинов, однако полной уверенности, что данный эффект был

TRPV1-опосредованным у авторов нет [14]. Интересно, что, по некоторым данным, липополисахариды способны напрямую активировать каналы TRPV1 и TRPA1 [15].

Мы провели поиск взаимосвязи между показателями экспрессии TRPV1 и TRPV4 с полученными ранее данными [16] об экспрессии CD116, CD115 и их соотношении (CD116/CD115) на субпопуляциях клеток тех же самых больных ХОБЛ. При оценке корреляции TRPV1 с экспрессией (на неклассических моноцитах) CD115, выраженной в %, она составила  $\rho=-0,31$ ,  $p=0,07$ , – в нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI) –  $\rho=-0,32$ ,  $p=0,06$ . Корреляции для канала TRPV4 с экспрессией CD115 (и в % и в nMFI) составили  $\rho=-0,31$ ,  $p=0,08$ . Повышенное соотношение CD116/CD115, показывающее увеличение потенциала провоспалительной дифференцировки клеток, на неклассических моноцитах также ассоциировалось с ростом экспрессии каналов TRPV1 на данных клетках ( $\rho=0,35$ ,  $p=0,04$  и  $\rho=0,32$ ,  $p<0,001$  для соотношения показателей, выраженных, соответственно, в % и nMFI). Таким образом, сравнивая экспрессию TRPV1 и TRPV4 с уровнем CD116/CD115 на неклассических моноцитах, мы обнаружили прямую корреляцию данных показателей. Следовательно, можно предположить, что апрегуляция изученных рецепторов была ассоциирована с изменением нормального фенотипа клеток в сторону провоспалительного.

## Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследо-

вания было установлено, что больные ХОБЛ, по сравнению с контрольной группой, характеризуются более высокой экспрессией TRPV1 на неклассических моноцитах периферической крови. Гиперэкспрессия TRPV1 в этом случае может служить фактором предрасположенности к развитию воспаления у больных ХОБЛ.

Также нам удалось установить, что увеличение числа рецепторов TRPV1 было ассоциировано с увеличением экспрессии CD116 и соотношения CD116/CD115 на данных клетках, то есть с формированием провоспалительного фенотипа. Тем не менее, прямые доказательства причинной роли каналов TRPV1 или TRPV4 в снижении экспрессии CD115 с нарастанием соотношения CD116/CD115 на неклассических моноцитах пока что отсутствуют, планируется получить их в ходе дальнейшей работы.

## 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 выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2022-0005)

## Funding Sources

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2022-0005)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2024). URL: <http://www.goldcopd.org>
2. Iheanacho I., Zhang S., King D., Rizzo M., Ismaila A.S. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review // Int. J. Chron. Obstruc. Pulmon. Dis. 2020. Vol.15. P.439–460. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234942>
3. Wachami A.L., Guennouni N., Iderdar Y. Boumendil K., Arraji M., Mourajid Y., Bouchachi F.Z., Barkaoui M., Louerdi M.L., Hilali A., Chahboune M. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. 2024. Vol.24, Iss.1. Article number:297. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17686-9>
4. Patel N. An update on COPD prevention, diagnosis, and management: the 2024 GOLD report // Nurse Pract. 2024. Vol.49, Iss. 6. P.29–36. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000000000000180>
5. Guilliams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes // Immunity. 2018. Vol.49, Iss.4. P.595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>
6. Ziegler-Heitbrock L. Blood monocytes and their subsets: established features and open questions // Front. Immunol. 2015. Vol.6. Article number:423. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00423>
7. Barnes P.J. Similarities and differences in inflammatory mechanisms of asthma and COPD // Breathe. 2011. Vol.7, Iss.3. P.229–238. <https://doi.org/10.1183/20734735.026410>
8. Sangani R.G., Deepak V., Anwar J., Patel Z., Ghio A.J. Cigarette smoking, and blood monocyte count correlate with chronic lung injuries and mortality // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2023. Vol.18. P.431–446. <https://doi.org/10.2147/COPD.S397667>
9. Cornwell W.D., Kim V., Fan X., Vega M.E., Ramsey F.V., Criner G.J., Rogers T.J. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease // BMC Pulm. Med. 2018. Vol.18, Iss.1. Article number:101. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0664-y>

10. Huang Q., Wang Y., Zhang L., Qian W., Shen S., Wang J., Wu S., Xu W., Chen B., Lin M., Wu J. Single-cell transcriptomics highlights immunological dysregulations of monocytes in the pathobiology of COPD // *Respir. Res.* 2022. Vol.23, Iss.1. Article number:367. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02293-2>
11. Wu J., Li Z., Deng Y., Lu X., Luo C., Mu X., Zhang T., Liu Q., Tang S., Li J., An Q., Fan D., Xiang Y., Wu X., Hu Y., Du Q., Xu J., Xie R. Function of TRP channels in monocytes/macrophages // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1187890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1187890>
12. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171, Iss.10. P.2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
13. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Особенности экспрессии TRP каналов и цитокиновый профиль мокроты у больных хронической обструктивной болезнью легких с прогрессирующей бронхиальной обструкцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.24–32. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-24-32>
14. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 $\beta$  release in human THP-1 monocytes // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018. Vol.360. P.9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>
15. Boonen B., Alpizar Y.A., Sanchez A., López-Requena A., Voets T., Talavera K. Differential effects of lipopolysaccharide on mouse sensory TRP channels // *Cell Calcium.* 2018. Vol.73. P.72–81. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.04.004>
16. Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Афанасьева Е.Ю. Особенности экспрессии рецепторов к гранулоцитарно-макрофагальному и макрофагальному колониестимулирующим факторам на субпопуляциях моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.38–47. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-38-47>

## REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2024). Available at: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
2. Iheanacho I., Zhang S., King D., Rizzo M., Ismaila A.S. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review. *Int. J. Chron. Obstruc. Pulmon. Dis.* 2020; 15:439–460. <https://doi.org/10.2147/COPD.S234942>
3. Wachami A.L., Guennouni N., Iderdar Y. Boumendil K., Arraji M., Mourajid Y., Bouchachi F.Z., Barkaoui M., Louerdi M.L., Hilali A., Chahboune M. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2024; 24(1):297. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17686-9>
4. Patel N. An update on COPD prevention, diagnosis, and management: the 2024 GOLD report. *Nurse Pract.* 2024; 49(6): 29–36. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000000000000180>
5. Guilliams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity* 2018; 49(4):595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>
6. Ziegler-Heitbrock L. Blood monocytes and their subsets: established features and open questions. *Front. Immunol.* 2015; 6:423. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00423>
7. Barnes P.J. Similarities and differences in inflammatory mechanisms of asthma and COPD. *Breathe* 2011; 7:229–238. <https://doi.org/10.1183/20734735.026410>
8. Sangani R.G., Deepak V., Anwar J., Patel Z., Ghio A.J. Cigarette smoking, and blood monocyte count correlate with chronic lung injuries and mortality. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18:431–446. <https://doi.org/10.2147/COPD.S397667>
9. Cornwell W.D., Kim V., Vega M.E., Ramsey F.V., Criner G.J., Rogers T.J. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0664-y>
10. Huang Q., Wang Y., Zhang L., Qian W., Shen S., Wang J., Wu S., Xu W., Chen B., Lin M., Wu J. Single-cell transcriptomics highlights immunological dysregulations of monocytes in the pathobiology of COPD. *Respir. Res.* 2022; 23(1):367. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02293-2>
11. Wu J., Li Z., Deng Y., Lu X., Luo C., Mu X., Zhang T., Liu Q., Tang S., Li J., An Q., Fan D., Xiang Y., Wu X., Hu Y., Du Q., Xu J., Xie R. Function of TRP channels in monocytes/macrophages. *Front. Immunol.* 2023; 14:1187890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1187890>
12. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10):2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
13. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. [Пeculiarities of TRP channels expression and cytokine profile of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease and progressive

bronchial obstruction]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 38(4):125–132 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>

14. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 $\beta$  release in human THP-1 monocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 360:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>

15. Boonen B., Alpizar Y.A., Sanchez A., López-Requena A., Voets T., Talavera K. Differential effects of lipopolysaccharide on mouse sensory TRP channels. *Cell Calcium* 2018; 73:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.04.004>

16. Gassan D.A., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gorchakova Y.G., Afanas'eva E.Yu. [Peculiarities of granulocyte-macrophage and macrophage colony-stimulating factors receptors expression in subpopulations of peripheral blood monocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:38–47 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-38-47>

---

**Информация об авторах:**

**Дина Анатольевна Гассан**, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, 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 молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

**Ивана Юрьевна Сугайло**, канд. мед. наук, 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

**Олеся Олеговна Котова**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

**Мальцева Татьяна Анатольевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: malta-82@mail.ru

**Виктор Павлович Колосов**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov@amur.ru

**Author information:**

**Dina A. Gassan**, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, 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

**Ivana Yu. Sugaylo**, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: Ivanka\_888@mail.ru

**Olesya O. Kotova**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

**Tatiana A. Maltseva**, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: malta-82@mail.ru

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

---

Поступила 30.09.2024

Принята к печати 30.10.2024

Received September 30, 2024

Accepted October 30, 2024

---

УДК 579.262[(612.112.95+612.017.11)616-002.18]:616.24-008.811.6-036.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-87-94

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МАКРОФАГАЛЬНОГО И ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОННЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) и макрофагальный (М-КСФ) колониестимулирующие факторы вырабатываются различными клетками и регулируют пролиферацию и дифференцировку моноцитов и макрофагов. Концентрации данных веществ могут значительно варьировать при многих заболеваниях, в том числе при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Цель.** Провести анализ концентраций ГМ-КСФ и М-КСФ в плазме крови больных ХОБЛ и лиц без бронхиальной обструкции и определить закономерности изменения данных факторов при ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование было включено 53 куриящих больных ХОБЛ и 24 человека без бронхиальной обструкции, из них 46% курильщиков. Показатели вентиляционной функции легких измеряли с помощью спирометрии. Концентрации ГМ-КСФ и М-КСФ определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Цитокины (интерлейкин (IL)-4, IL-2, IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , хемокиновый лиганд С-С мотива (CCL) 2, С-Х-С-хемокин (CXCL)-10, IL-17A, IL-6, IL-10, интерферон (IFN)- $\gamma$ , IL-12p70, IL-8) определяли методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа. **Результаты.** Уровень М-КСФ был значимо снижен у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля (0,99 (0,39-2,10) пг/мл против 2,18 (0,55-3,43) пг/мл,  $p=0,04$ ). Медианное значение ГМ-КСФ, напротив, было выше при ХОБЛ, хотя различия с контрольной группой были незначимы (0,57 (0,0-2,49) пг/мл против 0,28 (0,0-1,81) пг/мл,  $p=0,73$ ). Соотношение ГМ-КСФ/М-КСФ составляло 0,17 (0,0-2,30) у больных ХОБЛ и 0,15 (0,0-0,80) у лиц без бронхиальной обструкции ( $p=0,85$ ). Концентрации М-КСФ и ГМ-КСФ не коррелировали между собой, а также не были связаны с возрастом, индексом курения и показателями вентиляционной функции легких. Выявлены прямые корреляции между уровнем ГМ-КСФ и процентным содержанием циркулирующих классических моноцитов у больных ХОБЛ ( $p=0,38$ ,  $p=0,008$ ). **Заключение.** Учитывая важную роль М-КСФ в дифференцировке противовоспалительных M2 макрофагов, снижение уровня данного фактора может быть ассоциировано с провоспалительной поляризацией клеток при ХОБЛ.

*Ключевые слова:* ГМ-КСФ, М-КСФ, моноциты, макрофаги, ХОБЛ.

## POSSIBLE ROLE OF M-CSF AND GM-CSF IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

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

**SUMMARY. Introduction.** Granulocyte-macrophage (GM-CSF) and macrophage (M-CSF) colony-stimulating factors are produced by various cells and regulate the proliferation and differentiation of monocytes and macrophages. Concentrations of these substances may vary significantly in many diseases including chronic obstructive pulmonary disease

### Контактная информация

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатории 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.), 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., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Синюк А.А. Оценка влияния макрофагального и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов на развитие хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.87–94. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-87-94

### For citation:

Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Sinyuk A.A. Possible role of M-CSF and GM-CSF in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dыхaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):87–94 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-87-94

(COPD). **Aim.** To analyze the concentrations of GM-CSF and M-CSF in the blood plasma of COPD patients and individuals without bronchial obstruction and to determine the patterns of change in these factors in COPD. **Materials and methods.** The study included 53 smokers with COPD and 24 subjects without bronchial obstruction of which 46% were smokers. Parameters of lung function were measured by spirometry. The concentrations of GM-CSF and M-CSF were determined in the blood plasma using enzyme-linked immunosorbent assay. Cytokines (interleukin (IL)-4, IL-2, IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , chemokine C-C motif ligand (CCL) 2, C-X-C chemokine (CXCL)-10, IL-17A, IL-6, IL-10, interferon (IFN)- $\gamma$ , IL-12p70, IL-8) were determined by multiplex immunofluorescence analysis. **Results.** The level of M-CSF was significantly reduced in patients with COPD compared to the control group (0.99 (0.39-2.10) pg/ml vs. 2.18 (0.55-3.43) pg/ml, p= 0.04). The median value of GM-CSF, on the contrary, was higher in COPD, although the differences with the control group were not significant (0.57 (0.0-2.49) pg/ml vs. 0.28 (0.0-1.81) pg/ml, p=0.73). The GM-CSF/M-CSF ratio was 0.17 (0.0-2.30) in patients with COPD and 0.15 (0.0-0.80) in those without bronchial obstruction (p=0.85). Concentrations of M-CSF and GM-CSF did not correlate with each other, and were also not associated with age, smoking index, and lung function parameters. Direct correlations were revealed between GM-CSF and percentage of circulating classical monocytes in COPD ( $\rho$ =0.38, p=0.008). **Conclusion.** Considering the important role of M-CSF in the differentiation of anti-inflammatory M2 macrophages, a decrease in the level of this factor may be associated with pro-inflammatory cell polarization in COPD.

*Key words:* GM-CSF, M-CSF, monocytes, macrophages, COPD.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это неуклонно прогрессирующее заболевание, влекущее за собой сердечно-сосудистую патологию, дыхательную недостаточность, а также рак легких [1]. Ожидается, что к 2025 году число случаев ХОБЛ во всем мире возрастет до 600 млн человек [2]. Данное заболевание характеризуется постоянными респираторными симптомами – одышкой при незначительной нагрузке, кашлем с выделением мокроты, ограничением воздушного потока из-за воспаления, ремоделирования бронхов и разрушением альвеол. ХОБЛ развивается как вследствие генетической предрасположенности, так и при участии внешних факторов, среди которых активное или пассивное курение [3]. Вдыхаемые аэрополлютанты вызывают окислительный процесс в легких, привлекающий макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты. При длительном систематическом воздействии сигаретного дыма запускается хроническое воспаление, которое спустя годы приобретает системный характер [4], в кровоток выбрасываются провоспалительные цитокины, такие как интерферон (IFN)- $\gamma$ , интерлейкин (IL)-4, фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), которые поддерживают воспалительную реакцию и способствуют прогрессированию заболевания [5].

Макрофаги тесно связаны с развитием ХОБЛ, поскольку являются источниками факторов хемотаксиса, привлекающих другие воспалительные клетки, что может усугубить повреждение тканей [6]. Выделяют классические провоспалительные (M1) и неклассические противовоспалительные (M2) макрофаги, однако у больных ХОБЛ по мере увеличения тяжести заболевания находят уникальные формы этих клеток, которые плохо поляризованы и характеризуются сниженной фагоцитарной активностью. В целом, для данной категории пациентов свойственно повышение числа M1 макрофагов и, соответственно, уменьшение количества M2 субпопуляции [7]. Интересно, что при отказе от ку-

рения у больных ХОБЛ происходит возрастание M2 макрофагов [8], что лишний раз доказывает важную роль курения в поляризации данных клеток. Макрофаги, происходящие из моноцитов циркулирующей крови, имеют отчетливые эпигенетические отпечатки своих предшественников [9], поэтому изучение моноцитов может пролить свет на дефектный фагоцитоз, аберрантную поляризацию и провоспалительную активность макрофагов у больных ХОБЛ.

Доказано, что предшественники моноцитов под действием ГМ-КСФ превращаются в классические подтипы, имеющие на своей мембране молекулы кластера дифференцировки (CD) 14 (CD14 $^{++}$ CD16 $^{-}$ ). Эти клетки секретируют провоспалительные медиаторы, главным образом IL и хемокиновый лиганд С-С мотива (CCL): IL-6, IL-8, CCL2, CCL3 и CCL5, далее мигрируют в ткани, превращаясь в макрофаги и дендритные клетки, или погибают, а часть из них «переходит» в промежуточные моноциты, у которых на мемbrane появляется новый рецептор CD16 (CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$ ) [6]. Последние выполняют функцию презентации антигенов, при этом есть данные, что промежуточные моноциты являются основными производителями противовоспалительного IL-10, однако их точная роль остается невыясненной [10]. По мере созревания промежуточные моноциты превращаются в неклассическую форму, имеющую малое количество CD14 рецепторов, но большое – CD16 (CD14 $^{\text{dim}}$ CD16 $^{+}$ ). Неклассические клетки способны продуцировать мембранный белок CD11c, благодаря чему они могут адгезироваться к эндотелию и осуществлять «патрулирование» стенок сосудов. Кроме того, они избирательно синтезируют провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CCL3) в ответ на вирусные антигены, на бактериальные антигены эта субпопуляция не реагирует [7]. Благодаря макрофагальному колониестимулирующему фактору (М-КСФ) неклассическая субпопуляция в тканях преобразуется в противовоспалительные макрофаги (M2) [5, 6], характеризующиеся экспрессией высоких уров-

ней противовоспалительных IL-10 и CCL2 [12]. ГМ-КСФ, в отличие от М-КСФ, обладает низким базальным уровнем секреции в гомеостатических условиях, однако его содержание повышается по время инфекции и при воспалении. Экспрессия ГМ-КСФ индуцируется провоспалительными IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-12, а подавляется IL-4, IFN- $\gamma$  и IL-10 [12]. ГМ-КСФ реализует широкий спектр эффекторных функций во многих клетках иммунной системы, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофины, Т- и В-клетки, что доказывает неотъемлемую роль этого цитокина в борьбе со многими патогенами. Ряд исследований, направленных на изучение ГМ-КСФ, выявил повышение этого фактора у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами [5, 7, 13], однако данных о соотношении концентраций ГМ-КСФ и М-КСФ, а также взаимосвязи обоих факторов с показателями функции внешнего дыхания и вышеупомянутыми цитокинами в доступной нам литературе не обнаружено.

Целью нашего исследования явилось проведение анализа концентраций ГМ-КСФ и М-КСФ в плазме крови больных ХОБЛ и лиц без бронхиальной обструкции и определение закономерностей изменения данных факторов при ХОБЛ.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. 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 основную группу были включены 53 куривших больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, в контрольную группу – 24 человека не имевших бронхиальной обструкции, среди которых 46% были курящими. Средний возраст обследованных в группах составил соответственно 63,7±1,28 лет и 51,5±2,03 лет, индекс курения – 36,7±2,3 и 18,7±3,4 пачка-лет. Большинство лиц в группе ХОБЛ (87%) и все лица контрольной группы были мужчинами. Больные ХОБЛ имели легкую (1,9%), среднюю (51,9%), тяжелую (32,7%) и крайне тяжелую (13,5%) степень заболевания. Критериями исключения из исследования явилось наличие бронхиальной астмы, онкологических, эндокринных заболеваний и других соматических патологий в стадии обострения.

Бронхиальную обструкцию оценивали с помощью спирометрического исследования на аппарате Easy op-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария). Оценивали величины объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>), соотношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизнен-

ной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковую объемную скорость (ПОС), максимальную объемную скорость на уровнях 25% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>), 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>), 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>), среднюю объемную скорость (СОС<sub>25-75</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ).

Периферическую венозную кровь собирали в пробирку, содержащую ЭДТА, эритроциты подвергали лизису в течение 15 минут с буфером BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США), затем однократно отмывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) для получения суспензии лейкоцитов. К полученным клеткам добавляли антитела к CD45 APC-Cy7 (Elabscience, КНР), CD14 PE-Cy7 (Elabscience, КНР), CD16 PerCP-Cy5.5 (Elabscience, КНР) и инкубировали при 4°C в течение 16 часов. После окончания инкубации клетки отмывали 2 мл ФСБ, ресусцинировали и анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), используя программное обеспечение FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США). Классические (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточные (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) и неклассические (CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>) моноциты определяли на графиках PE-Cy7 × PerCP-Cy5.5 и выражали в процентах от общей популяции моноцитов. Полученную плазму замораживали и хранили при -80°C для последующего анализа. Концентрации ГМ-КСФ и М-КСФ определяли в плазме с помощью твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами производства Cloud-Clone (КНР). Полученные концентрации выражали в пг/мл. Концентрации цитокинов IL-4, IL-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CCL2, С-Х-С-хемокин (CXCL)-10, IL-17A, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-12p70, IL-8 в плазме крови измеряли в пг/мл с помощью мультиплексного анализа коммерческими наборами LEGENDplex (BioLegend, США) согласно протоколам производителя, на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в формате M±m – среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего (для нормально распределенных переменных), Me (Q1-Q3) – медиана и межквартильный интервал (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия Стьюдента (для нормально распределенных переменных) или критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ρ. В качестве критического уровня значимости различий (ρ) принимали значение 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Уровень М-КСФ в плазме крови был значимо снижен у больных ХОБЛ по сравнению с группой конт-

роля. Медианное значение ГМ-КСФ, напротив, было выше при ХОБЛ, хотя различия с контрольной группой были незначимы (табл. 1). Для того чтобы определить относительное преобладание ГМ-КСФ над М-КСФ нами было подсчитано соотношение ГМ-КСФ/М-КСФ.

Медианные значения данного параметра статистически не отличались в изучаемых группах, однако верхнеквартильные показатели ГМ-КСФ/М-КСФ в основной группе были выше по сравнению с контрольной.

Таблица 1

**Взаимосвязи ГМ-КСФ и М-КСФ в исследуемых группах**

Показатель	Больные ХОБЛ	Группа контроля	Значимость различий
М-КСФ, пг/мл	0,99 (0,39-2,10)	2,19 (0,55-3,43)	0,04
ГМ-КСФ, пг/мл	0,57 (0,0-2,49)	0,28 (0,0-1,81)	0,73
ГМ-КСФ/М-КСФ	0,17 (0,0-2,30)	0,15 (0,0-0,80)	0,85

Концентрации ГМ-КСФ и М-КСФ у больных ХОБЛ не коррелировали между собой, а также не были свя-

заны с возрастом, индексом курения, показателями вентиляционной функции легких (табл. 2).

Таблица 2

**Взаимосвязи ГМ-КСФ, М-КСФ с клинико-функциональными показателями у больных ХОБЛ**

Показатель	ГМ-КСФ, пг/мл	М-КСФ, пг/мл	ГМ-КСФ/М-КСФ
Возраст, лет	$\rho=-0,09$ ( $p=0,5$ )	$\rho=-0,17$ ( $p=0,2$ )	$\rho=-0,11$ ( $p=0,5$ )
Индекс курения, пачка-лет	$\rho=-0,07$ ( $p=0,6$ )	$\rho=-0,01$ ( $p=0,9$ )	$\rho=-0,07$ ( $p=0,6$ )
ЖЕЛ, % от должного	$\rho=0,06$ ( $p=0,7$ )	$\rho=0,07$ ( $p=0,6$ )	$\rho=0,13$ ( $p=0,4$ )
ФЖЕЛ, % от должного	$\rho=0,03$ ( $p=0,8$ )	$\rho=0,09$ ( $p=0,5$ )	$\rho=0,13$ ( $p=0,4$ )
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	$\rho=0,02$ ( $p=0,8$ )	$\rho=0,05$ ( $p=0,7$ )	$\rho=0,12$ ( $p=0,4$ )
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	$\rho=0,11$ ( $p=0,5$ )	$\rho=-0,07$ ( $p=0,6$ )	$\rho=0,12$ ( $p=0,5$ )
ПОС, % от должного	$\rho=0,14$ ( $p=0,3$ )	$\rho=-0,07$ ( $p=0,6$ )	$\rho=0,29$ ( $p=0,1$ )
МОС <sub>75</sub> , % от должного	$\rho=0,14$ ( $p=0,3$ )	$\rho=0,06$ ( $p=0,6$ )	$\rho=0,24$ ( $p=0,1$ )
МОС <sub>50</sub> , % от должного	$\rho=0,06$ ( $p=0,6$ )	$\rho=0,05$ ( $p=0,7$ )	$\rho=0,17$ ( $p=0,3$ )
МОС <sub>25</sub> , % от должного	$\rho=0,06$ ( $p=0,5$ )	$\rho=-0,06$ ( $p=0,6$ )	$\rho=0,26$ ( $p=0,1$ )
МОС <sub>25-75</sub> , % от должного	$\rho=0,0002$ ( $p=0,9$ )	$\rho=0,07$ ( $p=0,6$ )	$\rho=0,10$ ( $p=0,5$ )

Были выявлены прямые корреляции между уровнем ГМ-КСФ и содержанием классических моноцитов, в то время как с промежуточными подтипами данный фактор находился в отрицательной корреляции ( $p=0,01$ ). Соотношение ГМ-КСФ к М-КСФ также по-

казывало аналогичные корреляции у больных ХОБЛ, а корреляции между концентрацией М-КСФ и количеством моноцитов были статистически незначимыми (табл. 3). В группе контроля корреляционных связей не было выявлено.

Таблица 3

**Взаимосвязи ГМ-КСФ, М-КСФ с субпопуляциями моноцитов у больных ХОБЛ**

Показатель	Классические моноциты, %	Промежуточные моноциты, %	Неклассические моноциты, %
ГМ-КСФ, пг/мл	$\rho=0,38$ ( $p=0,008$ )	$\rho=-0,34$ ( $p=0,01$ )	$\rho=-0,19$ ( $p=0,17$ )
М-КСФ, пг/мл	$\rho=-0,05$ ( $p=0,73$ )	$\rho=-0,06$ ( $p=0,70$ )	$\rho=0,18$ ( $p=0,22$ )
ГМ-КСФ/М-КСФ	$\rho=0,41$ ( $p=0,01$ )	$\rho=-0,39$ ( $p=0,01$ )	$\rho=-0,20$ ( $p=0,22$ )

Также нам не удалось выявить корреляций между уровнем ГМ-КСФ, М-КСФ и концентрациями анали-

зируемых цитокинов в плазме крови больных ХОБЛ (табл. 4).

Таблица 4

Взаимосвязи ГМ-КСФ, М-КСФ с цитокинами плазмы крови у больных ХОБЛ

Цитокины	ГМ-КСФ, пг/мл	М-КСФ, пг/мл	ГМ-КСФ/М-КСФ
IL-4, пг/мл	$\rho=0,10$ ( $p=0,4$ )	$\rho=0,07$ ( $p=0,6$ )	$\rho=0,03$ ( $p=0,8$ )
IL-2, пг/мл	$\rho=-0,10$ ( $p=0,9$ )	$\rho=0,05$ ( $p=0,6$ )	$\rho=-0,04$ ( $p=0,7$ )
CXCL-10, пг/мл	$\rho=-0,01$ ( $p=0,9$ )	$\rho=0,11$ ( $p=0,1$ )	$\rho=-0,21$ ( $p=0,5$ )
IL-1 $\beta$ , пг/мл	$\rho=0,09$ ( $p=0,5$ )	$\rho=0,15$ ( $p=0,3$ )	$\rho=0,15$ ( $p=0,3$ )
TNF- $\alpha$ , пг/мл	$\rho=-0,15$ ( $p=0,9$ )	$\rho=-0,12$ ( $p=0,4$ )	$\rho=0,01$ ( $p=0,9$ )
CCL2, пг/мл	$\rho=-0,01$ ( $p=0,9$ )	$\rho=-0,11$ ( $p=0,4$ )	$\rho=-0,04$ ( $p=0,7$ )
IL-17A, пг/мл	$\rho=-0,03$ ( $p=0,8$ )	$\rho=0,07$ ( $p=0,7$ )	$\rho=-0,06$ ( $p=0,6$ )
IL-6, пг/мл	$\rho=0,03$ ( $p=0,8$ )	$\rho=-0,15$ ( $p=0,2$ )	$\rho=0,15$ ( $p=0,3$ )
IL-10, пг/мл	$\rho=0,12$ ( $p=0,8$ )	$\rho=0,09$ ( $p=0,5$ )	$\rho=-0,02$ ( $p=0,8$ )
IFN- $\gamma$ , пг/мл	$\rho=-0,01$ ( $p=0,9$ )	$\rho=0,13$ ( $p=0,3$ )	$\rho=-0,01$ ( $p=0,9$ )
IL-12p70, пг/мл	$\rho=0,003$ ( $p=0,9$ )	$\rho=-0,05$ ( $p=0,8$ )	$\rho=0,03$ ( $p=0,7$ )
IL-8, пг/мл	$\rho=0,05$ ( $p=0,7$ )	$\rho=0,12$ ( $p=0,5$ )	$\rho=0,08$ ( $p=0,4$ )
TGF- $\beta$ 1, пг/мл	$\rho=-0,01$ ( $p=0,9$ )	$\rho=-0,03$ ( $p=0,3$ )	$\rho=0,14$ ( $p=0,8$ )

Таким образом, с целью оценки возможной роли колонистимулирующих факторов роста на развитие ХОБЛ нами были впервые проанализированы концентрации ГМ-КСФ и М-КСФ в плазме крови. Мы выявили повышение медианного значения ГМ-КСФ, хотя различия с контрольной группой были незначимы. Наши результаты согласуются данными с A. Mitra et al., изучавшими концентрацию сывороточного ГМ-КСФ у больных ХОБЛ и выявившими статистически значимое повышение данного фактора в основной группе по сравнению с группой контроля (курящие без бронхиальной обструкции) [5]. Необходимо отметить, что в мировой научной литературе встречаются исследования уровня ГМ-КСФ при ХОБЛ, также предлагается использовать его в качестве терапевтической мишени при данном заболевании [11]. На этом фоне, М-КСФ уделяется значительно меньше внимания и исследований, посвященных его вкладу в патогенез ХОБЛ, в доступной нам литературе не обнаружено. Выявлено, что у больных ХОБЛ отмечалось снижение уровня М-КСФ, регулирующего дифференцировку противовоспалительных макрофагов, что согласуется с представлениями о провоспалительной поляризации данных клеток при ХОБЛ.

Установленную корреляционную связь уровня ГМ-КСФ и содержания классических моноцитов у больных ХОБЛ можно объяснить избирательным влиянием фактора на пролиферацию данных клеток, обусловленную большей экспрессией рецепторов к ГМ-КСФ (CD116), по сравнению с промежуточными и неклассическими формами [14]. Неклассические моноциты, напротив, несут наибольшее количество рецепторов к М-КСФ (CD115) по сравнению с другими популя-

циями. Хотя корреляций числа неклассических моноцитов с уровнем М-КСФ не было найдено, низкий уровень М-КСФ согласуется со сниженным числом циркулирующих неклассических моноцитов у больных ХОБЛ, обнаруженным в нашем недавнем исследовании [15].

Мы не нашли корреляций ГМ- и М-КСФ с функцией внешнего дыхания у больных ХОБЛ. Тем не менее, как упоминалось выше, ГМ-КСФ имел прямую корреляцию с числом классических моноцитов, которые, в свою очередь, демонстрировали взаимосвязь с вентиляционными нарушениями. В то же время промежуточные моноциты, обратно коррелировавшие с ГМ-КСФ, наоборот, были ассоциированы с лучшей проходимостью бронхов [15]. Косвенно установленное нами ранее негативное влияние ГМ-КСФ на вентиляционную функцию легких вполне согласуется с данными исследователей из Индии [5], которые выявили обратные корреляции между ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и ГМ-КСФ.

Взаимосвязей между ГМ-КСФ, М-КСФ и системным уровнем различных цитокинов не было выявлено. Однако цитокиновый профиль пациентов с ХОБЛ в период ремиссии заболевания и во время обострения значительно отличался [13], поэтому в дальнейшем целесообразно будет оценить наличие аналогичных корреляций в период обострения заболевания. Другим объяснением выявленных фактов может служить то, что концентрации воспалительных маркеров измерялись в плазме крови, где их уровень исходно был невысок. В то же время локально, например, в дыхательных путях, взаимоотношения между компонентами цитокиновой сети могут быть более яв-

ными.

На результаты проведенного исследования мог повлиять ряд факторов: это и малое число наблюдений, и обнаруженные низкие уровни ГМ-КСФ. Дальнейшие работы целесообразно проводить на выборках большего размера, а также использовать более чувствительные методы анализа для точного определения концентрации колониестимулирующих факторов. Кроме того, уровни концентраций ГМ-КСФ и М-КСФ в легких могут существенно отличаться от концентраций в плазме крови и играть более важную роль в патогенезе ХОБЛ.

### **Заключение**

Таким образом, мы установили снижение уровня М-КСФ в периферической крови у больных ХОБЛ, что характеризует хронически протекающее воспаление и способствует провоспалительной поляризации макрофагов. Несмотря на отсутствие значимых различий с группой контроля, у больных ХОБЛ концентрация ГМ-КСФ была связана с относительным увеличением популяции классических моноцитов, но снижением промежуточных форм, что может отражать разнаправленность его влияния на дифференцировку моноцитов.

Интерес для дальнейших исследований представляет изучение механизмов регуляции продукции ГМ-КСФ и М-КСФ и их взаимосвязи с фенотипами альвеолярных макрофагов при ХОБЛ. Перспективно проведение сравнительного анализа системных уровней ГМ-КСФ и М-КСФ с концентрациями соответствующих медиаторов в респираторном тракте (бронхоальвеолярном лаваже или мокроте), а также поиск взаимосвязей их уровней с гуморальными и клеточными маркерами воспаления в дыхательных путях.

### **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 выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2022-0005)*

### **Funding Sources**

*This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2022-0005)*

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Rodríguez-Roisin R., Soriano J.B. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2008. Vol.5, Iss.8. P.842–847. <https://doi.org/10.1513/pats.200807-075TH>
2. Boers E., Barrett M., Su J.G., Benjafield A.V., Sinha S., Kaye L., Zar H.J., Vuong V., Tellez D., Gondalia R., Rice M.B., Nunez C.M., Wedzicha J.A., Malhotra A. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050 // JAMA Netw. Open. 2023. Vol.6, Iss.12. Article number:e2346598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46598>
3. Pandey R., Singh M., Singhal U., Gupta K.B., Aggarwal S.K. Oxidative/nitrosative stress and the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease // J. Clin. Diagn. Res. 2013. Vol.7, Iss.3. P.580–588. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4360.2832>
4. Bailey K.L., Goraya J., Rennard S.L. The role of systemic inflammation in COPD // Respir. Med. 2012. Vol.2. P.15–30. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-673-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-673-3_2)
5. Mitra A., Vishweswaraiah S., Thimraj T.A., Maheswarappa M., Krishnarao C.S., Sundararaja Lokesh K., Biligere Siddaiah J., Ganguly K., Anand M.P. Association of elevated serum GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-4, and TNF- $\alpha$  concentration with tobacco smoke induced chronic obstructive pulmonary disease in a south Indian population // Int. J. Inflam. 2018. Vol.2018. Article number:2027856. <https://doi.org/10.1155/2018/2027856>
6. Donnelly L.E., Barnes P.J. Defective phagocytosis in airways disease // Chest. 2012. Vol.141, Iss.4. P.1055–1062. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2348>
7. Williams H., Mack C., Baraz R., Marimuthu R., Naralashetty S., Li S., Medbury H. Monocyte differentiation and heterogeneity: inter-subset and interindividual differences // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol.24, Iss.10. Article number:8757. <https://doi.org/10.3390/ijms24108757>
8. Kunz, L.I., Lapperre, T.S., Snoeck-Stroband, J.B. Budulac S.E., Timens W., van Wijngaarden S., Schrumpf J.A., Rabe K.F., Postma D.S., Sterk P.J., Hiemstra P.S. Smoking status and anti-inflammatory macrophages in bronchoalveolar lavage and induced sputum in COPD // Respir. Res. 2011. Vol.12, Iss.1. Article number:34. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-34>
9. Skrzeczyńska-Moncznik J., Bzowska M., Loseke S., Grage-Griebenow E., Zembala M., Pryjma J. Peripheral blood CD14high CD16+ monocytes are main producers of IL-10 // Scand. J. Immunol. 2008. Vol.67, Iss.2. P.152–159. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x>
10. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation // Front. Immunol. 2014. Vol.5. Article number:514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
11. Vlahos R., Bozinovski S., Hamilton J.A., Anderson G.P. Therapeutic potential of treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by neutralising granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) // Pharmacol. Ther.

2006. Vol.112, Iss.1. P.106–115. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.03.007>

12. Ushach I., Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage // *J. Leukoc. Biol.* 2016. Vol.100, Iss.3. P.481–489. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-144R>

13. Barta I., Paska C., Antus B. Sputum cytokine profiling in COPD: comparison between stable disease and exacerbation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022. Vol.17. P.1897–1908. <https://doi.org/10.2147/COPD.S364982>

14. Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Афанасьева Е.Ю. Особенности экспрессии рецепторов к гранулоцитарно-макрофагальному и макрофагальному колониестимулирующим факторам на субпопуляциях моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.38–47. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-38-47>

15. Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Характеристика субпопуляций моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-776>. URL: [https://www.sibjcem.ru/jour/issue/view/Online\\_First](https://www.sibjcem.ru/jour/issue/view/Online_First)

## REFERENCES

1. Rodríguez-Roisin R., Soriano J.B. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5(8):842–847. <https://doi.org/10.1513/pats.200807-075TH>
2. Boers E., Barrett M., Su J.G., Benjafield A.V., Sinha S., Kaye L., Zar H.J., Vuong V., Tellez D., Gondalia R., Rice M.B., Nunez C.M., Wedzicha J.A., Malhotra A. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050. *JAMA Netw. Open.* 2023; 6(12):e2346598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46598>
3. Pandey R., Singh M., Singhal U., Gupta K.B., Aggarwal S.K. Oxidative/nitrosative stress and the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7(3):580–588. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4360.2832>
4. Bailey K. L., Goraya J., Rennard S. L. The role of systemic inflammation in COPD. *Respir. Med.* 2012; 2:15–30. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-673-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-673-3_2)
5. Mitra A., Vishweswaraiah S., Thimraj T.A., Maheswarappa M., Krishnarao C.S., Sundararaja Lokesh K., Biligere Siddaiah J., Ganguly K., Anand M.P. Association of elevated serum GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-4, and TNF- $\alpha$  concentration with tobacco smoke induced chronic obstructive pulmonary disease in a south Indian population. *Int. J. Inflam.* 2018; 2018:2027856. <https://doi.org/10.1155/2018/2027856>
6. Donnelly L.E., Barnes P.J. Defective phagocytosis in airways disease. *Chest* 2012; 141(4):1055–1062. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2348>
7. Williams H., Mack C., Baraz R., Marimuthu R., Naralashetty S., Li S., Medbury H. Monocyte differentiation and heterogeneity: inter-subset and interindividual differences. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(10):8757. <https://doi.org/10.3390/ijms24108757>
8. Kunz, L.I., Lapperre, T.S., Snoeck-Stroband, J.B. Budulac S.E., Timens W., van Wijngaarden S., Schrumpf J.A., Rabe K.F., Postma D.S., Sterk P.J., Hiemstra P.S. Smoking status and anti-inflammatory macrophages in bronchoalveolar lavage and induced sputum in COPD. *Respir. Res.* 2011; 12(1): 34. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-34>
9. Skrzeczyńska-Moncznik J., Bzowska M., Loseke S., Grage-Griebenow E., Zembala M., Pryjma J. Peripheral blood CD14high CD16+ monocytes are main producers of IL-10. *Scand. J. Immunol.* 2008; 67(2):152–159. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x>
10. Italiani P., Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation *Front. Immunol.* 2014; 5:514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
11. Vlahos R., Bozinovski S., Hamilton J.A., Anderson G.P. Therapeutic potential of treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by neutralising granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF). *Pharmacol. Ther.* 2006; 112(1):106–115. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.03.007>
12. Ushach I., Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100(3):481–489. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-144R>
13. Barta I., Paska C., Antus B. Sputum cytokine profiling in COPD: Comparison between stable disease and exacerbation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17:1897–1908. <https://doi.org/10.2147/COPD.S364982>
14. Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Афанасьева Е.Ю. [Пeculiarities of granulocyte-macrophage and macrophage colony-stimulating factors receptors expression in subpopulations of peripheral blood monocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):38–47 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-38-47>

15. Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G., Sheludko E.G. Characteristics of monocyte subpopulations in peripheral blood of the patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2024 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-776>. Available at: [https://www.sibjcem.ru/jour/issue/view/Online\\_First](https://www.sibjcem.ru/jour/issue/view/Online_First)

---

**Информация об авторах:**

**Ивана Юрьевна Сугайло**, канд. мед. наук, 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

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

**Дина Анатольевна Гассан**, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

**Олеся Олеговна Котова**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

**Елизавета Григорьевна Шелудько**, 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

**Анастасия Андреевна Синюк**, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: amur.asua@gmail.com

---

Поступила 30.09.2024  
Принята к печати 30.10.2024

**Author information:**

**Ivana Yu. Sugaylo**, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka\_888@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

**Dina A. Gassan**, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

**Olesya O. Kotova**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy\_voxy\_on@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

**Anastasia A. Sinyuk**, 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

---

Received September 30, 2024  
Accepted October 30, 2024

УДК 616.248:614.715:615.099-056

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-95-103

## ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА И ГЕНТОКСИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТВЕРДЫХ ВЗВЕШЕННЫХ ЧАСТИЦ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Е.В.Кондратьева, Т.И.Виткина

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Параметры, характеризующие интенсивность процессов пероксидации и генотоксичности у лиц с бронхиальной астмой (БА), в том числе при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, могут являться индикаторами течения заболевания, поэтому существует необходимость детализации этих показателей у больных БА разных степеней тяжести и уровней контроля. **Цель.** Установление особенностей нарушений окислительного гомеостаза и повреждения геномного аппарата у лиц с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести при воздействии твердых взвешенных частиц (ТВЧ) атмосферного воздуха *in vitro*. **Материалы и методы.** В исследование *in vitro* включено 244 больных БА, 60 условно здоровых лиц. В качестве нагрузки использовали модельные взвеси (МВ) веществ, имитирующие многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха. Исследовали общую антиоксидантную активность (АОА), уровни малонового диальдегида (MDA), 8-гидроксидеоксикуанозина (8-OHdG), тиоредоксина-1 (Trx-1), общего и окисленного глутатиона (GSH, GSSG). Рассчитывали соотношения MDA/AOA, GSH/GSSG. Результаты действия ТВЧ представлены в виде индексов, отражающих параметры показателей под воздействием МВ и без него. **Результаты.** При БА средней степени тяжести регистрировались более выраженные изменения показателей окислительного гомеостаза при воздействии ТВЧ по сравнению с БА легкой степени тяжести. При контролируемой БА максимальные отличия в индексах между группами с легкой и средней степенями тяжести наблюдались в величинах уровней GSSG (в 1,6 раза) и Trx-1 (в 1,3 раза). При частично контролируемой БА наибольшие изменения были выявлены в показателях MDA/AOA (в 2,7 раза) и 8-OHdG (в 1,6 раза). **Заключение.** По мере утяжелении БА происходит возрастание оксидативного повреждения биоорганических молекул, запуск повреждения генома, что вызывает активацию работы тиоредокснового звена антиоксидантной системы, обеспечивающего процессы восстановления поврежденной ДНК. Под воздействием ТВЧ при утяжелении БА происходят более выраженные нарушения окислительного гомеостаза и возрастание генотоксичности несмотря на стимуляцию reparативных процессов. Существенное повышение уровней 8-OHdG и Trx-1 при возрастании степени тяжести БА и воздействии ТВЧ может свидетельствовать о перспективности использования данных маркеров для оценки прогрессирования заболевания в условиях техногенной среды.

**Ключевые слова:** твердые взвешенные частицы, бронхиальная астма, генотоксичность, окислительный гомеостаз.

## INDICATORS OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS AND GENOTOXICITY IN PATIENTS WITH ASTHMA UNDER EXPOSURE TO SOLID SUSPENDED ATMOSPHERIC PARTICULATE MATTER

### Контактная информация

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

### Для цитирования:

Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Показатели окислительного гомеостаза и генотоксичности у больных бронхиальной астмой при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.95–103. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-95-103

### For citation:

Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. Indicators of oxidative homeostasis and genotoxicity in patients with asthma under exposure to solid suspended atmospheric particulate matter. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniā = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):95–103 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-95-103

E.V.Kondratyeva, T.I.Vitkina

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

**SUMMARY.** Introduction. Parameters that characterize the intensity of peroxidation processes and genotoxicity in individuals with asthma, including under the influence of unfavourable environmental factors, can serve as indicators of the disease course. Therefore, there is a need to detail these parameters in asthma patients of different severity and control levels. Aim. To establish the characteristics of disruptions in oxidative homeostasis and genomic apparatus damage in individuals with mild-to-moderate asthma under the *in vitro* exposure to solid suspended atmospheric particulate matter (SPM). Materials and methods. An *in vitro* study included 244 asthma patients and 60 conditionally healthy individuals. Model suspensions (MS) simulating multicomponent atmospheric air pollution were used as the exposure load. We investigated total antioxidant activity (AOA), levels of malondialdehyde (MDA), 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), thioredoxin-1 (Trx-1), total glutathione (GSH), and oxidized glutathione (GSSG). Ratios of MDA/AOA and GSH/GSSG were calculated. The effects of SPM are presented as indices reflecting the parameters under the influence of MS and without it. Results. In moderate asthma, more pronounced changes in oxidative homeostasis indicators were registered under SPM exposure compared to mild asthma. In controlled asthma, the maximum differences in indices between groups with mild and moderate severity were observed in the levels of GSSG (1.6-fold increase) and Trx-1 (1.3-fold increase). In partially controlled asthma, the greatest changes were found in the MDA/AOA ratio (2.7-fold increase) and 8-OHdG levels (1.6-fold increase). Conclusion. As asthma severity worsens, there is an increase in oxidative damage to bioorganic molecules and the initiation of genomic damage, which activates the thioredoxin link of the antioxidant system responsible for repairing damaged DNA. Under SPM exposure, more pronounced disruptions of oxidative homeostasis and increased genotoxicity occur with asthma severity, despite the stimulation of reparative processes. Significant elevations in 8-OHdG and Trx-1 levels with increasing asthma severity and SPM exposure may indicate the potential use of these markers to assess disease progression in technogenic environmental conditions.

**Key words:** suspended particulate matter; asthma, genotoxicity, oxidative homeostasis.

Загрязнение воздуха неблагоприятно влияет на организм человека, включая функционирование дыхательной системы [1–3]. Связанные с загрязнением атмосферного воздуха риски для здоровья вызывают чрезвычайную озабоченность. Большое количество данных свидетельствует о том, что воздействие твердых взвешенных частиц (ТВЧ) атмосферного воздуха представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения и считается одним из ведущих факторов, связанных с глобальной смертностью [4].

Состав ТВЧ атмосферного воздуха включает множество токсичных загрязнителей, в том числе органические виды углерода и алканы, металлы, сульфаты, нитраты и т. д. [5]. Непосредственной мишенью их воздействия являются легкие. Многие негативные эффекты ТВЧ связаны с индукцией окислительного стресса. Образование активных форм кислорода, активация клеточных сигнальных путей, изменение процессов антиоксидантной защиты приводят к развитию воспаления. Кроме того, клеточные изменения, возникающие в результате воздействия ТВЧ, могут вызывать эпигенетические модификации и изменения экспрессии генов. Активация перечисленных процессов приводит к нарушению функционирования дыхательной системы, что связано с риском развития и прогрессирования бронхолегочных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы (БА) [6, 7].

По имеющимся сведениям, распространенность БА в Российской Федерации среди взрослых составляет 6,9% [8]. БА является гетерогенным заболеванием и характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, при этом значимую роль в патогенезе БА играет

окислительный стресс. Усиление данного процесса наблюдается при утяжелении и обострениях БА [9–11]. Кроме того, его интенсификация происходит под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, таких как загрязнение воздуха, что приводит к окислительному повреждению тканей и развитию воспалительного процесса [1–3, 12]. Параметры, характеризующие интенсивность процессов пероксидации и генотоксичности у лиц с БА могут являться индикаторами течения заболевания, поэтому существует необходимость детализации этих показателей у больных БА разных степеней тяжести и уровней контроля.

Целью исследования явилось установление особенностей нарушений окислительного гомеостаза и повреждения геномного аппарата у лиц с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха *in vitro*.

#### Материалы и методы исследования

В исследование *in vitro* включено 244 лица с БА: 131 – легкой степени тяжести (из них 57 – с контролируемой, 74 – с частично контролируемой БА), 113 – средней степени тяжести (из них 55 – с контролируемой, 58 – с частично контролируемой БА). Группу контроля составили 60 практически здоровых добровольцев. Средний возраст обследуемых составил  $42,5 \pm 4,4$  года. Диагноз БА выставлен в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы, Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы

и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинской декларации (2013), одобрено Этическим комитетом Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (протокол №9 от 24.11.2021). На проведение обследования от каждого пациента было получено добровольное информированное согласие. Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов в фазе обострения, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации.

Периферическую кровь отбирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). В качестве нагрузки использовали модельные взвеси (МВ) веществ, имитирующие многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха [2]. МВ разработаны с учетом предварительных исследований воздушной среды г. Владивостока и соответствуют загрязнению приземного слоя атмосферного воздуха района с высокой техногенной нагрузкой [13]. Нагрузку производили в дозе 1 мкг взвеси на 1 мл крови. Инкубацию проводили в течение 1 часа при температуре 37°C.

С использованием метода иммуноферментного и колориметрического анализа на спектрофотометре Power Wave (BioTek, США) и автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis Twin Plus (Bio-Rad, США) исследовали общую антиоксидантную актив-

ность (АОА) (Total Antioxidant Capacity Assay Kit, Abcam, Великобритания), уровни малонового диальдегида (MDA) (Human Malondialdehyde ELISA Kit, MyBioSource, США), 8-гидроксидезоксигуанозина (8-OHdG) (Human 8-Hydroxy-desoxyguanosine ELISA Kit, MyBioSource, США), тиоредоксина-1 (Trx-1) (Human Thioredoxin-1 ELISA Kit, MyBioSource, США), общего и окисленного глутатиона (GSH, GSSG) (Glutathione Colorimetric Detection Kit, ArborAssays, США) согласно протоколам производителя. Рассчитывали соотношения MDA/AOA, GSH/GSSG. Результаты действия ТВЧ представлены в виде индексов, отражающих отношение показателей под воздействием МВ и без него (индекс воздействия ТВЧ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica 10» (StatSoft Inc., США). Результаты представляли в виде средней арифметической и ошибки средней, а также в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Так как у большинства групп признаки имели отличное от нормального распределение, для проверки статистических гипотез использовали критерий Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа показателей окислительного гомеостаза и генотоксичности в группах пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой представлены на рисунке 1.

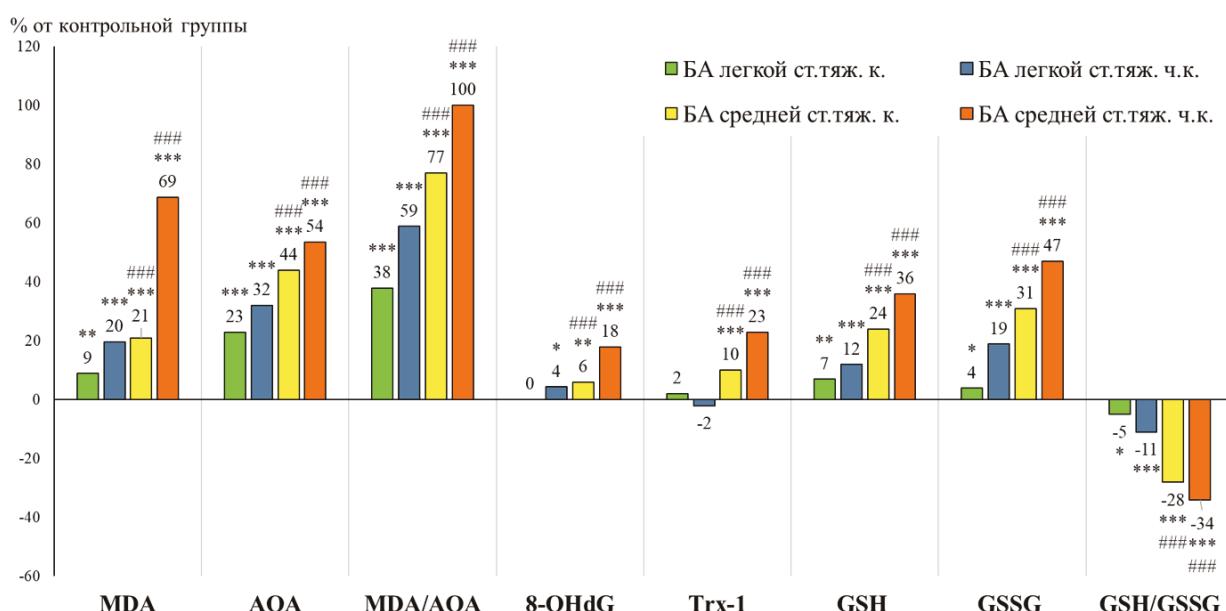


Рис. 1. Показатели окислительного гомеостаза и генотоксичности у лиц с бронхиальной астмой.

**Примечание.** Здесь и далее: (\*)  $p < 0,05$ ; (\*\*)  $p < 0,01$ ; (\*\*\*)  $p < 0,001$ ; (#)  $p$  – уровень статистической значимости различий БА легкой степени тяжести по сравнению с группой БА средней степени тяжести: # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ ; ст. тяж. – степень тяжести; к. – контролируемая БА; ч.к. – частично контролируемая БА.

У лиц с БА легкой степени тяжести в группе частично контролируемого течения наблюдалось статистически значимое увеличение уровней MDA на 20% ( $p<0,001$ ), а также рост показателей АOA на 32% ( $p<0,001$ ) относительно контрольной группы. Отмечено возрастание соотношения MDA/AOA на 38% ( $p<0,001$ ) в группе контролируемого и на 59% ( $p<0,001$ ) – частично контролируемого течения заболевания. У лиц с БА средней степени тяжести относительно контрольной группы наблюдалось повышение концентрации MDA на 21% ( $p<0,001$ ) и 69% ( $p<0,001$ ); АOA на 44% ( $p<0,001$ ) и 54% ( $p<0,001$ ); соотношения MDA/AOA на 77% ( $p<0,001$ ) и 100% ( $p<0,001$ ) в группах контролируемого и частично контролируемого течения соответственно.

При БА легкой степени тяжести наблюдалось увеличение содержания GSH на 7% ( $p<0,01$ ) и 12% ( $p<0,001$ ); GSSG на 4% ( $p<0,05$ ) и 19% ( $p<0,001$ ); снижение соотношения GSH/GSSG на 5% ( $p<0,05$ ) и 11% ( $p<0,001$ ) в группах контролируемого и частично контролируемого течения относительно контрольной группы. При БА средней степени тяжести наблюдалось возрастание уровней GSH на 24% ( $p<0,001$ ) и 36% ( $p<0,001$ ); GSSG на 31% ( $p<0,001$ ) и 47% ( $p<0,001$ ); уменьшение соотношения GSH/GSSG на 28% ( $p<0,001$ ) и 34% ( $p<0,001$ ) в группах контролируемого и частично контролируемого течения относительно контрольной группы.

Уровень 8-OHdG возрастал на 4% ( $p<0,05$ ) при частично контролируемой БА легкой степени тяжести, на 6% ( $p<0,01$ ) при контролируемой и на 18% ( $p<0,001$ ) при частично контролируемой БА средней степени тяжести. Содержание Trx-1 относительно группы контроля увеличивалось на 10% ( $p<0,001$ ) и 23% ( $p<0,001$ ) при контролируемой и частично контролируемой БА средней степени тяжести, соответственно. При БА легкой степени тяжести концентрация Trx-1 не имела статистически значимых различий с контрольной группой.

При сравнении показателей в группах БА легкой и средней степени тяжести выявлены более выраженные отклонения всех исследуемых параметров как при контролируемом, так и при частично контролируемом течении заболевания. При контролируемой БА максимальные отличия между группами с легкой и средней степенями тяжести наблюдались в уровнях GSSG (в 7,8 раз) и соотношении GSH/GSSG (в 5,6 раз). При частично контролируемой БА наибольшие изменения выявлены в показателях MDA (в 3,5 раза), 8-OHdG (в 4,1 раза) и Trx-1 (в 11,5 раз).

Современные исследования демонстрируют увеличение содержания маркеров окислительного стресса при БА. При этом наблюдается корреляция со степенью тяжести и фенотипом заболевания [9, 14]. Возрастание уровня MDA, повышение показателя АOA, а также увеличение коэффициента MDA/AOA свидетельствуют об усилении процессов перекисного окис-

ления липидов и активации окислительного стресса в клетках при БА, в особенности при ухудшении контроля и возрастании степени тяжести заболевания [9–11, 15].

Соотношение GSH и GSSG играет важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза. В условиях окислительного стресса происходит индукция синтеза GSH и снижение уровня GSSG путем восстановления GSSG глутатионредуктазой и его экспортом из клеток [9, 14]. Снижение коэффициента GSH/GSSG при увеличении степени тяжести и потере контроля над БА указывает на интенсификацию пероксидации липидов и активацию оксидативных процессов.

Увеличение уровня 8-OHdG при БА свидетельствует об усилении свободно-радикального окисления нуклеиновых кислот в клетке при превалировании прооксидантных процессов [16–19]. Тироредоксиновая система активируется при избыточном производстве активных форм кислорода, устраниет их, восстанавливает поврежденные белки и регулирует работу глутатионовой системы [19]. Показано, что уровень Trx-1 повышается у лиц с БА и ассоциирован со снижением функции легких и активацией эозинофилов [20–23]. Возрастание уровня Trx-1 является показателем подключения компенсаторных репарационных механизмов, способствующих восстановлению поврежденной ДНК и утилизации продуктов окислительного стресса [24, 25]. Таким образом, по мере утяжеления БА происходит возрастание оксидативного повреждения биоорганических молекул, запуск повреждения генома, что вызывает подключение процессов репарации поврежденной ДНК.

Результаты расчетов индексов показателей окислительного гомеостаза и генотоксичности в группах пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести при воздействии ТВЧ представлены на рисунке 2.

У лиц с БА легкой степени тяжести наблюдалось увеличение индекса воздействия ТВЧ для уровней MDA на 21% ( $p<0,001$ ) и 40% ( $p<0,001$ ); для АOA на 65% ( $p<0,001$ ) и 70% ( $p<0,001$ ); снижение индекса для MDA/AOA на 27% ( $p<0,001$ ) и 18% ( $p<0,001$ ) в группах контролируемого и частично контролируемого течения, соответственно.

У лиц с БА средней степени тяжести выявлено возрастание индекса воздействия ТВЧ для уровней MDA на 52% ( $p<0,001$ ) и 67% ( $p<0,001$ ) в группах контролируемого и частично контролируемого течения. Задокументировано увеличение индекса воздействия для АOA на 25% ( $p<0,001$ ) в группе контролируемого течения и снижение на 25% ( $p<0,001$ ) в группе частично контролируемого течения. Повышение отклика АOA позволяет в определенной степени сдерживать окисление макромолекул и поддерживать окислительно-восстановительный баланс при воздействии ТВЧ на больных БА. Однако, в эксперименте при частично

контролируемой БА средней степени тяжести и дополнительном воздействии ТВЧ происходит срыв адаптации

ционных возможностей и снижение компенсаторной емкости организма.

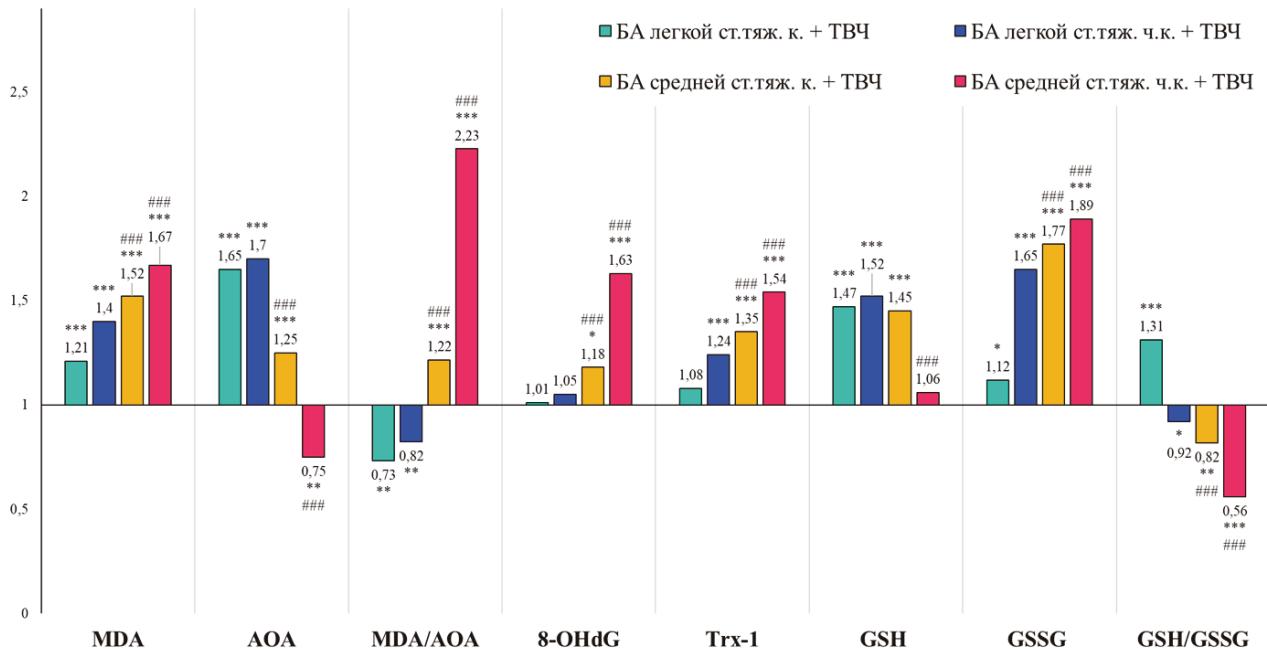


Рис. 2. Индексы воздействия ТВЧ у лиц с бронхиальной астмой, отражающие отношение показателей под воздействием ТВЧ и без него.

Примечание: Значение 1 по оси ординат означает отсутствие различий между показателями под воздействием ТВЧ и без воздействия ТВЧ.

Наблюдалось увеличение индекса воздействия ТВЧ для MDA/AOA в группах контролируемого и частично контролируемого течения на 22% ( $p<0,001$ ) и 123% ( $p<0,001$ ), соответственно. Это является показателем интенсификации процессов перекисного окисления липидов и формирования окислительного стресса под воздействием ТВЧ при БА как легкой, так и средней степени тяжести.

При БА легкой степени тяжести наблюдалось увеличение индекса воздействия ТВЧ для уровня GSH на 47% ( $p<0,001$ ) и 52% ( $p<0,001$ ), для GSSG на 12% ( $p<0,05$ ) и 65% ( $p<0,001$ ) в группах контролируемого и частично контролируемого течения, соответственно. Выявлено возрастание индекса воздействия ТВЧ для GSH/GSSG при контролируемой БА на 31% ( $p<0,001$ ), снижение данного параметра при частично контролируемой БА на 8% ( $p<0,05$ ).

При БА средней степени тяжести наблюдалось увеличение индекса воздействия ТВЧ для уровня GSH на 45% ( $p<0,001$ ) в группе контролируемого течения; для уровней GSSG на 77% ( $p<0,05$ ) и 89% ( $p<0,001$ ) в группах контролируемого и частично контролируемого течения, соответственно. Определено снижение отклика на воздействия ТВЧ для GSH/GSSG на 18% ( $p<0,01$ ) и 44% ( $p<0,001$ ) в обеих группах.

При БА легкой степени тяжести индекс воздействия не имел статистически значимых различий. Индекс воздействия ТВЧ для уровня 8-OHdG возрастал на 18%

( $p<0,05$ ) и на 63% ( $p<0,001$ ) при снижении степени контроля у лиц с БА средней степени тяжести, что является показателем прогрессирования окислительного повреждения ДНК [16–18] под влиянием ТВЧ при возрастании степени тяжести БА.

Индекс воздействия ТВЧ для уровня Trx-1 не имел статистически значимых отличий при контролируемой БА легкой степени тяжести. Однако данный параметр увеличивался на 24% ( $p<0,001$ ) при частично контролируемой легкой БА и на 35% ( $p<0,001$ ) и 54% ( $p<0,001$ ) при контролируемой и частично контролируемой БА средней степени тяжести. Это, по нашему мнению, является показателем компенсаторного подключения репарационных механизмов при утяжелении БА и воздействии ТВЧ.

Доказано, что многие негативные эффекты ТВЧ связаны с индукцией окислительного стресса, проявляющегося на клеточном уровне, усилением процессов перекисного окисления липидов [26]. Механизмы развития окислительного стресса могут быть связаны с образованием оксидантов на поверхности ТВЧ, вы свобождением металлов или органических компонентов из частицы и с запуском воспалительной реакции [12]. Определение уровня 8-OHdG используется не только в качестве биомаркера эндогенного окислительного повреждения ДНК [16–18], но и как фактора риска развития и прогрессирования различных заболеваний. Имеются данные о положительной корреляции между

воздействием ТВЧ и уровнем 8-OHdG [27, 28], что указывает на то, что воздействие ТВЧ может вызывать повреждение ДНК. Как показало наше исследование генотоксичность нарастает уже начиная с частично контролируемой БА легкой степени тяжести. При воздействии ТВЧ, несмотря на подключение репарационных механизмов, повреждение ДНК прогрессирует, что особенно выражено при повышении степени тяжести БА.

Поддержание тиол-дисульфидного гомеостаза играет значительную роль в защите организма от окислительного стресса. Глутатион напрямую нейтрализует активные формы кислорода, образовавшиеся при воздействии ТВЧ, и ингибитирует пероксидацию липидов. Он участвует в детоксикации пероксида водорода различными глутатион-пероксидазами, способствуя защите клеточных мембран от окислительного стресса. Глутатион активирует ряд сигнальных путей, включая связанные с транскрипционным фактором NF-к $\beta$  и митоген-активируемыми протеинкиназами. Тиоредоксиновая система обеспечивает восстановление дисульфидных связей в поврежденных окислением белках, а также активацию транскрипционного фактора NF-к $\beta$ , регулирующего иммунный ответ, апоптоз и клеточный цикл [29, 30].

Таким образом, по мере утяжеления БА происходит возрастание оксидативного повреждения биоорганических молекул, запуск повреждения генома, что вызывает активацию работы тиоредоксинового звена антиоксидантной системы, обеспечивающего процессы восстановления поврежденной ДНК. Под воздействием ТВЧ при утяжелении БА происходят более выраженные нарушения окислительного гомеостаза и

возрастание генотоксичности несмотря на стимуляцию репаративных процессов.

## Заключение

При БА средней степени тяжести регистрировались более выраженные изменения параметров окислительного гомеостаза при воздействии ТВЧ по сравнению с БА легкой степени тяжести. При контролируемой БА максимальные отличия в индексах между группами с легкой и средней степенями тяжести наблюдались в величинах уровней GSSG (в 1,6 раза) и Trx-1 (в 1,3 раза). При частично контролируемой БА наибольшие изменения выявлены в показателях MDA/AOA (в 2,7 раза) и 8-OHdG (в 1,6 раза). Полученные данные убедительно свидетельствуют о необходимости мониторинга за пациентами с бронхолегочной патологией в технологенно неблагоприятной среде, для своевременной коррекции нарушений. Существенное повышение уровней 8-OHdG и Trx-1 при возрастании степени тяжести БА и воздействии ТВЧ может свидетельствовать о перспективности использования данных маркеров для оценки прогрессирования заболевания в условиях техногенной среды.

## Конфликт интересов

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

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

## Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

## Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Barskova L.S., Gvozdenko T.A., Mineeva E.E. Estimation of the size distribution of suspended particulate matters in the urban atmospheric surface layer and its influence on bronchopulmonary pathology // Atmosphere. 2021. Vol.12, Iss.8. <https://doi.org/10.3390/atmos12081010>
2. Кондратьева Е.В., Веремчук Л.В., Виткина Т.И. Воздействие пылевых фракций воздушной среды на иммунную систему пациентов с бронхолегочной патологией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.27–34. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-27-34>
3. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V. Mechanism of response of alveolar macrophages in Wistar rats to the composition of atmospheric suspensions // Atmosphere. 2022. Vol.13, Iss.9. Article number:1500. <https://doi.org/10.3390/atmos13091500>
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). URL: <https://ginasthma.org/>
5. Burnett R., Chen H., Szyszkowicz M., Fann N., Hubbell B., Pope C.A. 3rd, Apte J.S., Brauer M., Cohen A., Weichenthal S., Coggins J., Di Q., Brunekreef B., Frostad J., Lim S.S., Kan H., Walker K.D., Thurston G.D., Hayes R.B., Lim C.C., Turner M.C., Jerrett M., Krewski D., Gapstur S.M., Diver W.R., Ostro B., Goldberg D., Crouse D.L., Martin R.V., Peters P., Pinault L., Tjepkema M., van Donkelaar A., Villeneuve P.J., Miller A.B., Yin P., Zhou M., Wang L., Janssen N.A.H., Marra M., Atkinson R.W., Tsang H., Quoc Thach T., Cannon J.B., Allen R.T., Hart J.E., Laden F., Cesaroni G., Forastiere F., Weinmayr G., Jaensch A., Nagel G., Concin H., Spadaro J.V. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018. Vol. 115, Iss.38. P.9592–9597. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803222115>
6. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // Cells. 2022. Vol.11, Iss.17. Article number:2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
7. Gans M.D., Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments

- for asthma endotypes // Paediatr. Respir. Rev. 2020. Vol.36. P.118–127. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>
8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol.9. P.963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>
9. Michaeloudes C., Abubakar-Waziri H., Lakhdar R., Raby K., Dixey P., Adcock I.M., Mumby S., Bhavsar P.K., Chung K.F. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma // Mol. Aspects Med. 2022. Vol.85. Article number:101026. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101026>
10. Karadogan B., Beyaz S., Gelincik A., Buyukozturk S., Arda N. Evaluation of oxidative stress biomarkers and antioxidant parameters in allergic asthma patients with different level of asthma control // J. Asthma. 2022. Vol.59, Iss.4. P.663–672. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1870129>
11. Erdal H., Gunaydin F., Karaoglanoglu S. Oxidative stress in asthma // Aksaray university journal of sport and health researches. 2023. Vol.4, Iss.1. P.62–70. <https://doi.org/10.54152/asujshr.1290539>
12. Valacchi G., Magnani N., Woodby B., Ferreira S.M., Evelson P. Particulate matter induces tissue oxinflammation: from mechanism to damage // Antioxid. Redox Signal. 2020. Vol.33, Iss.4. P.308–326. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.8015>
13. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И., Веремчук Л.В. Загрязнение приземного слоя атмосферного воздуха твердыми взвешенными частицами территории с различной техногенной нагрузкой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.68–76. <https://doi.org/10.36604/1998- 5029-2024-91-68-76>
14. Sahiner U.M., Birben E., Erzurum S., Sackesen C., Kalayci O. Oxidative stress in asthma: part of the puzzle // Pediatr. Allergy Immunol. 2018. Vol.29, Iss.8. P.789–800. <https://doi.org/10.1111/pai.12965>
15. Kleniewska, P., Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma // Biomed. Pharmacother. 2017. Vol.94. P.100–108. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.066>
16. Azab M., Khabour O.F., Alzoubi K.H., Mahmoud S.A., Anabtawi M., Quttina M. Assessment of genotoxicity of waterpipe smoking using 8-OHDG biomarker // Genet. Mol. Res. 2015. Vol.14, Iss.3. P.9555–9561. <https://doi.org/10.4238/2015>
17. Pilger A., Rudiger H.W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2006. Vol.80, Iss.1. P.1–15. <https://doi.org/10.1007/s00420-006-0106-7>
18. Korkmaz K.S., Butuner B.D., Roggenbuck D. Detection of 8-OHDG as a diagnostic biomarker // J. Lab. Precis. Med. 2018. Vol.3. Article number:95. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.11.01>
19. Zhou J., Wang C., Wu J., Fukunaga A., Cheng Z., Wang J., Yamauchi A., Yodoi J., Tian H. Anti-allergic and anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of thioredoxin on respiratory system diseases // Antioxid. Redox Signal. 2020. Vol.32, Iss.11. P.785–801. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7807>
20. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: thioredoxin-1 as an emerging therapeutic target // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol.23, Iss1. Article number:77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>
21. Mohamed I.N., Li L., Ismael S., Ishrat T., El-Remessy A.B. Thioredoxin interacting protein, a key molecular switch between oxidative stress and sterile inflammation in cellular response // World J. Diabetes. 2021. Vol.12, Iss12. P.1979–1999. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.1979>
22. Palacionyte J., Januskevicius A., Vasyle E., Rimkunas A., Bajoriuniene I., Vitkauskienė A., Miliauskas S., Malakauskas K. Novel serum biomarkers for patients with allergic asthma phenotype // Biomedicines. 2024. Vol.12, Iss.1. Article number:232. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010232>
23. Hanschmann E.M., Berndt C., Hecker C., Garn H., Bertrams W., Lillig C.H., Hudemann C. Glutaredoxin 2 reduces asthma-like acute airway inflammation in mice // Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number:561724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.561724>
24. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease // Oxid. Med. Cell Longev. 2018. Vol. 2018. Article number:5730395. <https://doi.org/10.1155/2018/5730395>
25. Wang J., Zhou J., Wang C., Fukunaga A., Li S., Yodoi J., Tian H. Thioredoxin-1: A promising target for the treatment of allergic diseases // Front Immunol. 2022. Vol.13. Article number:883116. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883116>
26. Chew S., Kolosowska N., Saveleva L., Malm T., Kanninen K.M. Impairment of mitochondrial function by particulate matter: Implications for the brain // Neurochem. Int. 2020. Vol.135. Article number:104694. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104694>
27. Hu W., Wang Y., Wang T., Ji Q., Jia Q., Meng T., Ma S., Zhang Z., Li Y., Chen R., Dai Y., Luan Y., Sun Z., Leng S., Duan H., Zheng Y. Ambient particulate matter compositions and increased oxidative stress: exposure-response analysis among high-level exposed population // Environ. Int. 2021. Vol.147. Article number:106341. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106341>
28. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A.,

Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport resident // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. Vol.2015. Article number:412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>

29. Виткина Т.И., Барскова Л.С., Зюмченко Н.Е., Токмакова Н.П., Гвозденко Т.А., Голохваст К.С. Баланс глутатионзависимых процессов в альвеолярных макрофагах крыс линии Wistar при воздействии твёрдых взвешенных частиц атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. 2020. Т.99, №2. С.200–205. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-2-200-205>

30. Барскова Л.С., Виткина Т.И. Регуляция тиол-дисульфидными антиоксидантными системами окислительного стресса, индуцированного атмосферными взвешенными частицами // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.112–124. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-112-124>

## REFERENCES

1. Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Barskova L.S., Gvozdenko T.A., Mineeva E.E. Estimation of the size distribution of suspended particulate matters in the urban atmospheric surface layer and its influence on bronchopulmonary pathology. *Atmosphere* 2021; 12(8):1010. <https://doi.org/10.3390/atmos12081010>
2. Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V., Vitkina T.I. [Impact of air dust fractions on the immune system in patients with bronchopulmonary pathology]. *Bülleten'fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 88:27–34 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-27-34>
3. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V. Mechanism of response of alveolar macrophages in Wistar rats to the composition of atmospheric suspensions. *Atmosphere* 2022; 13(9):1500. <https://doi.org/10.3390/atmos13091500>
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (Update 2023). Available at: <https://ginasthma.org/>
5. Burnett R., Chen H., Szyszkowicz M., Fann N., Hubbell B., Pope C.A. 3rd, Apte J.S., Brauer M., Cohen A., Weichenthal S., Coggins J., Di Q., Brunekreef B., Frostad J., Lim S.S., Kan H., Walker K.D., Thurston G.D., Hayes R.B., Lim C.C., Turner M.C., Jerrett M., Krewski D., Gapstur S.M., Diver W.R., Ostro B., Goldberg D., Crouse D.L., Martin R.V., Peters P., Pinault L., Tjepkema M., van Donkelaar A., Villeneuve P.J., Miller A.B., Yin P., Zhou M., Wang L., Janssen N.A.H., Marra M., Atkinson R.W., Tsang H., Quoc Thach T., Cannon J.B., Allen R.T., Hart J.E., Laden F., Cesaroni G., Forastiere F., Weinmayr G., Jaensch A., Nagel G., Concin H., Spadaro J.V. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115(38):9592–9597. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803222115>
6. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022; 11(17):2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
7. Gans M.D., Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36:118–127. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>
8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>
9. Michaeloudes C., Abubakar-Waziri H., Lakhdar R., Raby K., Dixey P., Adcock I.M., Mumby S., Bhavsar P.K., Chung K.F. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022; 85:101026. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101026>
10. Karadogan B., Beyaz S., Gelincik A., Buyukozturk S., Arda N. Evaluation of oxidative stress biomarkers and antioxidant parameters in allergic asthma patients with different level of asthma control. *J. Asthma*. 2022; 59(4):663–672. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1870129>
11. Erdal H., Gunaydin F., Karaoglanoglu S. Oxidative stress in asthma. *Aksaray university journal of sport and health researches* 2023; 4(1):62–70. <https://doi.org/10.54152/asujshr.1290539>
12. Valacchi G., Magnani N., Woodby B., Ferreira S.M., Evelson P. Particulate matter induces tissue oxinflammation: from mechanism to damage. *Antioxid. Redox Signal.* 2020; 33(4):308–326. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.8015>
13. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I., Veremchuk L.V. [Atmospheric ground layer pollution by suspended solid particles in areas with different technogenic loads]. *Bülleten'fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 91:68–76 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-68-76>
14. Sahiner U.M., Birben E., Erzurum S., Sackesen C., Kalayci O. Oxidative stress in asthma: Part of the puzzle. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018; 29(8):789–800. <https://doi.org/10.1111/pai.12965>
15. Kleniewska, P., Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 94:100–108. <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2017.07.066>
16. Azab M., Khabour O.F., Alzoubi K.H., Mahmoud S.A., Anabtawi M., Quttina M. Assessment of genotoxicity of waterpipe smoking using 8-OHdG biomarker. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(3):9555–9561. <https://doi.org/10.4238/2015>

17. Pilger A., Rudiger H.W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2006; 80(1):1–15. <https://doi.org/10.1007/s00420-006-0106-7>
18. Korkmaz K.S., Butuner B.D., Roggenbuck D. Detection of 8-OHdG as a diagnostic biomarker. *J. Lab. Precis. Med.* 2018; 3:95. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.11.01>
19. Zhou J., Wang C., Wu J., Fukunaga A., Cheng Z., Wang J., Yamauchi A., Yodoi J., Tian H. Anti-allergic and anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of thioredoxin on respiratory system diseases. *Antioxid. Redox Signal.* 2020; 32(11):785–801. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7807>
20. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: thioredoxin-1 as an emerging therapeutic target. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23(1):77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>
21. Mohamed I.N., Li L., Ismael S., Ishrat T., El-Remessy A.B. Thioredoxin interacting protein, a key molecular switch between oxidative stress and sterile inflammation in cellular response. *World J. Diabetes* 2021; 12(12):1979–1999. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.1979>
22. Palacionyte J., Januskevicius A., Vasyle E., Rimkunas A., Bajoriuniene I., Vitkauskienė A., Miliauskas S., Malaikauskas K. Novel serum biomarkers for patients with allergic asthma phenotype. *Biomedicines* 2024; 12(1):232. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010232>
23. Hanschmann E.M., Berndt C., Hecker C., Garn H., Bertrams W., Lillig C.H., Hudemann C. Glutaredoxin 2 reduces asthma-like acute airway inflammation in mice. *Front Immunol.* 2020; 11:561724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.561724>
24. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018:5730395. <https://doi.org/10.1155/2018/5730395>
25. Wang J., Zhou J., Wang C., Fukunaga A., Li S., Yodoi J., Tian H. Thioredoxin-1: a promising target for the treatment of allergic diseases. *Front. Immunol.* 2022; 13:883116. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883116>
26. Chew S., Kolosowska N., Saveleva L., Malm T., Kanninen K.M. Impairment of mitochondrial function by particulate matter: Implications for the brain. *Neurochem. Int.* 2020; 135:104694. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104694>
27. Hu W., Wang Y., Wang T., Ji Q., Jia Q., Meng T., Ma S., Zhang Z., Li Y., Chen R., Dai Y., Luan Y., Sun Z., Leng S., Duan H., Zheng Y. Ambient particulate matter compositions and increased oxidative stress: exposure-response analysis among high-level exposed population. *Environ. Int.* 2021; 147:106341. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106341>
28. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport resident. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>
29. Vitkina T.I., Barskova L.S., Zyumentchenko N.E., Tokmakova N.P., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. [Balance of glutathione-related processes in alveolar macrophages under exposure to suspended particulate matter of atmospheric air in of Wistar rats]. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation* 2020; 99(2):200–205 (in Russian). <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-2-200-205>
30. Barskova L.S., Vitkina T.I. [Regulation by thiol disulfide and antioxidant systems of oxidative stress induced by atmospheric suspended particles]. *Bülleten'fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:112–124 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-112-124>

**Информация об авторах:**

**Елена Викторовна Кондратьева**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

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

**Author information:**

**Elena V. Kondratyeva**, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

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

УДК 612.397.23:577.27+616.248:612.397.23+577.27

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-104-110

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ И СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Т.И.Виткина<sup>1</sup>, И.С.Коваленко<sup>1</sup>, Н.В.Бочарова<sup>1</sup>, Т.П.Новгородцева<sup>1</sup>, Е.В.Ермоленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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, Русская, 73г

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690041, г. Владивосток, Пальчевского, 17

**РЕЗЮМЕ.** Липидный метаболизм является ключевым звеном во многих патофизиологических процессах и его нарушение может играть значимую роль в формировании хронического воспаления при бронхиальной астме (БА). **Цель.** Установить характер взаимодействия жирных кислот (ЖК) и их производных с параметрами цитокинового звена иммунитета и их вклад в системное воспаление у больных бронхиальной астмой. **Материалы и методы.** В плазме крови больных БА исследовали спектр ЖК (газовая хромато-масс-спектрометрия), уровни эндогенных этаноламинов (NAE) ЖК (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) и содержание цитокинов (иммуноферментный анализ). Степень взаимодействия между показателями оценивали с помощью системного анализа по уровню индекса интегральной сопряженности (D). **Результаты.** Установлено, что отклик иммунной системы в наибольший степени был связан с относительным содержанием п-6 полиненасыщенных ЖК. При этом модификация состава ЖК в наибольшей степени была сопряжена с интерлейкинами (IL) 17A, 10, 4 и 6. Выявлено, что эндогенные NAE: этаноламин арахидоновой кислоты (20:4n6) и этаноламин до-козагексаеновой кислоты (22:6n3) имели значительную вовлеченность в цитокиновую регуляцию при легкой БА. NAE 20:4n-6 имел максимальную взаимосвязь с IL-17A, интерфероном γ, фактором некроза опухоли (TNF) α и IL-2, NAE 22:6n3 – с IL-17A, IL-6, TNF-α. **Заключение.** Проведенное исследование позволило установить вклад нарушений триггерных параметров липидного метаболизма в системное воспаление. Модификация состава ЖК и нарушение синтеза их медиаторов вносит дизрегуляцию в работу цитокинового звена иммунной системы, что может способствовать развитию и хронизации системной воспалительной реакции у больных БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, цитокины, жирные кислоты, N-ацилэтаноламины, оценка интегральной сопряженности.

## FEATURES OF INTERACTION BETWEEN SELECTIVE LIPID METABOLITES AND IMMUNE SYSTEM SIGNALING MOLECULES IN PATIENTS WITH ASTHMA

T.I.Vitkina<sup>1</sup>, I.S.Kovalenko<sup>1</sup>, N.V.Bocharova<sup>1</sup>, T.P.Novgorodtseva<sup>1</sup>, E.V.Ermolenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, 17 Palchevskogo Str., Vladivostok, 690041, Russian Federation

### Контактная информация

Наталия 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, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: natellav@inbox.ru

### Correspondence should be addressed to

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, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: natellav@inbox.ru

### Для цитирования:

Виткина Т.И., Коваленко И.С., Бочарова Н.В., Новгородцева Т.П., Ермоленко Е.В. Особенности взаимодействия селективных липидных метаболитов и сигнальных молекул иммунной системы у больных с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.104–110. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-104-110

### For citation:

Vitkina T.I., Kovalenko I.S., Bocharova N.V., Novgorodtseva T.P., Ermolenko E.V. Features of interaction between selective lipid metabolites and immune system signaling molecules in patients with asthma. *Bulleten' fiziolii i patologii dyhaniâ* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2024; (94):104–110 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-104-110

**SUMMARY.** **Introduction.** Lipid metabolism is a key component in many pathophysiological processes, and its disruption can play a significant role in the development of chronic inflammation in asthma. **Aim.** To determine the nature of the interaction between fatty acids (FAs) and their derivatives with cytokine parameters of the immune system and their contribution to systemic inflammation in patients with asthma. **Materials and methods.** The spectrum of FAs in the plasma of patients with asthma was analyzed using gas chromatography-mass spectrometry. Levels of endogenous fatty acid ethanolamides (NAEs) were measured using high-performance liquid chromatography with mass spectrometry. Cytokine levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The degree of interaction between the parameters was assessed using systemic analysis based on the integral coupling index (D). **Results.** It was established that the immune system response was most strongly associated with the relative content of n-6 polyunsaturated fatty acids. Modification of the FA composition was most significantly linked with interleukins (IL) 17A, 10, 4, and 6. Endogenous NAEs—arachidonoyl ethanolamide (AEA, 20:4n6) and docosahexaenoylethanolamide (DHEA, 22:6n3)—showed significant involvement in cytokine regulation in mild asthma. NAE 20:4n6 had the strongest association with IL-17A, interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , and IL-2; NAE 22:6n3 was associated with IL-17A, IL-6, and TNF- $\alpha$ . **Conclusion.** The study established the contribution of disturbances in trigger parameters of lipid metabolism to systemic inflammation. Modification of FA composition and disruption of the synthesis of their mediators lead to dysregulation of the cytokine network of the immune system, which may contribute to the development and chronicity of systemic inflammatory reactions in patients with asthma.

**Key words:** asthma, cytokines, fatty acids, N-acylethanolamines, integral conjugacy assessment.

Как показывают исследования последних лет, важная роль в регуляции как адаптивных, так и врожденных иммунных реакций при бронхиальной астме (БА) принадлежит метаболизму липидов. Липидный метаболизм является ключевым регулятором реакций иммунокомпетентных клеток, при этом селективные липидные метabolиты интегрируют сигналы окружающей среды с внутриклеточными процессами. Жирные кислоты (ЖК) влияют на функцию клеток, оказывая плейотропные эффекты в патофизиологических процессах [1-3]. Нарушение процесса метаболических превращений ЖК инициирует патогенетические механизмы развития и прогрессирования иммунных осложнений при БА [4].

Помимо воздействия непосредственно самих ЖК на регуляторные цепочки про- и противовоспалительных стимулов существенное влияние оказывают их метabolиты. ЖК являются предшественниками веществ с высокой регуляторной активностью – N-ацилэтаноламинов (NAE). NAE являются эндогенными биоактивными липидами, имеющими многочисленные функции, включая контроль воспаления. Физиологически этаноламины ЖК синтезируются из мембранных фосфолипидов в результате последовательного действия нескольких ферментов: N-ацилфосфатидилэтаноламин-специфической фосфолипазы D, протеин-тиrozинфосфатазы 22,  $\alpha/\beta$ -гидролазы 4, глицирофосфодиэстеразы 1. Их содержание в плазме также определяется и уровнем распада NAE под действием двух гидролитических ферментов – N-ацилэтаноламин-гидролизующей кислой амидазы и гидролазы амида жирных кислот, до соответствующих ЖК и этаноламина [5]. Способность NAE регулировать про- и противовоспалительные процессы основывается на специфическом взаимодействии с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом  $\alpha$ , каннабиноидными, ванилоидными рецепторами и последующем запуске сигнальных путей.

Сложность формирования воспалительного про-

цесса при БА обуславливает необходимость детализации вклада отдельных компонентов липидома для выделения наиболее весомых регуляторов системного воспаления. В связи с чем, целью исследования было установить характер взаимодействия жирных кислот и их производных с параметрами цитокинового звена иммунитета и их вклад в системное воспаление у больных бронхиальной астмой.

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 97 человек с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения в возрасте от 38 до 50 лет. БА диагностировали в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2023), международной классификации болезней 10-го пересмотра [6]. Исследование одобрено этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ. Пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: БА средней и тяжелой степени тяжести, неконтролируемого течения; оверлэп синдром БА и ХОБЛ; профессиональные заболевания бронхолегочной системы; эндокринные, сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) заболевания; алиментарно-конституционное ожирение III-IV степени; заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, острые воспалительные процессы.

Состав ЖК в плазме крови исследовали методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Экстракцию липидов проводили из плазмы крови смесью хлороформ-метанол 1:2 согласно методу Блайя и Да-йера [7]. Уровень ЖК оценивали по содержанию их метиловых эфиров (МЭЖК). Анализ МЭЖК проводили на хроматографе GC-17A (Shimadzu, Япония) с пламенно-ионизационным детектором. Идентификация пиков МЭЖК проводилась по временам удерживания индивидуальных эфиров ЖК и по значениям эквива-

лентной длины цепи. Результаты выражались в процентах от суммы ЖК. Выявлено 39 индивидуальных насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с длиной цепи от С12 до С22, как с чётным, так и нечётным числом углеродных атомов [8]. Рассчитан показатель, отражающий метаболическое превращение олеиновой и стеариновой кислот 18:1n-9/18:0, а также суммарные показатели ПНЖК и их соотношение (суммарный показатель ПНЖК семейства n-6 (Sum n-6), суммарный показатель ПНЖК семейства n-3 (Sum n-3); суммарный показатель 20-22 ПНЖК n-6 семейства (Sum20-22n-6), суммарный показатель 20-22 ПНЖК n-3 семейства (Sum20-22n-3); Sum20-22n-6/Sum20-22n-3).

Количественное определение эндогенных НАЕ ЖК проводили в плазме крови методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе LC-MS 8060 (Shimadzu, Япония). Анализировали НАЕ после предварительной экстракции липидов по методу Блая и Дайера [7]. Масс-спектры получали при ионизации в электрическом поле в режиме регистрации положительных ионов. Смесь анализировали с помощью мониторинга множественных реакций (MRM). Количественную оценку каждого НАЕ проводили с помощью LabSolution (Shimadzu, Япония). Были идентифицированы этаноламины арахидоновой (НАЕ 20:4n6), пальмитиновой (НАЕ 16:0), олеиновой (НАЕ 18:1n9) и докозагексаеновой (НАЕ 20:5n3) ЖК.

В плазме крови иммуноферментным методом (анализатор Evolis Twin Plus (Bio-Rad, США)) исследовали уровень интерлейкинов (IL): 2, 10 (АО «Вектор-Бест», Россия), 4, 6, 17A, фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$ , интерферона (IFN)  $\gamma$  (ООО «Цитокин», Россия) согласно протоколам производителей.

Нормальность распределения исследуемых параметров оценивали по критериям Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения большинства показателей был использован непараметрический метод оценки корреляционных связей (Спирмена). При расчете интегральных взаимодействий использовали программу «Statistica 10.0» с отбором парных корреляций  $r$  при  $p<0,05$ .

Для расчета показателя интегральной сопряженности D использовали статистически значимые корреляционные связи  $r$  ( $p<0,05$ ), фактическая величина которых суммировалась и относилась к максимальной сумме корреляционных связей при  $R=1,0$  [9]. Расчет вели по формуле:

$$D = \frac{\sum_i^n r}{\sum_i^N R},$$

где: D – показатель интегральной сопряженности (в у.е.); n – количество корреляционных связей ( $p<0,05$ ); r – величина фактической корреляционной связи ( $p<0,05$ ); N – максимальное число предполагаемых корреляционных ячеек в матрице; R – максимальная величина корреляционной связи, равная 1,0.

Показатель D позволяет оценить отклик индивидуального параметра одной системы на комплексные изменения параметров другой. Чем выше его значение, тем существеннее вклад триггерных параметров в функционал анализируемого показателя. В здоровом организме внутри- и межсистемная сопряженность параметров стремится к минимуму, при патологических процессах она нарастает пропорционально их интенсификации. В нашем исследовании на первом этапе соотносились матрица с параметрами, отражающими модификацию спектра ЖК, и индивидуальные показатели цитокинового звена иммунитета. Далее определялся отклик индивидуальных параметров ЖК на комплексные изменения цитокинового профиля лиц с БА. На втором этапе исследования аналогичным образом последовательно оценивалась сопряженность производных ЖК и цитокинов.

### Результаты исследования и их обсуждение

На текущий момент не вызывает сомнений факт, что иммунный ответ при БА характеризуется запуском множества сигнальных путей, обеспечивающих поддержание и интенсификацию системной воспалительной реакции. Липидные медиаторы, в частности ЖК и их производные, служат центральными регуляторами сигнальных процессов иммунной системы и могут изменять функцию иммунокомpetентных клеток [1-4].

На первом этапе исследования была проведена количественная оценка интегрального отклика отдельных представителей цитокинового звена иммунной системы на изменение состава ЖК. Изучение взаимосвязи модификации состава ЖК с компонентами иммунной системы при БА позволило установить, что наибольший интегральный показатель D был определен для общего спектра ЖК с IL-17 (0,77 у.е.), что могло свидетельствовать о высоком патогенном потенциале модификации жирнокислотного профиля. Это связано с тем, что, по мнению ряда авторов, стимуляция Т-хелперного (Th)-17 типа иммунного ответа является предпосылкой к хронизации заболевания и усилинию резистентности к получаемой терапии [10]. О важности вклада ЖК в регуляцию иммунного ответа свидетельствовала и величина показателя D для IL-10 (0,69 у.е.). Изменение выработки этого цитокина определяет соотношение про- и противовоспалительных факторов, её снижение в дальнейшем может привести к дисрегуляции и реполяризации Т-хелперного типа клеточной реакции [11]. Высокое значение показателя сопряженности для INF- $\gamma$  (D=0,69 у.е.), выявленное в нашем исследовании, может говорить о том, что при легкой форме БА, Th1 тип иммунного ответа также стимулируется ЖК. IL-4, усиление выработки которого в контексте БА представляет собой неблагоприятный прогностический признак [12], также активно взаимодействовал с составом ЖК (D=0,69 у.е.). Несколько меньший уровень D (0,62 у.е.) был выявлен для важнейшего провоспалительного цитокина – IL-6. Он формирует множество негативных событий, таких как

активация выработки воспалительных интерлейкинов, реполяризация Т-хелперного иммунного ответа, гиперстимуляция врожденного и адаптивного звеньев иммунитета [13–15]. Из представленных цитокинов в наименьшей степени формировался отклик на ЖК у регулятора адаптивного иммунного ответа – IL-2 ( $D=0,08$  у.е.).

Оценка взаимодействия индивидуальных параметров жирнокислотного профиля и комплекса сигнальных молекул иммунной системы показала, что наибольший отклик был достигнут для расчетных характеристик метаболизма ЖК. Максимальный уровень  $D$  (0,86 у.е.) был зафиксирован для суммарного показателя 20-22 ПНЖК н-6 семейства (Sum20-22n-6), обуславливающего негативный эффект возрастания доли н-6 ПНЖК при БА [8]. Анализ интегрального воздействия для суммарных показателей ЖК, характеризующих баланс про- и противовоспалительных процессов, демонстрировал превалирование вклада в формирование цитокинового профиля представителей семейства н-6. Так, для Sum20-22 n-3 и Sum n-3  $D$  составлял 0,14, в то время как  $D$  для суммы н-6 ЖК Sum n-6 достигал величины 0,71 у.е. Показатель, отражающий соотношение ПНЖК семейств н-6 и н-3 (Sum20-22n-6/Sum20-22n-3), также был достаточно высоким ( $D=0,72$  у.е.). В значительной мере интенсивность воспалительного ответа мог поддерживать и высокий показатель насыщенных ( $D=0,62$  у.е.) и мононенасыщенных ЖК ( $D=0,67$  у.е.). Один из самых значительных интегральных откликов был получен для показателя 18:1n-9/18:0 ( $D=0,84$  у.е.), отражающего метаболические превращения насыщенной стеариновой кислоты в мононенасыщенную олеиновую кислоту, что характеризует интенсивность образования ЖК с противовоспалительными свойствами [16, 17].

Исследование взаимодействия между показателями уровня эндогенных этаноламинов в плазме крови больных БА и сигнальных молекул иммунной системы позволило выявить следующие закономерности. Наибольший отклик иммунной системы был отмечен на уровне NAE 20:4n-6 ( $D=0,54$  у.е.) и NAE 22:6n-3 ( $D=0,52$  у.е.). Данные NAE проявляли максимальную вовлеченность в цитокиновую регуляцию при легкой БА. При этом из всех исследованных этаноламинов NAE 20:4n-6 имел максимальные связи с IL-17A ( $D=0,67$  у.е.), INF- $\gamma$  ( $D=0,52$  у.е.), TNF- $\alpha$  ( $D=0,5$  у.е.) и IL-2 ( $D=0,44$  у.е.). Вовлеченность NAE 22:6n-3 в формирование иммунного ответа характеризовалась высокими значениями интегрального показателя взаимодействий с IL-17A ( $D=0,67$  у.е.), IL-6 ( $D=0,61$  у.е.), TNF- $\alpha$  ( $D=0,59$  у.е.). Меньший отклик имели NAE 16:0 ( $D=0,48$  у.е.) и NAE 18:1 ( $D=0,31$  у.е.). NAE 16:0 имел наибольшую сопряженность с уровнями IL-6 ( $D=0,64$  у.е.), TNF- $\alpha$  ( $D=0,53$  у.е.) и IL-17A ( $D=0,51$  у.е.). N-ацилэтаноламиды являются ключевыми биоактивными регуляторами иммунных процессов. Возможности NAE в регуляции про- и

противовоспалительных механизмов определяются специфическим взаимодействием рецепторов и сигнальных путей. Так, NAE регулируют миграцию CD8+ клеток, ингибируют Th1/Th17 ответ, индуцируют апоптоз В-клеток, подавляют дегрануляцию и продукцию активных форм кислорода нейтрофилами, способствуют снижению экспрессии моноцитами различных цитокинов [18–20]. В свою очередь, провоспалительные стимулы, такие как липополисахариды, фактор активации тромбоцитов и другие, способны усиливать синтез NAE в макрофагальных клетках [21], что предполагает значимое влияние иммунной системы на активность NAE. Низкие уровни эндогенных этаноламинов могут способствовать недостаточному сигналингу в поддержании физиологического баланса синтеза цитокинов, что вносит свой вклад в нарушение регуляции иммунной системы [22]. Таким образом, наше исследование показывает наличие обширных перекрестных взаимодействий между NAE и компонентами иммунной системы у больных БА легкой степени тяжести. Мы считаем, что изменения содержания эндогенных NAE может являться одним из триггерных механизмов нарушения иммунного гомеостаза, вызывая усиление влияния провоспалительного компонента при легкой БА.

## Выводы

Установлено взаимодействие между показателями липидного профиля и сигнальных молекул иммунной системы у больных БА легкой степени тяжести. Наибольший отклик иммунной системы выявлен на содержание н-6 ЖК с провоспалительными свойствами и на активность образования олеиновой кислоты. Максимальная ответная реакция на модификацию ЖК спектра наблюдается для IL-17A, IL-10, IL-4, IL-6. Среди эндогенных этаноламинов значительную вовлеченность в цитокиновую регуляцию при легкой БА имеют NAE 20:4n6 и NAE 22:6n3. При этом NAE 20:4n-6 имеет максимальную взаимосвязь с IL-17A, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-2; NAE 22:6n3 – с IL-17A, IL-6, TNF- $\alpha$ . Полученные данные свидетельствуют, что нарушение метаболизма моно- и ПНЖК, а также их производных N-ацилэтаноламинов, вероятно, вносит дисрегуляцию в функционирование цитокинового звена иммунной системы, что может способствовать развитию и хронизации системной воспалительной реакции 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. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kovalenko I.S. Fatty acid epoxides in the regulation of the inflammation // Biomed. Chem. 2022. Vol.68, Iss.3. P.177–189. <https://doi.org/10.18097/PBMC20226803177>
2. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kovalenko I.S., Antonyuk M.V. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma // ROMJ. 2023. Vol.12, Iss.2. Article number:e201. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
3. Rodrigues H.G., Takeo S.F., Curi R., Vinolo M.A. Fatty acids as modulators of neutrophil recruitment, function and survival // Eur. J. Pharmacol. 2016. Vol.15, Iss.785. P.50–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.098>
4. Hidalgo M.A., Carretta M.D., Burgos R.A. Long chain fatty acids as modulators of immune cells function: contribution of FFA1 and FFA4 receptors // Front. Physiol. 2022. Vol.12. Article number:668330. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021>
5. Alhouayek M., Bottemanne P., Makriyannis A., Muccioli G.G. N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase and fatty acid amide hydrolase inhibition differentially affect N-acylethanolamine levels and macrophage activation // Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids. 2017. Vol.1862, Iss.5. P.474–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2017.01.001>
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
7. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Can. J. Biochem. Physiol. 1959. Vol.37, №8. P.911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>
8. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В., Антонюк М.В., Лобанова Е.Г., Калинина Е.П. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания // Биомедицинская химия. 2016. Т.62, Вып.3. С.341–347. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203341>
9. Vitkina T.I., Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Grigorieva E.A. The influence of weather and climate on patients with respiratory diseases in Vladivostok as a global health implication // J. Environ. Health Sci. Eng. 2019. Vol.17, №2. С.907–916. <https://doi.org/10.1007/s40201-019-00407-5>
10. Hong L., Herjan T., Bulek K., Xiao J., Comhair S., Erzurum S.C., Xiaoxia L., Liu C. Mechanisms of Corticosteroid resistance in type 17 asthma // J. Immunol. 2022. Vol.209, №10. P.1860–1869. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200288>
11. Carlini V., Noonan D.M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., Albini A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions // Front. Immunol. 2023, Vol.14. Article number:1161067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
12. Nur Husna S.M., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma // PeerJ. 2022. Vol.10. Article number:e13444. <https://doi.org/10.7717/peerj.1344>
13. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Knyshova V.V., Antonyuk M.V., Bocharova N.V., Kytikova O.Yu. Associations of fatty acid composition in leukocyte membranes with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease progression // ROMJ. 2022. Vol.11, №4. Article number:e0401. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0401>
14. Ma S., Ming Y., Wu J., Cui G. Cellular metabolism regulates the differentiation and function of T-cell subsets // Cell. Mol. Immunol. 2024. Vol.21, Iss.5. P.419–435. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01148-8>
15. Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Knyshova V.V. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology // ROMJ. 2019. Т. 8. № 1. С. 106. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0106>
16. Santa-Maria C., López-Enriquez S., Montserrat-de la Paz S., Geniz I., Reyes-Quiroz M.E., Moreno M., Palomares F., Sobrino F., Alba G. Update on anti-inflammatory molecular mechanisms induced by oleic acid // Nutrients. 2023. Vol.15, Iss.1. Article number:224. <https://doi.org/10.3390/nu15010224>
17. Silva-Martinez G.A., Rodriguez-Rios D., Vaquero A., Esteller M., Carmona F.J., Moran S., Nielsen F.C., Wickstrom-Lindholm M., Wrobel K., Wrobel K., Barbosa-Sabanero G., Zaina S., Lund G. Arachidonic and oleic acid exert distinct effects on the DNA methylome // Epigenetics. 2016. Vol.11, Iss.5. P.321–334. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1161873>
18. Barrie N., Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease // Eur. J. Rheumatol. 2017. Vol.4, Iss.3. P.210–218. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.17025>
19. Chiurchi V., Battistini L., Maccarrone M. Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity // Immunology. 2015. Vol.144, Iss.3. P.352–364. <https://doi.org/10.1111/imm.12441>
20. Tyryshnaya A., Konovalova S., Ponomarenko A., Egoraeva A., Manzhulo I. Fatty acid-derived N-acylethanolamines dietary supplementation attenuates neuroinflammation and cognitive impairment in LPS murine model // Nutrients. 2022. Vol.14. Vol.18. Article number:3879. <https://doi.org/10.3390/nu14183879>
21. Rahaman O., Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies // Immunology. 2021. Vol.164, Iss.2. P.242–252. <https://doi.org/10.1111/imm.13378>

22. Kurlyandchik I., Lauche R., Tiralongo E., Warne L.N., Schloss J. Plasma and interstitial levels of endocannabinoids and N-acylethanolamines in patients with chronic widespread pain and fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis // Pain Rep. 2022. Vol.7, Iss.6. Article number:e1045. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001045>

## REFERENCES

1. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kovalenko I.S. Fatty acid epoxides in the regulation of the inflammation. *Biomed. Chem.* 2022; 68(3):177–189. <https://doi.org/10.18097/PBMC20226803177>
2. Kytikova O.Y., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Kovalenko I.S., Antonyuk M.V. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma. *Russian Open Medical Journal* 2023; 12(2):e0201. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
3. Rodrigues H.G., Takeo S.F., Curi R., Vinolo M.A. Fatty acids as modulators of neutrophil recruitment, function and survival. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 15(785):50–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.098>
4. Hidalgo M.A., Carretta M.D., Burgos R.A. Long chain fatty acids as modulators of immune cells function: contribution of FFA1 and FFA4 receptors. *Front. Physiol.* 2021; 12:668330. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.668330>
5. Alhouayek M., Bottemanne P., Makriyannis A., Muccioli G.G. N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase and fatty acid amide hydrolase inhibition differentially affect N-acylethanolamine levels and macrophage activation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol.* 2017; 5(1862):474–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2017.01.001>
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
7. Bligh E. G., Dyer W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian J. Biochem. Physiol.* 1959; 8(37):911–917. <https://doi.org/10.1139/O59-099>
8. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Lobanova E.G., Kalinina E.P. [Association of fatty acid metabolism with systemic inflammatory response in chronic respiratory diseases]. *Biomed. chem.* 2016; 3(62):341–347 (in Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203341>
9. Vitkina T.I., Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Grigorieva E.A. The influence of weather and climate on patients with respiratory diseases in Vladivostok as a global health implication. *J. Environ. Health Sci. Eng.* 2019; 2(17):907–916. <https://doi.org/10.1007/s40201-019-00407-5>
10. Hong L., Herjan T., Bulek K., Xiao J., Comhair S., Erzurum S.C., Xiaoxia L., Liu C. Mechanisms of corticosteroid resistance in type 17 asthma. *J. Immunol.* 2022; 10(209):1860–1869. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200288>
11. Carlini V., Noonan D.M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., Albini A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front. Immunol.* 2023; 14:1161067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
12. Nur Husna S.M., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S. Wong K.K. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma. *PeerJ* 2022; 10:e13444. <https://doi.org/10.7717/peerj.13444>
13. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Knyshova V.V., Antonyuk M.V., Bocharova N.V., Kytikova O. Yu. Associations of fatty acid composition in leukocyte membranes with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease progression. *ROMJ* 2022. 11(4):e0401. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0401>
14. Ma S., Ming Y., Wu J., Cui G. Cellular metabolism regulates the differentiation and function of T-cell subsets. *Cell. Mol. Immunol.* 2024. 21(5):419–435. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01148-8>
15. Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Knyshova V.V. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology. *ROMJ* 2019; 1(8): e0106
16. Santa-Maria C., Lopez-Enriquez S., Montserrat-de la Paz S., Geniz I., Reyes-Quiroz M.E., Moreno M., Palomares F., Sobrino F., Alba G. Update on anti-inflammatory molecular mechanisms induced by oleic acid. *Nutrients* 2023; 15(1):224. <https://doi.org/10.3390/nu15010224>
17. Silva-Martinez G.A., Rodriguez-Rios D., Vaquero A., Esteller M., Carmona F.J., Moran S., Nielsen F.C., Wickstrom-Lindholm M., Wrobel K., Wrobel K., Barbosa-Sabanero G., Zaina S., Lund G. Arachidonic and oleic acid exert distinct effects on the DNA methylome. *Epigenetics* 2016; 11(5):321–334. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1161873>
18. Barrie N., Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. *Eur. J. Rheumatol.* 2017; 3(4):210–218. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.17025>
19. Chiurchi V., Battistini L., Maccarrone M. Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity. *Immunology* 2015; 144(3):352–364. <https://doi.org/10.1111/imm.12441>
20. Tyrtyshnaya A., Konovalova S., Ponomarenko A., Egoraeva A., Manzhulo I. Fatty acid-derived N-acylethanolamines dietary supplementation attenuates neuroinflammation and cognitive impairment in LPS murine model. *Nutrients* 2022; 14(18):3879. <https://doi.org/10.3390/nu14183879>
21. Rahaman O., Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology* 2021; 2(1.164):242–252. <https://doi.org/10.1111/imm.13378>
22. Kurlyandchik I., Lauche R., Tiralongo E., Warne L.N., Schloss J. Plasma and interstitial levels of endo-cannabinoids

and N-acylethanolamines in patients with chronic widespread pain and fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Pain Rep.* 2022; 6(7):e1045. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001045>

**Информация об авторах:**

**Татьяна Исааковна Виткина**, д-р биол. наук, профессор РАН, заведующий 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: tash30@mail.ru

**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

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

**Ермоленко Екатерина Владимировна**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории сравнительной биохимии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: ecrirre\_711@mail.ru

**Author information:**

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

**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

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

**Ekaterina V. Ermolenko**, Ph.D (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Comparative Biochemistry, A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: ecrirre\_711@mail.ru

Поступила 02.10.2024  
Принята к печати 30.10.2024

Received October 02, 2024  
Accepted October 30, 2024

УДК 577.112.825:577.122.8[616.233-008.811.6:616-053.4/-71]612-017.11/.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-111-117

## РОЛЬ БЕЛКА СУРФАКТАНТА SP-D В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

А.Н.Власова, Е.В.Фефелова, Н.Н.Цыбиков, Н.Л.Потапова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

**РЕЗЮМЕ.** Синдром бронхиальной обструкции остается одной из актуальных проблем в педиатрии. Одним из неинвазивных методов диагностики у детей является определение показателей местной неспецифической иммунной защиты. **Цель.** Изучить роль белка сурфактанта SP-D в функционировании врожденного и адаптивного звена иммунитета у детей с бронхиальной обструкцией. **Материалы и методы.** Обследовано 183 ребенка: 1 группа – пациенты с концентрацией белка SP-D от 100 до 500 нг/мл (n=21), 2 группа – пациенты с концентрацией SP-D менее 100 нг/мл (n=92), контрольная группа – здоровые дети с уровнем SP-D более 500 нг/мл (n=70). Всем детям методом иммуноферментного анализа проводили исследование концентраций белка сурфактанта SP-D в конденсате выдыхаемого воздуха, определяли содержание IgA, IgM, IgG, IgE, а-дефензинов 1-3 в сыворотке крови. **Результаты.** Содержание IgA оказалось ниже на 44,4% и 33,3% в первой и во второй группах, соответственно, по сравнению с контрольной группой. В 1 и 2 группе пациентов выявлен более высокий уровень IgE по сравнению со здоровыми детьми. Не установлено разницы в уровнях IgM и IgG в группах исследуемых пациентов. Концентрация а-дефензинов 1-3 в 1 группе пациентов оказалась в 6,8 раз ниже по сравнению с контрольной группой, во 2 группе – ниже в 1,7 раза. **Заключение.** Снижение уровня SP-D оказывает влияние на показатели как врожденного, так и адаптивного иммунитета. На фоне низких значений SP-D белка выявлено пониженное содержание IgA и а-дефензинов, а также высокая концентрация IgE.

*Ключевые слова:* SP-D белок, а-дефензины, бронхиальная обструкция, дети.

## THE ROLE OF SURFACTANT PROTEIN SP-D IN THE FUNCTIONING OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION

A.N.Vlasova, E.V.Fefelova, N.N.Tsybikov, N.L.Potapova

Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672090, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Bronchial obstruction syndrome remains a significant issue in pediatrics. One of the non-invasive diagnostic methods in children is the determination of local nonspecific immune defense indicators. **Aim.** To study the role of surfactant protein SP-D in the functioning of the innate and adaptive immunity in children with bronchial obstruction. **Materials and methods.** A total of 183 children were examined: Group 1 consisted of patients with SP-D protein concentrations ranging from 100 to 500 ng/mL (n=21), Group 2 with less than 100 ng/mL (n=92), and a control group of healthy children with SP-D levels above 500 ng/mL (n=70). All children underwent enzyme-linked immunoassay to determine the concentrations of surfactant protein SP-D in exhaled breath condensate, and levels of IgA, IgM, IgG, IgE, and α-defensins 1-3 in serum. **Results.** The content of IgA was found to be 44.4% and 33.3% lower in the first and second groups, respectively, compared to the control group. Higher levels of IgE were detected in Groups 1 and 2 compared

### Контактная информация

Анна Николаевна Власова, ассистент кафедры поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: annamustang@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Anna N. Vlasova, Assistant of Department of outpatient pediatrics with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation. E-mail: annamustang@mail.ru

### Для цитирования:

Власова А.Н., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Потапова Н.Л. Роль белка сурфактанта SP-D в функционировании врожденного и адаптивного звена иммунитета у детей с бронхиальной обструкцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.111–117. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-111-117

### For citation:

Vlasova A.N., Fefelova E.V., Tsybikov N.N., Potapova N.L. The role of surfactant protein SP-D in the functioning of innate and adaptive immunity in children with bronchial obstruction. *Bületeren' fiziologii i patologii dyhaniâ* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (94):111–117 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-111-117

to healthy children. No differences were observed in IgM and IgG levels among the study groups. The concentration of  $\alpha$ -defensins 1-3 was 6.8 times lower in Group 1 compared to the control group, and 1.7 times lower in Group 2. **Conclusion.** Reduced levels of SP-D affect both innate and adaptive immunity indicators. Low SP-D protein values were associated with decreased IgA and  $\alpha$ -defensins levels, as well as high IgE concentrations.

*Key words:* SP-D protein,  $\alpha$ -defensins, bronchial obstruction, children.

Иммунная система человека представляет собой сложную сеть клеток и молекул, обеспечивающих защиту от разнообразных патогенов, включая бактерии, вирусы, грибы и паразиты. Эта защита обеспечивается двумя основными ветвями иммунитета: врожденным и адаптивным [1]. Врожденный иммунитет представляет собой первую линию обороны, характеризующуюся быстрой и неспецифической реакцией на патогены. Ключевыми компонентами врожденного иммунитета являются фагоциты, натуральные киллеры, антимикробные пептиды (например, альфа-дефензины), а также различные цитокины и система комплемента. Эти элементы обеспечивают мгновенную реакцию на инфекцию, распознавая и уничтожая широкий спектр микроорганизмов. Адаптивный иммунитет, в свою очередь, развивается медленнее, но обеспечивает высокую степень специфичности и долговременную защиту. Основными клеточными компонентами адаптивного иммунитета являются Т- и В-лимфоциты. В-лимфоциты продуцируют антитела (иммуноглобулины (Ig) A, M, G, E и D), которые играют ключевую роль в нейтрализации патогенов и обеспечении иммунологической памяти. Т-лимфоциты участвуют в координации иммунного ответа и уничтожении инфицированных клеток [1].

Важным компонентом регуляции иммунитета в легочной ткани является сурфактант, 10% которого составляют синтезируемые альвеолоцитами 2-го типа и клетками Клара белковые фракции, такие как поверхностно-активные белки семейства коллектинов – SP (Surfactant Protein): SP-A, SP-D, SP-B и SP-C. Они вносят огромный вклад в гомеостаз поверхностно-активных веществ и легочный иммунитет, а также подавляют аллергические реакции.

Наибольший интерес представляет белок SP-D [2, 3], обеспечивающий первую линию обороны против патогенов и поддерживающий резистентность легочной ткани [4, 5]. Белок может нейтрализовать вирус гриппа A, взаимодействуя с олигосахаридами маннозы в непосредственной близости от локуса связывания гемагглютинина и предотвращая взаимодействие с сиаловыми кислотами [6]. В ряде исследований показано, что введение экзогенного сурфактантного белка SP-D в легкие мышей снижает вирусную нагрузку и уменьшает инфильтрацию нейтрофилов, а также уровни воспалительных цитокинов в легких, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин 6 [7, 8]. SP-D контактирует с гликозилированным спайковым белком SARS-CoV-2 и предотвращает дальнейшее повреждение клеток. Содержание SP-D в плазме крови было повышено при тяжелой пневмонии, сопровож-

дающейся острым респираторным синдромом, а также при тяжелом течении COVID-19 [9]. При снижении уровня SP-D при бронхите с синдромом бронхиальной обструкции, бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких повышается риск присоединения вирусной инфекции и обострения заболевания [4, 10].

SP-D способен взаимодействовать с различными рецепторами на альвеолярных макрофагах, снижая продукцию ФНО- $\alpha$ , белок также конкурирует с липополисахаридами за связывание CD14 [11]. SP-D напрямую модулирует Т-клетки и ингибирует антигенную и митогенную индуцированную пролиферацию Т-клеток через интерлейкин-2-зависимый и интерлейкин-2-независимый механизмы [12]. SP-D оказывает воздействие на адаптивную иммунную систему, участвуя в процессе апоптоза Т-клеток. Данный процесс проявляется в предотвращении активации каспазы-8 и каспазы-3 SP-D для ингибирования лиганда CD95-Fas и индуцированного рецептором апоптоза цитокина TRAIL [13].

Цель: изучить роль SP-D белка сурфактанта в функционировании врожденного и адаптивного звена иммунитета у детей с бронхиальной обструкцией.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проведено согласно Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (с поправками 2013 г.), правилам клинической практики в Российской Федерации, утверждённым приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 №200н, и одобрено локальным этическим комитетом Федерального Государственного бюджетного учреждения высшего образования «Читинская Государственная медицинская академия» (протокол №44 от 09.11.2012).

В исследование включено 183 пациента, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлиническом звене Государственного учреждения здравоохранения «Детский клинический медицинский центр» города Читы, в детских поликлинических отделениях №4 и №5. В начале исследования детей отбирали по группе здоровья, а также наличию или отсутствию бронхиальной обструкции в анамнезе.

Группы пациентов формировали по уровню белка сурфактанта SP-D в конденсате выдыхаемого воздуха. Критерием включения в 1 исследуемую группу ( $n=21$ ) явился уровень SP-D в диапазоне от 100 до 500 нг/мл. В данную группу вошли дети с рекуррентными респираторными инфекциями, перенесшие острые респираторные заболевания от 7 и более раз в год, имеющие

осложнения в виде бронхиальной обструкции – 18 детей с редкими (до 2 раз в год) эпизодами бронхиальной обструкции и 3 ребенка с частыми (3 и более раза в год) или повторными бронхобструкциями, на момент исследования диагноз бронхиальной астмы не был установлен. Вторая группа (n=92) характеризовалась наличием содержания SP-D менее 100 нг/мл, из них 35 – с редкими и 57 – с частыми эпизодами бронхиальной обструкции. В контрольную группу вошли 70 детей с уровнем SP-D более 500 нг/мл, относящиеся к 1 и 2 группам здоровья, не имеющие отклонений в состоянии здоровья, у которых острые респираторные инфекции отмечались не более 3 раз за год. Критериями исключения для всех групп детей было наличие хронической и врожденной патологии, глистные инвазии, нежелание родителей участвовать в исследовании. Средний возраст всех детей составил  $6,0 \pm 0,1$  лет, в их числе – 45% девочек и 55% мальчиков.

Всем детям в конденсате выдыхаемого воздуха, собранного общепринятым способом, методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводили исследование содержания белка сурфактанта SP-D с использованием набора Human SP-D ELISA KIT (Нидерланды) на фотометре-анализаторе ИФА Expert 96 (I ASYS Hitech GmbH, Австрия) согласно протоколу производителя [14].

Забор периферической крови из вены осуществляли утром натощак. Методом ИФА в сыворотке крови проводилось определение уровней общих IgA, IgM, IgG, IgE и  $\alpha$ -дефензинов 1-3 с помощью наборов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) согласно протоколу производителя.

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v.26. Проведена проверка нормальности распределения по методу Колмогорова-Смирнова. Для сравнения непрерывных величин с нормальным распределением признаков применяли параметрический t-критерий Стьюдента, данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении, отличном от ненормального, применяли критерий Краскела-Уиллса для сравнения 3 групп; с целью сравнения 2 несвязанных групп использовали критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха 25 и 75 процентиляй (Q25 и Q75). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Зависимость между показателями выявляли при помощи парной корреляции Спирмена ( $r_s$ ) с определением силы связи, а также статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

В группе здоровых детей уровень SP-D белка был 981,0 [579,9;1410,0] нг/мл, в то время как у пациентов 1 группы данный показатель составил 106,1 [105,9;116,1] нг/мл, во 2 группе – 46,4 [34,2;97,1] нг/мл.

Не установлено разницы в уровнях IgM и IgG

между 1 и 2 группами детей. Содержание IgA оказалось ниже на 44,4% – в первой и на 33,3% – во второй группах по сравнению с контрольной группой ( $p=0,0001$ ). При этом в обеих группах пациентов был выявлен высокий уровень IgE, почти в 20 раз превышающий этот показатель в контрольной группе. Такой сдвиг свидетельствует, по нашему мнению, о наличии аллергии I типа (табл. 1).

Медианное значение концентрации  $\alpha$ -дефензинов 1-3 в 1 группе составило 43,5 нг/мл, что ниже их содержания у здоровых детей в 6,8 раз ( $p=0,001$ ). В то время как во 2 группе уровень  $\alpha$ -дефензинов 1-3 был ниже его концентрации у здоровых детей в 1,7 раз ( $p=0,001$ ) (табл. 1).

Анализ взаимосвязи между белком SP-D и IgA показал слабую корреляционную зависимость, также слабая связь была выявлена с  $\alpha$ -дефензинами 1-3. Умеренная отрицательная связь была обнаружена между SP-D и IgE (табл. 2).

Повышенное высвобождение SP-D в ответ на воспаление или повреждение легочной ткани способствует уменьшению поверхностного натяжения в альвеолах, что предотвращает их коллапс в конце выдоха. Однако при частых эпизодах обструкции постоянная выработка белка сурфактанта SP-D приводит к утолщению стенок бронхов и уменьшению их просвета [15]. В свою очередь, дефицит сурфактантного белка приводит к гиперсекреции муцина. Так в последних исследованиях показано, что SP-D путем лигирования сигнального регуляторного белка  $\alpha$  и тирозиновой фосфатазы с Src-гомологичным-1 доменом опосредованного дефосфорилирования экстрацеллюлярно-регулируемой киназой ингибитирует повышенную выработку муцина [16].

Белок SP-D может взаимодействовать с IgA, что приводит к нейтрализации патогенов и их удалению [2, 15]. SP-D способен напрямую или опосредованно влиять на активацию и функционирование В-клеток, производящих IgA [2, 3]. Данные, полученные в ходе нашего исследования, подтверждают этот факт.

В результате проведенного исследования нами было обнаружено, что у пациентов с рецидивами бронхиальной обструкции и низкой концентрацией белка сурфактанта SP-D выявлен высокий уровень IgE. Сурфактантный белок D и IgE играют важные, но различные роли в иммунной системе, особенно в контексте аллергических реакций и защиты дыхательных путей. IgE является классом антител, который в норме ассоциируется в основном с защитой от паразитарных инфекций, а в патологии – с аллергической реакцией 1-го типа [17, 18]. Кроме этого, SP-D уменьшает воспаление, вызванное активацией IgE, за счет подавления выработки провоспалительных цитокинов и хемокинов [19]. Таким образом, SP-D играет роль в регуляции аллергических реакций 1-го типа, влияя на активность и функцию IgE, что делает его потенциальной мишенью для лечения аллергических заболеваний, в том числе

бронхиальной обструкции [19]. Однако механизмы этих взаимодействий сложны и требуют дальнейших

исследований.

**Таблица 1**  
**Содержание иммуноглобулинов и  $\alpha$ -дефензинов 1-3 у детей с разным уровнем белка сурфактанта SP-D**

Показатель	Содержание SP-D в группах, нг/мл			Тестовая статистика	
	Уровень SP-D>500, n=70	Уровень SP-D 100-500, n=21	Уровень SP-D<100, n=92	критерий Краскела-Уоллиса	критерий Манна-Уитни
	контрольная группа	первая группа	вторая группа		
IgA, г/л	1,8 [1,0;9,3]	1,0 [0,3;3,1]	1,2 [0,2;4,4]	H=30,6; p=0,0001	$U_{k-1}=342, p_{k-1}=0,0001;$ $U_{k-2}=1685, p_{k-2}=0,0001;$ $U_{1-2}=953, p_{1-2}=0,9$
IgM, г/л	4,0 [0,5;4,5]	2,1 [0,6;7,2]	2,1 [0,6;4,5]	H=3,7; p=0,1	$U_{k-1}=627, p_{k-1}=0,3;$ $U_{k-2}=2567, p_{k-2}=0,06;$ $U_{1-2}=935, p_{1-2}=0,8$
IgG, г/л	10,3 [5,8;14,2]	7,8 [3,8;14,4]	11,4 [6,0;14,4]	H=7,5; p=0,02	$U_{k-1}=664, p_{k-1}=0,5;$ $U_{k-2}=468, p_{k-2}=0,1;$ $U_{1-2}=749, p_{1-2}=0,1$
IgE, ME/мл	7,4 [1,5;71,6]	153,1 [13,7;668,0]	153,0 [11,0;1309,0]	H=94,3; p=0,0001	$U_{k-1}=78, p_{k-1}=0,001;$ $U_{k-2}=497, p_{k-2}=0,001;$ $U_{1-2}=912, p_{1-2}=0,7$
$\alpha$ -дефензины 1-3, пг/мл	298,3 [114,0;821,0]	43,5 [3,3;454,0]	175,0 [7,8;454,0]	H=30,7; p=0,0001	$U_{k-1}=264, p_{k-1}=0,001;$ $U_{k-2}=2016, p_{k-2}=0,001;$ $U_{1-2}=527, p_{1-2}=0,001$

*Примечание:*  $U_{k-1}$  – различия между контрольной и 1 группой,  $p_{k-1}$  – статистическая значимость различий между контрольной и 1 группой;  $U_{k-2}$  – различия между контрольной и 2 группой,  $p_{k-2}$  – статистическая значимость между контрольной и 2 группой;  $U_{1-2}$  – различия между 1 и 2 группами,  $p_{1-2}$  – статистическая значимость между 1 и 2 группами.

**Таблица 2**  
**Связь между SP-D белком и показателями врожденного и адаптивного звена иммунитета**

Показатель	Корреляционная связь
IgA	$r_s=0,3, p=0,01$
IgE	$r_s=-0,6, p=0,001$
$\alpha$ -дефензины 1-3	$r_s=0,2, p=0,001$

SP-D усиливает антимикробный эффект  $\alpha$ -дефензинов, облегчая их доступ к микробным мембранам за счет агрегации патогенов и усиления их фагоцитоза [20]. SP-D и  $\alpha$ -дефензины взаимодействуют друг с другом и с другими компонентами иммунной системы, координируя оборонительный ответ организма против инфекции. В нашем исследовании у пациентов обеих групп концентрация данных показателей была снижена, однако в группе с частыми рецидивами уровень  $\alpha$ -дефензинов выше, чем в первой группе. Вероятно, причиной может являться очень низкий уровень сурфактантного белка D, что в свою очередь, приводит к

развитию компенсаторных механизмов и перераспределению функции неспецифической местной защиты на катионные пептиды [21]. Таким образом, SP-D и  $\alpha$ -дефензины дополняют друг друга в обеспечении защиты дыхательных путей, каждый внося свой вклад в антимикробную защиту и регуляцию воспалительных процессов.

#### Вывод

Снижение уровня SP-D оказывает влияние на показатели как врожденного, так и адаптивного иммунитета. На фоне низких значений SP-D белка выявлено

пониженное содержание IgA и  $\alpha$ -дефензинов, а также высокая концентрация IgE. Это подтверждается наличием корреляционной зависимости между данными показателями. Слабые корреляционные связи обнаружены между SP-D и IgA, а также SP-D и  $\alpha$ -дефензинами, тогда как умеренная обратная корреляционная связь между SP-D и IgE свидетельствует о течении реакции по типу гиперчувствительности 1 типа у детей на фоне развития бронхиальной обструкции.

### 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. Marshall J.S., Warrington R., Watson W., Kim H.L. An introduction to immunology and immunopathology // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2018. Vol.14. (Suppl. 2). Article number:49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
2. Laura E.C., Moukhtar A., Maria L.T. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response // Respir. Res. 2016. Vol.17, Iss.1. Article number:66. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0385-9>
3. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties // Front. Immunol. 2021. Vol.11. Article number:622598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622598>
4. Principe S., Benfante A., Battaglia S., Maitland Van Der Zee A.H., Scichilone N. The potential role of SP-D as an early biomarker of severity of asthma // J. Breath Res. 2021. Vol.15, Iss.4. Article number:041001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac20c1>
5. Watson A., Phipps MJS, Clark H.W., Skylaris C.K., Madsen J. Surfactant proteins A and D: trimerized innate immunity proteins with an affinity for viral fusion proteins // J. Innate Immun. 2019. Vol.11, Iss.1. P.13–28. <https://doi.org/10.1159/000492974>
6. Hartshorn K.L., Webby R., White M.R., Tecle T., Pan C., Boucher S. Role of viral hemagglutinin glycosylation in anti-influenza activities of recombinant surfactant protein D // Respiratory Res. 2008. Vol.9, Iss.1. Article number:65. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-65>
7. Al-Ahdal M.N., Murugaiah V., Varghese P.M., Abozaid S.M., Saba I., Al-Qahtani A.A. Entry inhibition and modulation of pro-inflammatory immune response against influenza a virus by a recombinant truncated surfactant protein D // Front Immunol. 2018. Vol.9. Article number:1586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01586>
8. Al-Qahtani A.A., Murugaiah V., Bashir H.A., Pathan A.A., Abozaid S.M., Makarov E. Full-length human surfactant protein A inhibits influenza A virus infection of A549 lung epithelial cells: a recombinant form containing neck and lectin domains promotes infectivity // Immunobiology. 2019. Vol.224, Iss.3. P.408–418. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.02.006>
9. Kerget B., Kerget F., Koçak A.O., Kızıltunç A., Araz Ö., Uçar E.Y. Are serum interleukin 6 and surfactant protein D levels associated with the clinical course of COVID-19 // Lung. 2020. Vol.198, Iss.5. P.777–784. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00393-8>
10. Choi Y., Jang J., Park H.S. Pulmonary Surfactants: a new therapeutic target in asthma // Curr. Allergy Asthma Rep. 2020. Vol.20, Iss.11. Article number:70. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00968-8>
11. Sano H., Chiba H., Iwaki D., Sohma H., Voelker D.R., Kuroki Y. Surfactant proteins A and D bind CD14 by different mechanisms // J. Biol Chem. 2000. Vol.275, Iss.29. P.22442–22451. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001107200>
12. Mukherjee S., Giamberardino C., Thomas J., Evans K., Goto H., Ledford J.G. Surfactant protein A integrates activation signal strength to differentially modulate T-cell proliferation // J. Immunol. 2012. Vol.188, Iss.3. P.957–967. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100461>
13. Djiaude P., Kotra L.P., Sweezey N., Palaniyar N. Surfactant protein D delays Fas- and TRAIL-mediated extrinsic pathway of apoptosis in T cells // Apoptosis. 2017. Vol.22, Iss.5. P.730–740. <https://doi.org/10.1007/s10495-017-1348-4>
14. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый способ исследования функций легких) // Терапевтический архив. 1980. Т.52, №3. С.65–68. EDN: ZQFCOO.
15. Hohlfeld J.M. The role of surfactant in asthma // Respir. Res. 2002. Vol.3, Iss.1. Article number:4. <https://doi.org/10.1186/r176>
16. Hata K., Tsubouchi K., Suzuki K., Eto D., Ando H., Yanagihara T., Kan-O K., Okamoto I. Surfactant protein D prevents mucin overproduction in airway goblet cells via SIRP $\alpha$  // Sci. Rep. 2024. Vol.14, Iss.1. Article number:1799. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52328-5>
17. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE mast cells, basophils, and eosinophils // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.031>

Vol.125, Iss.2. (Suppl 2): S73–S80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>

18. Колесникова Н.В. Тучные клетки при аллергическом и инфекционном воспалении // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022. Т.6, №2. С.79–84. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-79-84>

19. Chang T.M., Hsiao T.C., Yang T.Y., Huang H.C. IgE-Induced mast cell activation is suppressed by dihydromyricetin through the inhibition of NF-κB signaling pathway // Molecules. 2021. Vol.26, Iss.13. Article number:3877. <https://doi.org/10.3390/molecules26133877>

20. Grubor B., Meyerholz D.K., Ackermann M.R. Collectins and cationic antimicrobial peptides of the respiratory epithelia // Vet. Pathol. 2006. Vol.43, Iss.5. P.595–612. <https://doi.org/10.1354/vp.43-5-595>

21. Власова А.Н., Витковский Ю.А. Предикторы развития частых эпизодов бронхиальной обструкции у детей с острым бронхитом // Забайкальский медицинский вестник. 2022. №4. С.27–33. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_27](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_27)

## REFERENCES

1. Marshall J.S., Warrington R., Watson W., Kim H.L. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14:2:49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
2. Laura E.C., Moukhtar A., Maria L.T. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response. *Respir. Res.* 2016; 17(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0385-9>
3. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties. *Front. Immunol.* 2021; 11:622598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622598>
4. Principe S., Benfante A., Battaglia S., Maitland Van Der Zee A.H., Scichilone N. The potential role of SP-D as an early biomarker of severity of asthma. *J. Breath Res.* 2021; 15(4):041001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac20c1>
5. Watson A., Phipps MJS, Clark H.W., Skylaris C.K., Madsen J. Surfactant proteins A and D: trimerized innate immunity proteins with an affinity for viral fusion proteins. *J. Innate Immun.* 2019; 11(1):13–28. <https://doi.org/10.1159/000492974>
6. Hartshorn K.L., Webby R., White M.R., Tecle T., Pan C., Boucher S. Role of viral hemagglutinin glycosylation in anti-influenza activities of recombinant surfactant protein D. *Respiratory Res.* 2008; 9(1):65. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-65>
7. Al-Ahdal M.N., Murugaiah V., Varghese P.M., Abozaid S.M., Saba I., Al-Qahtani A.A. Entry inhibition and modulation of pro-inflammatory immune response against influenza a virus by a recombinant truncated surfactant protein D. *Front. Immunol.* 2018; 9:1586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01586>
8. Al-Qahtani A.A., Murugaiah V., Bashir H.A., Pathan A.A., Abozaid S.M., Makarov E. Full-length human surfactant protein A inhibits influenza A virus infection of A549 lung epithelial cells: a recombinant form containing neck and lectin domains promotes infectivity. *Immunobiology* 2019; 224 (3):408–418. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.02.006>
9. Kerget B., Kerget F., Koçak A.O., Kızıltunç A., Araz Ö., Uçar E.Y. Are serum interleukin 6 and surfactant protein D levels associated with the clinical course of COVID-19. *Lung* 2020; 198(5): 777–784. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00393-8>
10. Choi Y., Jang J., Park H.S. Pulmonary Surfactants: a new therapeutic target in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020; 20(11): 70. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00968-8>
11. Sano H., Chiba H., Iwaki D., Sohma H., Voelker D.R., Kuroki Y. Surfactant proteins A and D bind CD14 by different mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(29):22442–22451. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001107200>
12. Mukherjee S., Giamberardino C., Thomas J., Evans K., Goto H., Ledford J.G. Surfactant protein A integrates activation signal strength to differentially modulate T-cell proliferation. *J. Immunol.* 2012; 188(3):957–967. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100461>
13. Djiaude P., Kotra L.P., Sweezey N., Palaniyar N. Surfactant protein D delays Fas- and TRAIL-mediated extrinsic pathway of apoptosis in T cells. *Apoptosis* 2017; 22(5): 730–740. <https://doi.org/10.1007/s10495-017-1348-4>
14. Sidorenko G.I., Zborovskiy E.I., Levina D.I. [Surface-active properties of exhaled air condensate (a new way to study lung functions)]. *Terapevticheskiy arkhiv* 1980; 52(3): 65–68 (in Russian).
15. Hohlfeld J.M. The role of surfactant in asthma. *Respir. Res.* 2002; 3(1):4. <https://doi.org/10.1186/rr176>
16. Hata K., Tsubouchi K., Suzuki K., Eto D., Ando H., Yanagihara T., Kan-O K., Okamoto I. Surfactant protein D prevents mucin overproduction in airway goblet cells via SIRPa. *Sci. Rep.* 2024; 14(1):1799. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52328-5>
17. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE mast cells, basophils, and eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(2-2):S73–S80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>
18. Kolesnikova N.V. [Mast cells in allergic and infectious inflammation]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian medical inquiry* 2022; 6(2):79–84 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-79-84>
19. Chang T.M., Hsiao T.C., Yang T.Y., Huang H.C. IgE-Induced mast cell activation is suppressed by dihydromyricetin

through the inhibition of NF-κB signaling pathway. *Molecules* 2021; 26(13):3877. <https://doi.org/10.3390/molecules26133877>

20. Grubor B., Meyerholz D.K., Ackermann M.R. Collectins and cationic antimicrobial peptides of the respiratory epithelia. *Vet. Pathol.* 2006; 43(5):595–612. <https://doi.org/10.1354/vp.43-5-595>

21. Vlasova A.N., Vitkovskiy Yu.A. [Predictors for the development of frequent episodes of bronchial obstruction in children with acute bronchitis]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin* 2022; 4:27–33 (in Russian). [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_4\\_27](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_4_27)

---

**Информация об авторах:**

**Анна Николаевна Власова**, ассистент кафедры поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1568-7111>; e-mail: annamustang@mail.ru

**Елена Викторовна Фефелова**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>; e-mail: fefelova.elena@mail.ru

**Намжил Нанзатович Цыбиков**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>; e-mail: thybikov@mail.ru

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

**Author information:**

**Anna N. Vlasova**, Assistant of Department of outpatient pediatrics with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0002-1568-7111>; e-mail: annamustang@mail.ru

**Elena V. Fefelova**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pathophysiology, Chita State Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0002-0724-0352>; e-mail: fefelova.elena@mail.ru

**Namzhil N. Tsybikov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Chita State Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>; e-mail: thybikov@mail.ru

**Natalia L. Potapova**, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Department of outpatient pediatrics with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

---

Поступила 13.06.2024  
Принята к печати 23.09.2024

Received June 13, 2024  
Accepted September 23, 2024

УДК 618.3-06:612.112.95(577.352.336:577.125.8)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-118-127

## ЛИПИДНЫЕ РАФТЫ И ИХ РОЛЬ В ИЗМЕНЕНИИ СВОЙСТВ МОНОЦИТОВ В КРОВИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.А.Андреевская, Е.М.Устинов, К.С.Лязгиян

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В современной литературе достаточно широко представлены вопросы, связанные с патогенезом COVID-19 во время беременности. Вместе с тем, остается не решенной проблема нарушения функционирования моноцитарно/макрофагальной системы у беременных в аспекте влияния изменений липидного микроокружения мембранны, вызванная SARS-CoV-2. **Цель.** Сравнительное изучение и поиск связи липидных рафтов с экспрессией на моноцитах CD-рецепторов, участвующих в формировании иммунного ответа у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности. **Материалы и методы.** Проведено исследование женщин с легкой ( $n=25$ ) и средней ( $n=27$ ) степенью тяжести COVID-19 в третьем триместре беременности и 25 женщин, не инфицированных SARS-CoV-2 во время беременности. Методом проточной цитометрии на моноцитах крови выявлялись липидные рафты по интенсивности образования комплекса В-субъединицы холерного токсина (CXT)/гангиозид GM1, а также экспрессии Fc $\gamma$  рецептора II типа (CD32), маннозного рецептора (CD206), рецепторов фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) и 2 типа (TNFR2), интерлейкина 17 (IL17R) и лиганды индуцирующего апоптоз (TRAIL). Микроскопия липидных рафтов осуществлялась с использованием флуоресцентного микроскопа. **Результаты.** Было установлено увеличение плотности распределения и количества рафтов в мемbrane моноцитов, которые при средней степени тяжести были в 1,6 раза ( $p<0,001$ ) выше, чем при легком течении заболевания. Уровень экспрессии CD206 увеличивался в 1,8 раза ( $p<0,001$ ), CD32 – в 1,05 раза ( $p<0,05$ ), TNFR1 – в 1,2 раза ( $p<0,001$ ), IL17R – в 1,7 раза ( $p<0,001$ ) и TRAIL – в 1,4 раза ( $p<0,001$ ) по сравнению с легким течением заболевания. Отличий в экспрессии TNFR2 между подгруппами не обнаруживалось ( $p=0,781$ ). Была выявлена прямая связь уровня экспрессии липидных рафтов с CD206 ( $\rho=0,70$ ,  $p<0,01$ ), с CD32 ( $\rho=0,77$ ,  $p<0,01$ ), с TNFR1 ( $\rho=0,63$ ,  $p<0,01$ ), с IL17R ( $\rho=0,60$ ,  $p<0,01$ ) и с TRAIL ( $\rho=0,70$ ,  $p<0,01$ ). Также была установлена обратная связь срока родов с экспрессией рафтов ( $\rho=-0,53$ ,  $p<0,01$ ), CD206 ( $\rho=-0,36$ ,  $p=0,008$ ) и CD32 ( $\rho=-0,32$ ,  $p=0,02$ ). Вместе с тем, срок беременности на момент заболевания не был связан с изменением экспрессии липидных рафтов и CD-рецепторов. **Заключение.** У женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, моноциты представлены в основном провоспалительным фенотипом, экспрессирующим повышенное количество маркеров предактивации CD206 и CD32, а также рецепторов цитокинов TNFR1, IL17R и TRAIL. Можно предположить, что увеличение экспрессии CD206, CD32 и IL17R, которая имела прямую связь с количеством липидных рафтов, может иметь непосредственное отношение к активации моноцитов и, таким образом, к тяжести течения инфекции и, следовательно, к развитию осложнений во время беременности.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, моноциты, липидные рафты, CD-рецепторы.

## LIPID RAFTS AND THEIR ROLE IN ALTERING MONOCYTE PROPERTIES IN THE BLOOD OF WOMEN WHO HAD COVID-19 DURING THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

### Контактная информация

Ирина Анатольевна Андреевская, 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, D.Sc. (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:

Андреевская И.А., Устинов Е.М., Лязгиян К.С. Липидные рафты и их роль в изменении свойств моноцитов в крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.118–127. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-118-127

### For citation:

Andrievskaya I.A., Ustinov E.M., Lyazgyan K.S. Lipid rafts and their role in altering monocyte properties in the blood of women who had COVID-19 during the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (94):118–127 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-118-127

I.A.Andrievskaya, E.M.Ustinov, K.S.Lyazgyan

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

**SUMMARY. Introduction.** Current literature widely addresses issues related to the pathogenesis of COVID-19 during pregnancy. However, the problem of dysfunction in the monocyte/macrophage system in pregnant women, particularly concerning the influence of changes in the lipid membrane microenvironment caused by SARS-CoV-2, remains unresolved.

**Aim.** To conduct a comparative study and explore the association of lipid rafts with the expression of CD receptors on monocytes involved in forming the immune response in women who had COVID-19 during pregnancy. **Materials and methods.** The study included women with mild ( $n = 25$ ) and moderate ( $n = 27$ ) severity of COVID-19 in the third trimester of pregnancy, and 25 women not infected with SARS-CoV-2 during pregnancy. Using flow cytometry, lipid rafts on blood monocytes were identified by the intensity of the cholera toxin B-subunit (CTB)/ganglioside GM1 complex formation, as well as the expression of Fc $\gamma$  receptor II (CD32), mannose receptor (CD206), tumor necrosis factor receptors type 1 (TNFR1) and type 2 (TNFR2), interleukin 17 receptor (IL17R), and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). Lipid raft microscopy was performed using a fluorescent microscope. **Results.** An increase in the distribution density and number of rafts in the monocyte membrane was established, which were 1.6 times higher ( $p < 0.001$ ) in moderate disease severity compared to mild cases. The expression levels of CD206 increased by 1.8 times ( $p < 0.001$ ), CD32 by 1.05 times ( $p < 0.05$ ), TNFR1 by 1.2 times ( $p < 0.001$ ), IL17R by 1.7 times ( $p < 0.001$ ), and TRAIL by 1.4 times ( $p < 0.001$ ) compared to mild disease. No differences in TNFR2 expression were found between subgroups ( $p = 0.781$ ). A direct correlation was identified between lipid raft expression levels and CD206 ( $\rho = 0.70$ ,  $p < 0.01$ ), CD32 ( $\rho = 0.77$ ,  $p < 0.01$ ), TNFR1 ( $\rho = 0.63$ ,  $p < 0.01$ ), IL17R ( $\rho = 0.60$ ,  $p < 0.01$ ), and TRAIL ( $\rho = 0.70$ ,  $p < 0.01$ ). An inverse correlation was also established between the gestational age at delivery and the expression of rafts ( $\rho = -0.53$ ,  $p < 0.01$ ), CD206 ( $\rho = -0.36$ ,  $p = 0.008$ ), and CD32 ( $\rho = -0.32$ ,  $p = 0.02$ ). However, the gestational age at the time of illness was not associated with changes in the expression of lipid rafts and CD receptors. **Conclusion.** In women who had COVID-19 during the third trimester of pregnancy, monocytes predominantly exhibit a pro-inflammatory phenotype expressing increased amounts of pre-activation markers CD206 and CD32, as well as cytokine receptors TNFR1, IL17R, and TRAIL. It can be hypothesized that the increased expression of CD206, CD32, and IL17R—which directly correlated with the number of lipid rafts—may be directly related to monocyte activation and, thus, to the severity of the infection and the development of complications during pregnancy.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, monocytes, lipid rafts, CD receptors.

Несмотря на широкое освещение вопросов, связанных с патогенезом COVID-19 инфекции во время беременности [1–3], остается нерешенной проблема нарушения функционирования моноцитарно/макрофагальной системы у беременных. В работе Malinowski A.K. и коллег показано, что материнские моноциты при их дифференцировке в макрофаги могут увеличивать риск вертикальной передачи вируса плоду [4, 5], а также быть инициаторами патологических изменений в плаценте с неблагоприятными последствиями для новорожденных [6, 7]. Моноциты при COVID-19 могут находиться в предактивированном состоянии, т.е. обладать некоторыми свойствами макрофагов [8]. Их адгезия к эндотелиальным клеткам может быть повышена из-за экспрессии Fc $\gamma$  рецептора типа I и II (CD32), молекул клеточной адгезии (ICAM) и главного комплекса гистосовместимости (МНС) II [9]. Предполагается, что в данном механизме участвуют ганглиозиды – гликосфинголипиды, входящие в состав микродоменов (рафтов), которые могут свободно перемещаться в липидном бислое мембраны [10]. Ганглиозиды через сиаловые кислоты образуют водородные связи с холестерином, сфинголипидами и рецепторными белками, что определяет их участие в процессах рецепции, адгезии, клеточной подвижности и гибели клеток. По числу остатков сиаловой кислоты различают следующие типы ганглиозидов – моно- (GM), ди- (GD) и трисиаловые (GT). Именно ганглиозиды, несущие

различные, но «узнаваемые» углеводные модификации на наружной поверхности мембраны, являются теми молекулярными детерминантами, с которыми избирательно связываются известные вирусные и бактериальные патогены, в том числе возбудители новых инфекций человека (COVID-19) [11]. В связи с этим ганглиозиды часто именуют рецепторами. Так, например, GM1 достаточно давно известен как рецептор холерного токсина. В литературе обсуждаются особенности экспрессии ганглиозидов в моноцитах/макрофагах, а также их роль в различных сигнальных путях [12, 13].

Следует заметить, что при активации иммунных клеток многие рецепторы транспортируются в липидные рафты, где приобретают активную конформацию и образуют комплексы с корецепторами и другими вспомогательными белками. Кроме того, в микродомены мембранны привлекаются трансмембранные белки, которые включаются в фокусы рецепции [14], что определяет фенотипические и функциональные особенности моноцитов/макрофагов. Иммуномодулирующие свойства макрофагов наиболее ярко проявляются на границе «мать-плод» в норме и при патологическом течении беременности. На основании этого, а также относительной доступности для анализа функций моноцитов крови, мы считаем, что их изучение в качестве иммунологических маркеров тяжести COVID-19 и развития осложнений беременности яв-

ляется перспективным.

В настоящей работе с целью выяснения свойств моноцитов в крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, проведено сравнительное изучение распределения липидных рафтов и CD-рецепторов, участвующих в формировании иммунного ответа. Исследование позволит глубже понять механизмы предактивации моноцитов и определить их роль в патогенезе COVID-19 во время беременности.

### Материалы и методы исследования

Проведено исследование по типу «случай-контроль» 52 женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности (основная группа), а также 25 женщин, неинфицированных во время беременности SARS-CoV-2 (группа сравнения). В основной группе проводилось деление в зависимости от тяжести заболевания: 25 женщин – с легкой (подгруппа 1) и 27 – со средней степенью тяжести (подгруппа 2).

Критерии включения для основной группы: спонтанная одноплодная беременность; клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ); наличие на КТ (компьютерная томография) признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины и характерного эпидемиологического анамнеза; информированное согласие пациентки на исследование.

Критерии включения для группы сравнения: спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19; информированное согласие пациентки на исследование.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая после экстракорпорального оплодотворения; анемический синдром; заболевания сердечнососудистой системы; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких; внелёгочные очаги инфекций; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы; гестационный сахарный диабет; наличие инфекций в стадии обострения; курение; отказ от исследования.

Все исследуемые были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Возраст в подгруппе 1 составил 25,0 (20,0–33,0) лет ( $p=0,398$ ), в подгруппе 2 – 25,5 (20,2–31,0) лет ( $p=0,195$ ), что не значимо отличалось от группы сравнения – 29,0 (21,5–32,0) лет. Значения ИМТ в подгруппе 1 были на уровне 28,0 (24,0–31,0) ( $p=0,321$ ), в подгруппе 2 – 25,5 (24,0–29,0) ( $p=0,919$ ), что также не значимо отличалось от группы сравнения – 25,0 (23,7–28,7). В основной группе различий по возрасту ( $p=0,672$ ) и ИМТ ( $p=0,381$ ) не было обнаружено.

Набор материала проводился на базе родильного отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Лабораторные исследования проводились в научных

подразделениях ДНЦ ФПД с привлечением оборудования Центра коллективного пользования. Исследование выполнено с учетом этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правил клинической практики в Российской Федерации. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол № 144 от 09.06.2023 г.).

Забор крови осуществлялся из кубитальной вены с помощью вакуумной инъекционной системы в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) (Китай). Для отделения мононуклеаров применялся лизисный буфер Invitrogen eBioscience 10X RBC Lysis Buffer (Thermo Fisher Scientific, США). Лизис производился добавлением пяти частей буфера к одной части цельной крови с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем клетки промывали дважды с использованием раствора фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (Росмедбио, Россия). Полученные мононуклеары использовались для цитофлуориметрических и иммунофлуоресцентных микроскопических исследований.

Для обнаружения липидных рафтов использовался набор Vybrant<sup>TM</sup> Alexa Fluor<sup>TM</sup> 488 Lipid Raft Labeling Kit (Thermo Fisher Scientific, США), основанный на высоком сродстве В-субъединицы холерного токсина (CXT) к ганглиозиду GM1. Окрашивание проводилось путем инкубации клеточной суспензии мононуклеаров в концентрации  $1 \times 10^6$  клеток на мл в течение 10 минут при 4°C в растворе флуоресцентного СТВ с последующей промывкой в ФСБ. Затем клетки инкубировали в течение 15 минут при 4°C в растворе антител к CXT с последующей промывкой в свежеприготовленном 1×ФСБ.

Для определения Fcγ рецептора II типа (CD32), маннозного рецептора (CD206), рецепторов фактора некроза опухоли 1 (TNFR1, CD120A) и 2 типа (TNFR2, CD120B), лиганда индуцирующего апоптоз (TRAIL, CD253) (BioLegend, США), рецептора интерлейкина 17 (IL17R, CD217) (Invitrogen, США) использовалась лизированная кровь, содержащая соответствующие моноклональные антитела к поверхностным антигенам. После инкубации в защищенном от света месте клеточную взвесь центрифугировали 5 мин при 400×g и подвергали повторной отмытке/центрифугированию. Затем осадок ресусцинировали в ФСБ и использовали в анализе.

Оценка степени окрашивания CD-рецепторов проводилась с помощью проточного цитофлуориметра BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США) в FITC-канале при скорости потока образца 100 мкл/мин.

Микроскопия липидных рафтов осуществлялась с использованием флуоресцентного микроскопа ZEISS Axio Observer 7 (Carl Zeiss, Германия) при длине волны 520 нм и увеличении ×630.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics

Version 23.0 (США). Проверку нормальности распределения переменных проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценку значимости межгрупповых различий для нормально распределенных количественных переменных выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения – U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения трёх и более групп использовали критерий Крускала-Уоллиса. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ), категориальные данные – в виде частот и процентов. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Поиск статистически значимых взаимосвязей между количественными переменными проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Анализ относительных рисков (OP) выполнялся с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне  $p<0,05$ . Для поиска предикторов тяжести заболевания использовался метод пошагового регрессионного анализа.

### Результаты исследования и их обсуждение

Все женщины в основной группе на момент исследования имели подтвержденный диагноз – COVID-19

инфекция, которая у 48,1% имела легкое течение (подгруппа 1) и у 51,9% – среднюю степень тяжести (подгруппа 2) (OP=1,08; 95% ДИ 0,82–1,43). Срок беременности на момент заболевания в подгруппе 1 составил 33,0 (31,0–35,0) недели, в подгруппе 2 – 33,0 (32,0–35,0) недели ( $p=0,358$ ). Женщины в подгруппе 1 родоразрешились в срок 39,0 (38,0–40,0) недель ( $p<0,001$ ), в подгруппе 2 – в срок 39,0 (38,0–39,5) недель ( $p=0,003$ ), в группе сравнения – в 40,0 (39,0–40,0) недель. В основной группе различия по сроку родов также были значимы ( $p=0,019$ ).

В таблице представлены результаты анализа экспрессии липидных рафтов, обнаруживаемых по интенсивности образования комплекса CXT/GM1, а также моноклональных антител к CD206, CD32, TNFR1, TNFR2, IL17R и TRAIL на моноцитах крови у женщин в исследуемых группах. Сравнительный анализ показал, что значения медианы экспрессии рафтов в подгруппе 2 были в 2,0 раза ( $p<0,001$ ) и в 1,6 раза ( $p<0,001$ ) выше, чем в группе сравнения и в подгруппе 1 соответственно. Аналогичные изменения были обнаружены в подгруппе 1: показатели различались в 1,2 раза ( $p=0,002$ ) относительно группы сравнения. На рисунке представлены результаты иммунофлуоресцентного окрашивания мембранны моноцитов на липидные рафты, показывающие выраженность изменений в зависимости от тяжести инфекции в третьем триместре беременности.

Таблица 1

### Анализ экспрессии липидных рафтов и CD-рецепторов на моноцитах крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности (%)

Показатели	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Группа сравнения	Значимость различий
Размер выборки	25	27	25	
Липидные рафты	32,9 (30,6–34,9)	54,2 (52,1–56,1)	26,8 (25,2–31,0)	$p_1=0,002$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
CD206	9,9 (8,7–12,2)	17,9 (16,0–18,7)	4,4 (3,2–5,5)	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
CD32	94,6 (93,6–95,0)	99,4 (97,9–99,6)	89,3 (88,6–90,6)	$p_1<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
TNFR1	67,8 (52,0–81,9)	82,3 (78,2–85,5)	59,8 (57,1–60,5)	$p_1=0,01$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
TNFR2	53,7 (50,6–59,0)	41,1 (36,4–42,5)	61,8 (60,3–66,8)	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,781$
IL17R	20,6 (19,6–21,8)	35,0 (33,9–38,0)	2,0 (1,4–2,2)	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
TRAIL	42,7 (42,1–46,2)	61,4 (60,5–67,1)	14,5 (10,7–20,3)	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание:  $p_1$  – значимость различий между подгруппой 1 и группой сравнения,  $p_2$  – значимость различий между подгруппой 2 и группой сравнения,  $p_3$  – значимость различий между подгруппами 1 и 2.

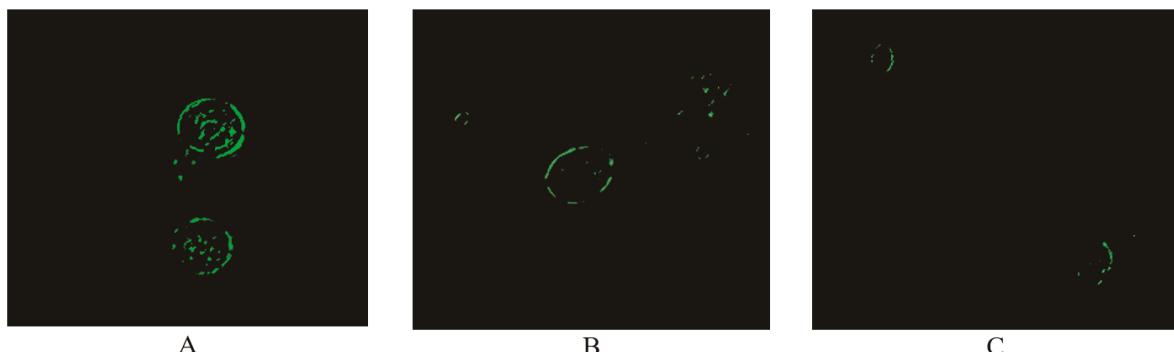


Рис: Плотность распределения липидных рафтов, обнаруживаемых по интенсивности окрашивания комплекса CXT/GM1 в мемbrane моноцитов крови у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности легкой (А), средней степени тяжести (В) и без инфекции (С). Иммунофлуоресцентное окрашивание. Увеличение  $\times 630$ .

В ходе дальнейших исследований в подгруппе 2 было выявлено увеличение экспрессии одного из маркеров предактивации моноцитов CD206 в 4,1 раза ( $p<0,001$ ) и в 1,8 раза ( $p<0,001$ ) относительно группы сравнения и подгруппы 1, соответственно. В подгруппе 1 значения экспрессии маннозного рецептора также были повышенны в 2,2 раза ( $p<0,001$ ) относительно группы сравнения. Вместе с тем, уровень другого рецептора CD32, имеющего высокое сродство к иммунным комплексам, образованным иммуноглобулинами (Ig) класса G, в подгруппе 2 был выше в 1,11 раза ( $p<0,05$ ) и в 1,05 раза ( $p<0,05$ ), чем в группе сравнения и в подгруппе 1 соответственно. В подгруппе 1 показатели отличались от группы сравнения в 1,06 раза ( $p<0,05$ ).

Обращало на себя внимание наличие значимых различий в экспрессии рецепторов 1 и 2 типа к TNF $\alpha$ , определяющих фенотип макрофагов при дифференцировке моноцитов. Было установлено увеличение в 1,4 раза ( $p<0,001$ ) и в 1,2 раза ( $p<0,001$ ) значений TNFR1 в подгруппе 2 относительно группы сравнения и подгруппы 1. В подгруппе 1 значения рецептора были выше, чем в группе сравнения в 1,13 раза ( $p=0,01$ ). Экспрессия TNFR2 в подгруппах 1 и 2, наоборот, была снижена в 1,5 раза ( $p<0,001$ ) и в 1,15 раза ( $p<0,001$ ) относительно группы сравнения. Между подгруппами отличий не обнаружено ( $p=0,781$ ). При этом значения индуктора апоптоза – TRAIL в подгруппе 2 были выше в 4,2 раза ( $p<0,001$ ) и в 1,4 раза ( $p<0,001$ ) относительно группы сравнения и подгруппы 1. В подгруппе 1 значения отличались от группы контроля в 2,9 раза ( $p<0,001$ ) (табл. 1).

Следует заметить, что моноциты в группе сравнения практически не экспрессировали IL17R, тогда как в подгруппе 2 значения были выше в 21,9 раза ( $p<0,001$ ) и в 10,3 раза ( $p<0,001$ ) соответственно. Между подгруппами 1 и 2 показатели этого рецептора различались в 1,7 раза ( $p<0,001$ ).

Поиск причинно-следственных взаимосвязей в основной группе методом корреляции Спирмена показал,

что между количеством липидных рафтов на моноцитах и изучаемыми CD-рецепторами существовала прямая связь. Для CD206 коэффициент  $\rho$  составил 0,70 ( $p<0,01$ ), CD32 –  $\rho=0,77$  ( $p<0,01$ ), TNFR1 –  $\rho=0,63$  ( $p<0,01$ ), IL17R –  $\rho=0,60$  ( $p<0,01$ ) и TRAIL –  $\rho=0,70$  ( $p<0,01$ ). Также была выявлена обратная связь срока родов с экспрессией мембранных рафтов ( $\rho=-0,53$ ,  $p<0,01$ ). Аналогичную по направлению, но менее значимую связь имели CD206 ( $\rho= -0,36$ ,  $p=0,008$ ) и CD32 ( $\rho=-0,32$ ,  $p=0,02$ ). Вместе с тем, срок беременности на момент заболевания не был связан с изменением экспрессии липидных рафтов и CD-рецепторов.

Учитывая полученные результаты, был проведен пошаговый регрессионный анализ, который подтвердил, что количественные показатели экспрессии липидных рафтов и IL17R на моноцитах могут быть независимыми предикторами тяжести заболевания во время беременности (коэффициент детерминации регрессионной модели  $R^2=0,733$ , критерий Фишера ( $F$ )= $101,50$ ,  $p<0,001$ ). Однако предиктивная способность показателя IL17R оказалась больше, чем у липидных рафтов, о чем свидетельствовало значение стандартизованного коэффициента ( $\beta$ ) равное -1,60 ( $p<0,001$ ). Для липидных рафтов  $\beta=1,22$  ( $p<0,001$ ). Об отсутствии мультиколлинеарности и автокорреляции независимых переменных свидетельствовали значения фактора инфляции дисперсии (VIF) и критерия Дарбина-Уотсона (DW), которые находились в диапазоне от 1 до 5 и от 0 до 4 соответственно (табл. 2).

Итоговая регрессионная модель (Y) имела следующий вид:

$$Y = 0,756 - 0,093 \times IL17R + 0,081 \times \text{липидные рафты},$$

где 0,756 – константа.

Одним из важных аспектов функционирования клеток врожденного иммунитета является состояние липидных рафтов. Эти структуры обладают высокой подвижностью и участвуют в процессах эндоцитоза, экзоцитоза, межклеточных взаимодействий, а также в трансдукции сигнала [15, 16]. Липидные микродомены мембранны обес печивают динамическое микроокруже-

ние для интегрированной липополисахаридом (ЛПС) CD14-зависимой кластеризации комплекса рецепторов, участвующих в иммунных реакциях моноцитов [17, 18]. Triantafilou M. и коллегами установлено, что действие нистатина и филипина при стимуляции моноцитов ЛПС приводит к нарушению формирования

липидных рафтов и уменьшению образования TNF- $\alpha$  [19]. По другим данным, индуцированный интерфероном виперин взаимодействует с фарнезилдифосфат-синтазой (FPPS) для ингибирования синтеза холестерина и образования рафтов [20].

Таблица 2  
Параметры регрессионной модели

Модель	Не стандартизованные коэффициенты (B)	Стандартная ошибка	p	95% ДИ		VIF	DW-критерий
				Нижняя граница	Верхняя граница		
Константа	0,756	0,195	<0,001	0,366	1,145	3,576	1,357
IL17R	-0,093	0,007		-0,107	-0,08		
Липидные рафты	0,081	0,007		0,066	0,095		

Следовательно, можно считать, что состояние липидных рафтов и экспрессия рецепторов цитокинов на моноцитах являются взаимосвязанными процессами, определяющими свойства клеток врожденного иммунитета в условиях инфицирования.

Наše исследование показало, что у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, увеличивался пул моноцитов с высокой плотностью распределения микродоменов мембранны, обогащенных комплексами CXT/GM1. Причем максимально высокие показатели экспрессии были получены в группе со средней степенью тяжести относительно группы с легким течением заболевания. В этой же группе женщин установлено значительное повышение экспрессии CD206 и CD32, что могло свидетельствовать об активированном состоянии моноцитов. Следует заметить, что данные маркеры выполняют различные функции. Рецептор CD206 проявляет иммуносупрессивные свойства [21], в то время как CD32 – выступает в роли провоспалительного фактора [22], т.е. моноциты, по нашему мнению, после перенесенного заболевания могут совмещать черты как M2-, так и M1-фенотипов, что имеет значение при их дифференцировке в плацентарные макрофаги.

В работе Gabrilovich D. и коллег показано, что CD206 на моноцитах может оказывать выраженное действие на Т-лимфоциты через стимуляцию транскрипционного фактора STAT1 и дефективность CD3-корецептора, а также индуцибелльной NO-синтазы (iNOS) и образование оксида азота [21]. Повышение активности STAT1 и iNOS вызывает блокирование в Т-клетках тирозин-протеинкиназы JAK3 и STAT5, ингибирование экспрессии МНС II класса и индукцию апоптоза, что связывают с подавлением ключевых функций иммунитета при сохранении способности к индукции провоспалительных факторов. Продемонстрировано, что CD32 рециптор преимущественно участвует в распознавании циркулирующих иммунных

комплексов, опсонизированных различными подклассами IgG [22]. Активация рецептора инициирует высвобождение моноцитами провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, и развитие воспалительной реакции. Важно отметить и то, что изменение способности материнских моноцитов к связыванию IgG может иметь значение для трансплacentарного переноса антител к плоду и формирования врожденного иммунитета. Это согласуется с результатами ранее представленной нами работы, в которой было показано, что кровь пуповины новорожденных от женщин, перенесших COVID-19 средней степени тяжести в третьем триместре беременности, содержит более низкий уровень IgG к SARS-CoV-2, чем при легком течении заболевания [23].

Другие данные, представленные в настоящей работе, поддерживают мнение о том, что моноциты у женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности в основном обладают провоспалительными свойствами за счет экспрессии TNFR1, IL17R и TRAIL, более выраженной при средней степени тяжести заболевания. В то время как уровень TNFR2 между средней и легкой степенью тяжести не различался, но был ниже, чем в группе неинфицированных SARS-CoV-2. Вероятно, это связано с влиянием циркулирующего в кровотоке у женщин с COVID-19 TNF- $\alpha$  на повышение экспрессии TNFR1 моноцитами и последующую их дифференцировку в плацентарные макрофаги по M1-типу. Дальнейшая передача сигнала через TNF- $\alpha$  может регулироваться привлечением адаптерных белков, таких как белок домена смерти, ассоциированный с TNFR1 (TRADD), белок, взаимодействующий с рецептором (RIP), образующий два конкурирующих белковых комплекса, участвующих в апоптозе или провоспалительной активности ядерного транскрипционного фактора NF-кВ и продукции цитокинов, что негативно сказывается на клеточном микроокружении [24].

В отличие от TNFR1 функция лиганда TRAIL не ограничивается участием в апоптозе и регуляции иммунных реакций. В работе Di Pietro R. и Zauli G. описана его роль в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток сосудов [25], что, по-нашему мнению, может иметь значение в развитии осложнений беременности. Также важно заметить, что изменение структуры липидных микродоменов мембраны моноцитов влияет не только на перемещение и экспозицию TNFR1, но и на последующую передачу сигнала через TNF- $\alpha$  [26]. Zingler P. и коллегами показано, что депальмитоилирование TNFR1 может быть предпосылкой для транслокации липидных рафтов и активации NF-кB. Особый интерес, вызывает недавняя работа Ponde N.O. и коллег, в которой продемонстрирована способность IL17R и секретируемого белка SARS-CoV-2 ORF8, известного как открытая рамка считываания, индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов в моноцитах/макрофагах [27].

Представленные выше литературные данные согласуются с нашими исследованиями, в которых обнаружена прямая связь значений липидных рафтов с количеством CD-рецепторов провоспалительных цитокинов на моноцитах в общей группе женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности. Также была выявлена обратная связь срока родов с экспрессией рафтов, CD206 и CD32. Дальнейший регрессионный анализ показал, что повышенные значения липидных рафтов и IL17R могут быть предикторами тяжести инфекции во время беременности.

## Заключение

Суммируя полученные данные, можно заключить, что у женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, моноциты представлены в основном провоспалительным фенотипом, экспрессирующим повышенное количество маркеров предактивации CD206 и CD32, а также рецепторов цитокинов TNFR1, IL17R и TRAIL. Уровень экспрессии CD-рецепторов был более выражен при средней степени тяжести заболевания. Можно предположить, что увеличение экспрессии CD206, CD32 и IL17R, которая имела прямую связь с количеством липидных рафтов, может иметь непосредственное отношение к активации моноцитов и, таким образом, к тяжести течения инфекции и, следовательно, развитию осложнений во время беременности, что требует дальнейшего анализа.

### 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

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant № 23-25-00049 from 01/12/2023)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Филиппов О.С., Конышева О.В., Харченко Э.И., Фаттахова Д.Н. Новая корона-вирусная инфекция (COVID-19). Исходы родов у женщин с COVID-19 и без COVID-19 в период пандемии (данные акушерского отделения ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ») // Проблемы репродукции. 2021. Т.27, №3-2. С.15–22. <https://doi.org/10.17116/repro20212703215>
2. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривощекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Никачalo Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.77–85. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>
3. Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Алиева А.А., Ищенко Л.С., Холопова А.Ю., Сычугов Г.В. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Уральский медицинский журнал. 2023. Т.22, №2. С.109–121. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121>
4. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations // Reprod. Biol. 2020. Vol.20, Iss.4. P.568–572. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.10.005>
5. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental pathology findings during and after SARSCoV-2 Infection: features of villitis and malperfusion // Pathobiology. 2021. Vol.88, Iss.1. P.69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>
6. Redline R.W., Ravishankar S., Bagby C., Saab S., Zarei S. Diffuse and Localized SARS-CoV-2 Placentitis: Prevalence and Pathogenesis of an Uncommon Complication of COVID-19 Infection During Pregnancy // Am. J. Surg. Pathol. 2022. Vol.46, Iss.8. P.1036–1047. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001889>
7. Андриевская И.А., Лязгиян К.С. Характер экспрессии макрофагами CD68 и гистопатология плаценты при COVID-19, связь с акушерскими и неонатальными осложнениями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.91–99. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-91-99>

8. Martínez-Diz S., Marín-Benesiu F., López-Torres G., Santiago O., Díaz-Cuéllar J.F., Martín-Esteban S., Cortés-Valverde A.I., Arenas-Rodríguez V., Cuenca-López S., Porras-Quesada P., Ruiz-Ruiz C., Abadía-Molina A.C., Entrala-Bernal C., Martínez-González L.J., Álvarez-Cubero M.J. Relevance of TMPRSS2, CD163/CD206, and CD33 in clinical severity stratification of COVID-19 // Front. Immunol. 2023. Vol.13. Article number:1094644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1094644>
9. Knoll R., Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19 // Front. Immunol. 2021. Vol.12. Article number:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>
10. Радюхин В.А., Баратова Л.А. Молекулярные механизмы формирования рафтов биологических мембран // Биоорганическая химия. 2020. Т.46, №3. С.227–238. <https://doi.org/10.31857/S0132342320030264>
11. Vitner E.B., Avraham R., Politi B., Melamed S., Israely T. Elevation in sphingolipid upon SARS-CoV-2 infection: possible implications for COVID-19 pathology // Life Sci. Alliance. 2021. Vol.5, Iss.1. Article number:e202101168. <https://doi.org/10.26508/lsa.202101168>
12. Shen W., Stone K., Jales A., Leitenberg D., Ladisch S. Inhibition of TLR activation and up-regulation of IL-1R-associated kinase-M expression by exogenous gangliosides // J. Immunol. 2008. Vol.180, Iss.7. P.4425–4432. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.7.4425>
13. Kim S.J., Chung T.W., Choi H.J., Jin U.H., Ha K.T., Lee Y.C., Kim C.H. Monosialic ganglioside GM3 specifically suppresses the monocyte adhesion to endothelial cells for inflammation // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2014. Vol.46. P.32–38. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.09.015>
14. Sonnino S., Mauri L., Chigorno V., Prinetti A. Gangliosides as components of lipid membrane domains // Glycobiology. 2007. Vol.17, Iss.1. P.1R–13R. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwl052>.
15. Lingwood D., Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle // Science. 2010. Vol.327(5961). P.46–50. <https://doi.org/10.1126/science.1174621>.
16. Radyukhin V.A., Dadinova L.A., Orlov I.A., Baratova L.A. Amphipathic secondary structure elements and putative cholesterol recognizing amino acid consensus (CRAC) motifs as governing factors of highly specific matrix protein interactions with raft-type membranes in enveloped viruses // J. Biomol. Struct. Dyn. 2018. Vol.36. P.1351–1359. <https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1323012>
17. Schmitz G., Orsó E. CD14 signalling in lipid rafts: new ligands and co-receptors // Curr. Opin. Lipidol. 2002. Vol.13, Iss.5. P.513–521. <https://doi.org/10.1097/00041433-200210000-00007>
18. Barnett K.C., Kagan J.C. Lipids that directly regulate innate immune signal transduction // Innate Immun. 2020. Vol.26, Iss.1. P.4–14. <https://doi.org/10.1177/1753425919852695>
19. Triantafilou M., Miyake K., Golenbock D.T., Triantafilou K. Mediators of innate immune recognition of bacteria concentrate in lipid rafts and facilitate lipopolysaccharide-induced cell activation // J. Cell Sci. 2002. Vol.115, Iss.12. P.2603–2611. <https://doi.org/10.1242/jcs.115.12.2603>
20. Gizzi A.S., Grove T.L., Arnold J.J., Jose J., Jangra R.K., Garforth S.J., Du Q., Cahill S.M., Dulyaninova N.G., Love J.D., Chandran K., Bresnick A.R., Cameron C.E., Almo S.C. A naturally occurring antiviral ribonucleotide encoded by the human genome // Nature. 2018. Vol.558, Iss.7711. P.610–614. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0238-4>
21. Gabrilovich D., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system // Nat. Rev. Immunol. 2009. Vol.9, Iss.3. P.162–174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
22. Арсентьева Н.А., Бацунов О.К., Кудрявцев И.В., Семёнов А.В., Тотолян А.А. Рецептор CD32а и его роль в норме и при патологии // Медицинская иммунология. 2020. Т.22, №3. С.433–442. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CRI-2029>
23. Андриевская И.А., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Устинов Е.М. Влияние перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19 на показатели врожденного иммунитета, связь с акушерскими и перинатальными исходами // Бюллетень сибирской медицины. 2024. Т.23, №2. С.5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>
24. Jin Z., El-Deiry W.S. Distinct signaling pathways in TRAIL- versus tumor necrosis factor-induced apoptosis // Mol. Cell. Biol. 2006. Vol.26, Iss.21. P.8136–8148. <https://doi.org/10.1128/MCB.00257-06>
25. Di Pietro R., Zauli G. Emerging non-apoptotic functions of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/Apo2L // J. Cell. Physiol. 2004. Vol.201, Iss.3. P.331–340. <https://doi.org/10.1002/jcp.20099>
26. Zingler P., Särchen V., Glatter T., Caning L., Saggau C., Kathayat R.S., Dickinson B.C., Adam D., Schneider-Brauchert W., Schütze S., Fritsch J. Palmitoylation is required for TNF-R1 signaling // Cell Commun. Signal. 2019. Vol.17, Iss.1. Article number:90. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0405-8>
27. Ponde N.O., Shoger K.E., Khatun M.S., Sarkar M.K., Dey I., Taylor T.C., Cisney R.N., Arunkumar S.P., Gudjonsson J.E., Kolls J.K., Gottschalk R.A., Gaffen S.L. SARS-CoV-2 ORF8 mediates signals in macrophages and monocytes through MyD88 independently of the IL-17 receptor // J. Immunol. 2023. Vol.211, Iss.2. P.252–260. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300110>

## REFERENCES

1. Adamyan L.V., Vechorko V.I., Filippov O.S., Konyshova O.V., Kharchenko E.I., Fattahova D.N. [Novel coronavirus infection (COVID-19). Labor outcomes for women with and without COVID-19 during a pandemic (data of the obstetric department of the Filatov City Clinical Hospital No. 15)]. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2021; 27(3-2):15–22 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20212703215>
2. Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshchekova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Kharchenko M.V., Nikachalo D.A. [First effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:77-85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>
3. Voropaeva E.E., Khaidukova Y.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Shamaeva T.N., Aliyeva A.A., Ishchenko L.S., Holopova A.Y., Sychugov G.V. [Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection]. *Ural'skij medicinskij zhurnal = Ural Medical Journal* 2023; 22(2):109-121 (in Russian). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121>
4. Malinowski A. K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations. *Reprod. Biol.* 2020; 20(4):568–572. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.10.005>
5. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental pathology findings during and after SARSCoV-2 Infection: features of villitis and malperfusion. *Pathobiology* 2021; 88(1):69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>
6. Redline R.W., Ravishankar S., Bagby C., Saab S., Zarei S. Diffuse and localized SARS-CoV-2 placentitis: prevalence and pathogenesis of an uncommon complication of COVID-19 Infection during pregnancy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2022; 46(8):1036–1047. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001889>
7. Andrievskaya I.A., Lyazgyan K.S. [Expression of CD68 by macrophages and histopathology of the placenta in COVID-19: association with obstetric and neonatal complications]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-91-99>
8. Martínez-Diz S., Marín-Benesiu F., López-Torres G., Santiago O., Díaz-Cuéllar J.F., Martín-Esteban S., Cortés-Valverde A.I., Arenas-Rodríguez V., Cuenca-López S., Porras-Quesada P., Ruiz-Ruiz C., Abadía-Molina A.C., Entrala-Bernal C., Martínez-González L.J., Álvarez-Cubero M.J. Relevance of TMPRSS2, CD163/CD206, and CD33 in clinical severity stratification of COVID-19. *Front. Immunol.* 2023; 13:1094644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1094644>
9. Knoll R., Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>
10. Radyukhin V.A., Baratova L.A. Molecular mechanisms of raft organization in biological membranes. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2020; 46(3):269–279. <https://doi.org/10.31857/S0132342320030264>
11. Vitner E.B., Avraham R., Politi B., Melamed S., Israely T. Elevation in sphingolipid upon SARS-CoV-2 infection: possible implications for COVID-19 pathology. *Life Sci. Alliance* 2021; 5(1):e202101168. <https://doi.org/10.26508/lsa.202101168>
12. Shen W., Stone K., Jales A., Leitenberg D., Ladisch S. Inhibition of TLR activation and up-regulation of IL-1R-associated kinase-M expression by exogenous gangliosides. *J. Immunol.* 2008; 180(7):4425–4432. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.7.4425>
13. Kim S.J., Chung T.W., Choi H.J., Jin U.H., Ha K.T., Lee Y.C., Kim C.H. Monosialic ganglioside GM3 specifically suppresses the monocyte adhesion to endothelial cells for inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; 46:32–38. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.09.015>
14. Sonnino S., Mauri L., Chigorno V., Prinetti A. Gangliosides as components of lipid membrane domains. *Glycobiology* 2007; 8(3):4436–4448. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13878>
15. Lingwood D., Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science* 2010; 327(5961):46–50. <https://doi.org/10.1126/science.1174621>
16. Radyukhin V.A., Dadinova L.A., Orlov I.A., Baratova L.A. Amphiphatic secondary structure elements and putative cholesterol recognizing amino acid consensus (CRAC) motifs as governing factors of highly specific matrix protein interactions with raft-type membranes in enveloped viruses. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018; 36(5):1351–1359. <https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1323012>
17. Schmitz G., Orsó E. CD14 signalling in lipid rafts: new ligands and co-receptors. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002; 13(5):513–521. <https://doi.org/10.1097/00041433-200210000-00007>
18. Barnett K.C., Kagan J.C. Lipids that directly regulate innate immune signal transduction. *Innate Immun.* 2020; 26(1):4–14. <https://doi.org/10.1177/1753425919852695>
19. Triantafilou M., Miyake K., Golenbock D.T., Triantafilou K. Mediators of innate immune recognition of bacteria concentrate in lipid rafts and facilitate lipopolysaccharide-induced cell activation. *J. Cell Sci.* 2002; 115(Pt 12):2603–

2611. <https://doi.org/10.1242/jcs.115.12.2603>
20. Gizzi A.S., Grove T.L., Arnold J.J., Jose J., Jangra R.K., Garforth S.J., Du Q., Cahill S.M., Dulyaninova N.G., Love J.D., Chandran K., Bresnick A.R., Cameron C.E., Almo S.C. A naturally occurring antiviral ribonucleotide encoded by the human genome. *Nature* 2018; 558(7711):610–614. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0238-4>
21. Gabrilovich D., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(3):162–174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
22. Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Kudryavtsev I.V., Semenov A.V., Totolian A.A. [CD32a receptor in health and disease]. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)* 2020; 22(3):433-442 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CRI-2029>
23. Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Ustinov E.M. [Effect of COVID-19 infection in the third trimester of pregnancy on innate immunity parameters, association with obstetric and perinatal outcomes]. *Bulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine* 2024; 23(2):5-13 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>
24. Jin Z., El-Deiry W.S. Distinct signaling pathways in TRAIL- versus tumor necrosis factor-induced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 2006; 26(21):8136–8148. <https://doi.org/10.1128/MCB.00257-06>
25. Di Pietro R., Zauli G. Emerging non-apoptotic functions of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/Apo2L. *J. Cell. Physiol.* 2004; 201(3):331–340. <https://doi.org/10.1002/jcp.20099>
26. Zingler P., Särchen V., Glatter T., Caning L., Saggau C., Kathayat R.S., Dickinson B.C., Adam D., Schneider-Brauchert W., Schütze S., Fritsch J. Palmitoylation is required for TNF-R1 signaling. *Cell Commun. Signal.* 2019; 17(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0405-8>
27. Ponde N.O., Shoger K.E., Khatun M.S., Sarkar M.K., Dey I., Taylor T.C., Cisney R.N., Arunkumar S.P., Gudjonsson J.E., Kolls J.K., Gottschalk R.A., Gaffen S.L. SARS-CoV-2 ORF8 mediates signals in macrophages and monocytes through MyD88 independently of the IL-17 receptor. *J. Immunol.* 2023; 211(2):252–260. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300110>

---

**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

**Егор Михайлович Устинов**, младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск; ORCID: <https://orcid.org/ 0000-0002-6235-8732>; e-mail: eustinov.asma@gmail.com

**Карен Саргисович Лязгиан**, младший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

**Author information:**

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, D.Sc. (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

**Egor M. Ustinov**, Junior 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; ORCID: <https://orcid.org/ 0000-0002-6235-8732>; e-mail: eustinov.asma@gmail.com

**Karen S. Lyazgiyan**, Junior 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: lyazgiyankaren@mail.ru

---

Поступила 01.10.2024  
Принята к печати 30.10.2024

Received October 01, 2024  
Accepted October 30, 2024

---

УДК 618.39:616-092(577.127.4+574.295.96)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-128-134

## РОЛЬ 8-ИЗОПРОСТАНА И 15-ГИДРОКСИЭЙКОЗАТЕТРАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ ПРИ COVID-19

Н.А.Ишутина, И.А.Андреевская, И.В.Довжикова, О.Л.Кутепова

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

**РЕЗЮМЕ.** В последние годы активно обсуждается роль окислительного стресса и оксилипинов в патогенезе развития многих заболеваний, в том числе женской репродуктивной системы и осложнений беременности. Однако роль 8-изопростана и 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15-НЕТЕ) в патогенезе невынашивания беременности при COVID-19 точно не определена. **Цель.** Провести анализ содержания 8-изопростана и 15-НЕТЕ в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности ранних сроков при COVID-19. **Материалы и методы.** Обследовано 48 женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) в первом триместре беременности (6-9 недель) – основная группа. Контрольную группу составили 45 беременных женщин, не болевших COVID-19 ранее и на момент обследования. Методом иммуноферментного анализа в периферической венозной крови исследовали содержание 8-изопростана с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США) и 15-НЕТЕ используя тест-системы Enzo 15(S)-НЕТЕ ELISA kit (США). **Результаты.** У пациенток при среднетяжелом течении COVID-19 отмечалось увеличение концентрации 8-изопростана до  $379,27 \pm 9,04$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), 15-НЕТЕ – до  $3,66 \pm 0,12$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателями контрольной группы:  $178,3 \pm 1,40$  пг/мл и  $1,57 \pm 0,06$  нг/мл, соответственно. Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение, которое для данного исследования имело вид: ПИ =  $-59,765 + 0,261 \times 8\text{-изопростан} + 4,798 \times 15\text{-НЕТЕ}$ , где ПИ – прогностический индекс, граничное значение которого 3,027. При ПИ равном или большем 3,027 прогнозировали угрозу невынашивания беременности у женщин со среднетяжелым течением COVID-19, а при ПИ меньшем граничного значения – нормальное течение первого триместра гестации. **Заключение.** Представленные данные позволяют предположить, что высокий уровень 8-изопростана и 15-НЕТЕ у женщин с COVID-19 среднетяжелого течения является патогенетически значимым в развитии ранних потерь беременности.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, первый триместр, COVID-19, 8-изопростан, 15-гидроксиэйкозатетраеновая кислота.

## THE ROLE OF 8-ISOPROSTANE AND 15-HYDROXYEICOSATETRAENOIC ACID IN THE PATHOGENESIS OF EARLY PREGNANCY LOSS IN COVID-19

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, O.L.Kutepova

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

**SUMMARY.** In recent years, the role of oxidative stress and oxylipins in the pathogenesis of various diseases, including those affecting the female reproductive system and pregnancy complications, has been actively discussed. However, the

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андреевская И.А., Довжикова И.В., Кутепова О.Л. Роль 8-изопростана и 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков при COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.128–134. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-128-134

### For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Kutepova O.L. The role of 8-isoprostane and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid in the pathogenesis of early pregnancy loss in COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (94):128–134 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-128-134

role of 8-isoprostanе and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) in the pathogenesis of pregnancy loss during COVID-19 has not been definitively established. **Aim.** To analyze the levels of 8-isoprostanе and 15-HETE in peripheral blood and assess their prognostic significance in early pregnancy loss during COVID-19. **Materials and methods.** The study involved the main group of 48 women with a confirmed diagnosis of moderate COVID-19 (community-acquired pneumonia) in the first trimester (6–9 weeks). The control group consisted of 45 pregnant women who had not had COVID-19 previously and at the time of examination. The levels of 8-isoprostanе in peripheral venous blood were measured using Cayman Chemical (USA) reagent kits, and 15-HETE was measured using Enzo 15(S)-HETE ELISA kits (USA) through an enzyme-linked immunoassay (ELISA). **Results.** Patients with moderate COVID-19 exhibited a significant increase in 8-isoprostanе levels to  $379.27 \pm 9.04$  pg/mL ( $p < 0.001$ ) and 15-HETE to  $3.66 \pm 0.12$  ng/mL ( $p < 0.001$ ), compared to the control group values of  $178.3 \pm 1.40$  pg/mL and  $1.57 \pm 0.06$  ng/mL, respectively. To analyze the selected evaluation criteria, a discriminant function with a probability of differences of at least 95% was determined by deriving a discriminant equation, which for this study was as follows:  $PI = -59.765 + 0.261 \times 8\text{-isoprostanе} + 4.798 \times 15\text{-HETE}$ , where PI is the prognostic index with a threshold value of 3.027. A PI equal to or greater than 3.027 indicated a risk of pregnancy loss in women with moderate COVID-19, while a PI lower than this threshold predicted a normal course of the first trimester of gestation. **Conclusion.** These findings suggest that elevated levels of 8-isoprostanе and 15-HETE in women with moderate COVID-19 are pathologically significant in the development of early pregnancy loss.

*Key words:* pregnancy loss, first trimester, COVID-19, 8-isoprostanе, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid.

Одной из самых важных проблем современного акушерства и перинатологии является невынашивание беременности. Роль этой многофакторной патологии определяется ее социальной и медицинской значимостью. Важное место среди её причин занимает инфекция, возбудители которой активизируются в условиях возникающего при беременности иммунодефицита [1]. Особняком в ряду вирусных инфекций, опасных для беременных, стоят различные коронавирусы, с одним из которых – SARS-CoV-2 – мир столкнулся в 2019 году [2]. COVID-19 негативно оказывается на течении гестации и нередко вызывает угрозу замершей беременности в первом или втором триместре, преждевременные роды, внутриутробную задержку развития плода, а в некоторых случаях – его гибель [3–5].

На сегодняшний день существует достаточное количество данных, подтверждающих роль окислительного стресса в развитии гестационных осложнений, в том числе и невынашивания [6–9]. Состояние дисбаланса между прооксидантными молекулами, включая оксилипины, и антиоксидантной защитой было признано фактором, способствующим аборту [10]. В качестве механизмов, способствующих потере беременности, обсуждается действие оксилипинов на сократимость матки [11], участие в воспалении плаценты и аномальном ангиогенезе [12, 13]. В работах зарубежных исследователей показана взаимосвязь 8-изопростана с развитием рецидивирующего самоизвольного аборта [14]. Однако его роль в патогенезе невынашивания при COVID-19 не установлена. Заслуживает внимание и анализ возможного участия основного гидроксипроизводного метаболита арахидоновой кислоты – 15-гидроксийкозатетраеновой кислоты (15-HETE), высокая концентрация которого сопряжена с активацией процессов перекисного окисления липидов и развитием осложнений беременности [15].

Цель исследования: провести анализ содержания 8-

изопростана и 15-HETE в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности ранних сроков при COVID-19.

#### Материалы и методы исследования

Обследовано 48 женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) в первом триместре беременности – основная группа. Контрольную группу составили 45 беременных женщин, не болевших COVID-19 ранее и на момент обследования. Возраст и срок беременности в группах исследования составил соответственно  $23.9 \pm 0.52$  года и  $8.20 \pm 0.54$  недель, в контроле –  $24.4 \pm 0.60$  года и  $7.70 \pm 0.65$  недель. Клиническую часть работы, сбор образцов проводили в пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Биохимический анализ, верификация диагноза и формирование групп были выполнены в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

Критерии включения беременных в основную группу: лабораторно подтверждённая инфекция, вызванная SARS-CoV-2 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония), срок беременности с 6 по 9 неделю, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в контрольную группу: срок гестации 6–9 недель, лабораторно подтверждённое отсутствие SARS-CoV-2, наличие подписанный формы информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из групп: отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения, наличие акушерской патологии, острых воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации, а также других инфекций в стадии обострения, в том числе: цитомегаловирус, герпес 1 и 2 типа, грипп и т.д., возраст менее 18

и более 34 лет.

Верификацию диагноза осуществляли согласно современным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазке из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также с учетом клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики.

Материалом для лабораторного анализа служила периферическая венозная кровь. Методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) исследовали содержание 8-изопростана с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США) и содержание 15-НЕТЕ, используя тест-системы Enzo 15(S)-НЕТЕ ELISA kit (США) согласно рекомендациям производителей.

Работа проводилась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Математическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Проверка выборок на нормальность проводилась методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Данные представлены как среднее значение ( $M$ ) ± средняя ошибка ( $m$ ). Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение. В качестве критического уровня значимости принимали  $p < 0,05$ , что соответствует стандартам, принятым в медико-биологических исследованиях.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Согласно результатам проведенного исследования у пациенток основной группы отмечалось увеличение содержания 8-изопростана до  $379,27 \pm 9,04$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) по сравнению с аналогичным параметром контрольной группы –  $178,3 \pm 1,40$  пг/мл. Сравнение показателей 15-НЕТЕ выявило, что при среднетяжелом течении COVID-19 ее концентрация была повышена более чем в 2 раза и составила  $3,66 \pm 0,12$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе –  $1,57 \pm 0,06$  нг/мл, что могло свидетельствовать об активации процессов перекисного окисления липидов и формировании окислительного стресса.

Ранее было показано, что развитие окислительного стресса связано с изменением активности ферментов

глутатион-зависимого звена антиоксидантной защиты [16], а также с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин 1 $\beta$ ), которые влияют на процесс имплантации, воздействуя на эндометрий в месте прикрепления бластоциты [17]. Исходя из того, что высокая концентрация маркеров окислительного стресса и оксилипинов негативно сказывается на развитии беременности [18, 19], установленные изменения данных показателей у женщин с COVID-19 можно рассматривать как один из факторов, способствующих невынашиванию беременности. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, которые показали, что концентрация 15-НЕТЕ повышается при осложненном течении беременности [15], а высокий уровень метаболитов окислительного стресса ассоциирован с самопроизвольным прерыванием беременности на ранних сроках [14, 20].

Оценка достоверности проводимого исследования была реализована с помощью статистической обработки исходных выборок, формируемых в рамках сбора специфических лабораторных данных. Для анализа выбранных оценочных критериев у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в первом триместре определялся прогностический индекс (ПИ) по формуле, разработанной нами с использованием метода дискриминантного анализа:

$$\text{ПИ} = -59,765 + 0,261 \times 8\text{-изопростан} + 4,798 \times 15\text{-НЕТЕ}$$

где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой 3,027.

Согласно нашим расчетам при ПИ равном или большем граничного значения имелось наличие угрозы невынашивания беременности. При ПИ меньшем граничного значения такая угроза у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в первом триместре отсутствовала. В дальнейшем была проведена проверка работоспособности формулы на независимой выборке женщин ( $n=48$ ) со среднетяжелым течением COVID-19 в первом триместре. Правильный прогноз определялся в 96,7% случаев, что подтверждает высокую эффективность заявляемого способа. Далее мы приводим примеры конкретной реализации формулы прогнозирования невынашивания беременности.

*Пример 1.* Пациентка С., 27 лет, госпитализирована в ковидный госпиталь с диагнозом: беременность 8 недель 2 дня; COVID-19, среднетяжелая форма; внебольничная двусторонняя пневмония без дыхательной недостаточности (O98.5/U07.1). Заболела остро. При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, заложенность носа, кашель, повышение температуры тела до  $38^{\circ}\text{C}$ , одышку при ходьбе. Объективно: температура тела при поступлении  $37,8^{\circ}\text{C}$ , частота дыхания 23/мин, одышка при ходьбе, частота сердечных сокращений 88 ударов в минуту,  $\text{SpO}_2$  – 95%. Мазок из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – положительный. На компьютерной томографии – 29% изменённой легочной ткани. По данным ультразвукового исследования – в

полости матки имеется эмбрион, соответствующий 8-недельной беременности, сердцебиение определяется. Гипертонус по задней стенке матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Пациентка С. получала терапию согласно клиническим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 4 (05.07.2021). Длительность госпитализации – 10 дней. При лабораторном исследовании периферической крови получены следующие показатели: содержание 8-изопростана – 580 пг/мл, 15-НЕТЕ – 3,85 нг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле  $\text{ПИ} = -59,765 + 0,261 \times 8\text{-изопростан} + 4,798 \times 15\text{-НЕТЕ}$  составил 110,09, что по нашим расчётам свидетельствовало об угрозе невынашивания беременности, в связи с чем пациентка была отнесена в группу риска по реализации невынашивания. Спустя пять дней стационарного лечения усилились боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз самопроизвольный выкидыш в ходе при сроке 9 недель беременности.

**Пример 2.** Пациентка Д., 25 лет, госпитализирована в ковидный госпиталь с диагнозом: беременность 7 недель 5 дней; COVID-19, среднетяжелая форма; внебольничная двусторонняя пневмония без дыхательной недостаточности (О98.5/U07.1). При поступлении предъявляет жалобы на повышение температуры тела до 38,4°C, кашель, насморк. Объективно: температура тела при поступлении 38,2°C, частота дыхания 26/мин, отышка при ходьбе, частота сердечных сокращений 90 ударов в минуту,  $\text{SpO}_2$  – 95%. Мазок из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – положительный. На компьютерной томографии – 26% изменённой легочной ткани. Пациентка Д. получала терапию согласно клиническим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и но-

ворожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 4 (05.07.2021). Длительность госпитализации – 10 дней. При лабораторном исследовании периферической крови получены следующие показатели: 8-изопростан – 175,30 пг/мл, 15-НЕТЕ – 1,52 нг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле  $\text{ПИ} = -59,765 + 0,261 \times 8\text{-изопростан} + 4,798 \times 15\text{-НЕТЕ}$  составил (-6,73), свидетельствовал об отсутствии угрозы невынашивания беременности, что было подтверждено впоследствии рождением ребенка в срок.

Приведенные примеры наглядно показали точность наших расчетов. Таким образом, для оценки риска развития невынашивания беременности у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в первом триместре целесообразно применять представленную формулу, включающую концентрацию 8-изопростана и 15-НЕТЕ, что позволит своевременно выявлять группы риска и уменьшит частоту ранних репродуктивных потерь.

## Заключение

Представленные данные позволяют предположить, что высокий уровень 8-изопростана и 15-НЕТЕ у женщин с COVID-19 среднетяжелого течения является патогенетически значимым для развития ранних потерь беременности и может служить основой для разработки формул прогнозирования невынашивания беременности.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока // Акушерство и гинекология. 2021. №2. С.48–54. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>
2. Овчинникова М.Б. Проблемы рисков при беременности, осложненной COVID-19: клинические наблюдения // MEDICUS. 2022. №1(43). С. 24–30. EDN: BKUDYG.
3. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2021. Т.27, №3. С.70–77. <https://doi.org/10.17116/terpro20212703170>
4. Грузинова Е.Н., Орешников Е.В., Денисова Т.Г., Шорников А.И., Сидоров А.Е., Петрова А.Л., Сидорова Т.Н. Неразвивающаяся беременность на фоне COVID-19 // Здравоохранение Чувашии. 2022. №3. С.20–26. <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2022.11.34.003>
5. Паутеншлегер Л.В., Кушумбаева М.Д., Турмагамбетова Е.Е. Беременность и перинатальные исходы у женщин с пневмонией, вызванной коронавирусом (COVID-19) // Университетская медицина Урала. 2022. Т.8, № 4(31). С.21–22. EDN: OYHHLX.
6. Андриевская И.А., Иштутина Н.А., Довжикова И.В., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Кривощекова Н.А. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений

беременности // Бюллетеңь физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.74–82. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

7. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction // Obstet. Med. 2016. Vol.9, Iss.3. P.113–116. <https://doi.org/10.1177/1753495X16648495>

8. Shahnawaz S., Nawaz U.S., Zaugg J., Hussain G., Malik N., Dogar M.Z., Malik S.A., Albrecht C. Dysregulated autophagy leads to oxidative stress and aberrant expression of ABC transporters in women with early miscarriage // Antioxidants (Basel). 2021. Vol.10, Iss.11. Article number:1742. <https://doi.org/10.3390/antiox10111742>

9. Joó J.G., Sulyok E., Bódis J., Kornya L. Disrupted balance of the oxidant-antioxidant system in the pathophysiology of female reproduction: oxidative stress and adverse pregnancy outcomes // Curr. Issues Mol. Biol. 2023. Vol.45, Iss.10. P.8091–8111. <https://doi.org/10.3390/cimb45100511>

10. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // Reprod. Biol. Endocrinol. 2012. Vol.10. Article number:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>

11. Vrachnis N., Karavolos S., Iliodromiti Z., Sifakis S., Siristatidis C., Mastorakos G., Creatsas G. Review: Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour // In Vivo. 2012. Vol.26, Iss.5. P.799–812.

12. Ishii T., Miyazawa M., Takanashi Y., Tanigawa M., Yasuda K., Onouchi H., Kawabe N., Mitsushita J., Hartman P.S., Ishii N. Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiomyplasia that leads to recurrent abortion // Redox. Biol. 2014. Vol.14, Iss.2. P.679–685. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.05.001>

13. Wu F., Tian F., Zeng W., Liu X., Fan J., Lin Y., Zhang Y. Role of peroxiredoxin2 downregulation in recurrent miscarriage through regulation of trophoblast proliferation and apoptosis // Cell Death Dis. 2017. Vol.8, Iss.6. Article number:e2908. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.301>

14. Liang F., Huo X., Wang W., Li Y., Zhang J., Feng Y., Wang Y. Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women // Chemosphere. 2020. Vol.257. Article number:127035. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127035>

15. Pearson T., Zhang J., Arya P., Warren A.Y., Ortori C., Fakis A., Khan R.N., Barrett D.A. Measurement of vasoactive metabolites (hydroxyeicosatetraenoic and epoxyeicosatrienoic acids) in uterine tissues of normal and compromised human pregnancy // J. Hypertens. 2010. Vol.28, Iss.12. P.2429–2437. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e86aa>

16. Соснова Е.А., Болевич С.Б., Покаленьева М.И. Патофизиологическая роль свободнорадикальных процессов при невынашивании беременности // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. Т.3, №3. С.136–140. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-136-140>

17. Hirota Y., Osuga Y., Hasegawa A., Kodama A., Tajima T., Hamasaki K., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Harada M., Takemura Y., Yano T., Tsutsumi O., Takeuchi Y. Interleukin (IL)-1beta stimulates migration and survival of first-trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8 // Endocrinology. 2009. Vol.150, Iss.1. P.350–356. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0264>

18. Kikut J., Komorniak N., Ziętek M., Palma J., Szczuko M. Inflammation with the participation of arachidonic (AA) and linoleic acid (LA) derivatives (HETEs and HODEs) is necessary in the course of a normal reproductive cycle and pregnancy // J. Reprod. Immunol. 2020. Vol.141. Article number:103177. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103177>

19. Eghtedari A.R., Safizadeh B., Vaezi M.A., Kalantari S., Tavakoli-Yaraki M. Functional and pathological role of 15-Lipoxygenase and its metabolites in pregnancy and pregnancy-associated complications // Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2022. Vol.161. Article number:106648. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106648>

20. Toy H., Camuzcuoglu H., Camuzcuoglu A., Celik H., Aksoy N. Decreased serum prolidase activity and increased oxidative stress in early pregnancy loss // Gynecol. Obstet. Invest. 2010. Vol.69, Iss.2. P.122–127. <https://doi.org/10.1159/000262608>

## REFERENCES

1. Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Shifman Ye.M. [Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2021; 2:48–54 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>
2. Ovchinnikova M.B. [Risk problems in pregnancy complicated by COVID-19: clinical observations]. *MEDICUS* 2022; 1-43:24–30 (in Russian).
3. Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Kharchenko E.I. [Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review)]. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2021; 27(3):70–77 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20212703170>
4. Gruzinova Ye.N., Oreshnikov YE.V., Denisova T.G., Shornikov A.I., Sidorov A.E., Petrova A.L., Sidorova T.N. [Non-developing pregnancy against the background of COVID-19]. *Zdravookhraneniye Chuvashii* 2022; 3:20–26 (in Russian). <https://doi.org/10.25589/GIDUV.2022.11.34.003>

5. Lautenshleger L.V., Kushkumbayeva M.D., Turmagambetova Ye.E. [Pregnancy and perinatal outcomes in women with pneumonia, caused by coronavirus (COVID-19)]. *Universitetskaya meditsina Urala* 2022; 8(4-31):21–22 (in Russian).
6. Andriyevskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Krivoshchekova N.A. [Hypoxia and oxidative stress in COVID-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:74–82 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>
7. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet. Med.* 2016; 9(3):113–116. <https://doi.org/10.1177/1753495X16648495>
8. Shahnawaz S., Nawaz U.S., Zaugg J., Hussain G., Malik N., Dogar M.Z., Malik S.A., Albrecht C. Dysregulated autophagy leads to oxidative stress and aberrant expression of ABC transporters in women with early miscarriage. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(11):1742. <https://doi.org/10.3390/antiox10111742>
9. Joó J.G., Sulyok E., Bódis J., Kornya L. Disrupted balance of the oxidant-antioxidant system in the pathophysiology of female reproduction: oxidative stress and adverse pregnancy outcomes. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023; 45(10):8091–8111. <https://doi.org/10.3390/cimb45100511>
10. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
11. Vrachnis N., Karavolos S., Iliodromiti Z., Sifakis S., Siristatidis C., Mastorakos G., Creatsas G. Review: Impact of mediators present in amniotic fluid on preterm labour. *In Vivo* 2012; 26(5):799–812.
12. Ishii T., Miyazawa M., Takanashi Y., Tanigawa M., Yasuda K., Onouchi H., Kawabe N., Mitsushita J., Hartman P.S., Ishii N. Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion. *Redox Biol.* 2014; 14(2):679–685. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.05.001>
13. Wu F., Tian F., Zeng W., Liu X., Fan J., Lin Y., Zhang Y. Role of peroxiredoxin2 downregulation in recurrent miscarriage through regulation of trophoblast proliferation and apoptosis. *Cell Death Dis.* 2017; 8(6):2908. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.301>
14. Liang F., Huo X., Wang W., Li Y., Zhang J., Feng Y., Wang Y. Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women. *Chemosphere* 2020; 257:127035. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127035>
15. Pearson T., Zhang J., Arya P., Warren A.Y., Ortori C., Fakis A., Khan R.N., Barrett D.A. Measurement of vasoactive metabolites (hydroxyeicosatetraenoic and epoxyeicosatrienoic acids) in uterine tissues of normal and compromised human pregnancy. *J. Hypertens.* 2010; 28(12):2429–2437. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e86aa>
16. Sosnova E.A., Bolevich S.B., Pokaleneva M.Sh. [Pathophysiological role of free radical processes in pregnancies end in miscarriage]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F.Snegireva = V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology* 2016; 3(3):136–140 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-136-140>
17. Hirota Y., Osuga Y., Hasegawa A., Kodama A., Tajima T., Hamasaki K., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Harada M., Takemura Y., Yano T., Tsutsumi O., Taketani Y. Interleukin (IL)-1beta stimulates migration and survival of first-trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8. *Endocrinology* 2009; 150(1):350–356. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0264>
18. Kikut J., Komorniak N., Ziętek M., Palma J., Szczuko M. Inflammation with the participation of arachidonic (AA) and linoleic acid (LA) derivatives (HETEs and HODEs) is necessary in the course of a normal reproductive cycle and pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 141:103177. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103177>
19. Eghitedari A.R., Safizadeh B., Vaezi M.A., Kalantari S., Tavakoli-Yaraki M. Functional and pathological role of 15-Lipoxygenase and its metabolites in pregnancy and pregnancy-associated complications. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2022; 161:106648. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106648>
20. Toy H., Camuzcuoglu H., Camuzcuoglu A., Celik H., Aksoy N. Decreased serum prolidase activity and increased oxidative stress in early pregnancy loss. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69(2):122–127. <https://doi.org/10.1159/000262608>

**Информация об авторах:**

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

**Author information:**

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

**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

**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

**Ольга Леонидовна Кутепова**, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: helga1509\_84@mail.ru

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, D.Sc. (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: irinaandrievskaja@rambler.ru

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

**Ol'ga L. Kutepova**, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: helga1509\_84@mail.ru

Поступила 12.09.2024  
Принята к печати 30.09.2024

Received September 12, 2024  
Accepted September 30, 2024

УДК 004.891:61

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-135-140

## ВОПРОСЫ И ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ

А.В.Кучер, С.В.Ходус, Е.С.Борзенко

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

**РЕЗЮМЕ.** В XXI веке человечество совершило большой скачок в развитии информационных и вычислительных технологий, что привело к возможности активного развития искусственного интеллекта. И если на начальном этапе развития искусственный интеллект носил преимущественно развлекательный характер, то теперь технологии на его основе активно внедряются в различные профессиональные области. Российская Федерация также наращивает объемы исследований, в том числе и в применении данных технологий в медицинской деятельности. В статье рассмотрены некоторые из проблем активного внедрения и использования искусственного интеллекта, а также продуктов на его основе в медицинскую практику на территории России. Представлены данные литературы по имеющемуся законодательству и юридической практике, разобраны этические и деонтологические вопросы использования искусственного интеллекта в области медицины. Отдельно подняты проблемы информационной безопасности и материально-технического обеспечения. Показаны спорные аспекты применения технологий на основе искусственного интеллекта в медицинской деятельности на своевременном этапе. Стоит отметить, что коллектива авторов не выступает против внедрения технологий на основе искусственного интеллекта в медицинскую деятельность, а всего лишь проводит анализ проблемных вопросов. Сформулированные выводы и обозначенные проблемы могут помочь в формировании единой траектории развития и внедрения искусственного интеллекта в практическое здравоохранение России.

*Ключевые слова:* искусственный интеллект, информационная безопасность, цифровые технологии в медицине.

## ISSUES AND CHALLENGES IN THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICINE

A.V.Kucher, S.V.Khodus, E.S.Borzenko

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

**SUMMARY.** In the 21st century, humanity has made a significant leap in the development of information and computational technologies, leading to the active advancement of artificial intelligence (AI). Initially, AI had primarily an entertainment character, but now technologies based on AI are actively being integrated into various professional fields. The Russian Federation is also increasing its research volume, including the application of these technologies in medical activities. This article examines some of the issues related to the active implementation and use of AI and AI-based products in medical practice in Russia. Literature data on existing legislation and legal practice are presented, along with discussions on ethical and deontological issues of AI use in medicine. Problems of information security and material-technical support are also highlighted. Based on the analysis conducted, we have formulated conclusions pointing to the controversial aspects of AI-based technologies' application in current medical activities. It is important to note that the authors do not oppose

### Контактная информация

Алексей Владимирович Кучер, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: doc.avkucher@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Alexey V. Kucher, MD, Assistant of Department of Anesthesiology, Re-animation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: doc.avkucher@yandex.ru

### Для цитирования:

Кучер А.В., Ходус С.В., Борзенко Е.С. Вопросы и проблемы использования искусственного интеллекта в медицине // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.135–140. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-135-140

### For citation:

Kucher A.V., Khodus S.V., Borzenko E.S. Issues and challenges in the use of artificial intelligence in medicine. *Bületeren'fiziologii i patologii dyhaniā = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):135–140 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-135-140

the integration of AI-based technologies into medical activities but have merely analyzed the problematic issues. The formulated conclusions and identified problems can help form a unified trajectory for the development and integration of AI into practical healthcare in Russia.

*Key words:* *artificial intelligence, information security, digital technologies in medicine.*

В современном мире активно проводятся исследования в области искусственного интеллекта (ИИ) и продуктов на его основе. Большинство различных компаний проводит оценку эффективности его внедрения в различные области жизнедеятельности, производят коррекцию его работы в соответствии с потребностями людей. На международной арене внедрение ИИ в различные области, в том числе и в систему здравоохранения, является весьма важным аспектом политики государства. В нашей стране Указом Президента №490 от 10 октября 2019 г. «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» утверждена Национальная стратегия развития ИИ на период до 2030 года, что, безусловно, является дополнительным фактором, определяющим важность внедрения ИИ в различные сферы деятельности, включая медицинскую. Дополнительным фактором, стимулирующим активное внедрение ИИ в отечественную медицину, служит национальный проект «Цифровизация Здравоохранения» и его реализация на территории страны.

Возможности использования технологий на основе ИИ в медицине весьма обширны. С каждым днем растет количество научных публикаций на эту тему, появляется множество инновационных продуктов, включающих: цифровой помощник врача в рамках принятия решений по тактике ведения пациентов; автоматический анализ данных дополнительных методов диагностики (расшифровка снимков компьютерной томографии и прочее); использование цифровых помощников самими пациентами в рамках краткой диагностики состояния и рекомендаций специалиста по необходимости; электронные регистратуры и так далее. Некоторые авторы классифицируют применение ИИ в медицинской деятельности по следующим направлениям: виртуальное (помощь в принятии медицинских решений, онлайн-планирование приемов, алгоритмы дозирования лекарственных веществ) и физическое (например, оборудование на основе ИИ, позволяющие проводить хирургические операции) [1]. Данные возможности позволяют решить ряд весьма важных и актуальных задач, таких как: большая загруженность первичного звена, своевременная диагностика (например, раннее выявление онкологических заболеваний). Однако же, несмотря на имеющиеся перспективы внедрения данных технологий в повседневную медицинскую практику, существует ряд проблем, которые ограничивают их применение на современном этапе. Цель работы: обобщить сведения об имеющихся проблемах, в том числе по вопросам правового регулирования ИИ в медицине, его внедрения и применения, а также предложить возможные пути их решения. Особо хотелось бы подчеркнуть, что коллектив авторов

не выступает против внедрения технологий на основе ИИ в медицинскую деятельность, а всего лишь провел анализ проблемных вопросов.

### **Классическое и цифровое моделирование патологии на основе баз данных**

Моделирование патологии и статистический анализ в медицинской науке применяется относительно давно и достаточно широко. В медицине критических состояний математическое моделирование и прогнозирование исходов заболевания на основании анализа относительно небольшого количества баз данных используется в разработке прогностических шкал, прогностических моделей и прочих связанных с этим смежных вопросах [2]. Многие из данных шкал (к примеру, APACHE, SOFA) основываются на показателях нарушений физиологических функций организма, лабораторных показателях, данных дополнительных методов диагностики [2]. Однако стоит заметить, что в большинстве исследований, которые проводятся в рамках разработки прогностических шкал и моделей, не использовались крупные базы данных с включением в выборку большого количества человек. Как правило, значительная часть исследований ограничивается несколькими сотнями или тысячами человек в пределах одного региона или же одной клиники, что не позволяет интерпретировать полученные результаты на популяции людей с учетом географических, генетических, социально-бытовых и прочих особенностей. Безусловно, одним из способов решения данной проблемы служит внедрение объемных баз данных с использованием ИИ для их анализа.

### **Проблема понимания принципа работы искусственного интеллекта**

Как уже упоминалось ранее, внедрение и эффективное использование ИИ в медицинской практике дает огромные надежды. Однако же, несмотря на все плюсы и перспективы внедрения ИИ, не стоит забывать и о возникающих трудностях.

В современном обществе понимание принципа работы ИИ, как правило, ограничивается лицами, имеющими соответствующее образование в этой области, нежели у обывателя. Например, некоторые авторы выделяют проблему «черного ящика» – отсутствие понятных для врача и пациента принципах работы ИИ [3]. Отсутствие понимания создает определенный барьер для врача, который может быть аргументом для принятия решения в пользу традиционных методов диагностики и лечения заболеваний, нежели в пользу новых. Объяснение сути того или иного метода лечения или обследования важно, как минимум пациент вправе по-

лучить полную информацию о своем здоровье и проводимых манипуляциях. В конце концов, согласно части 1 статьи 20 Федерального закона №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» пациент подписывает добровольное информированное согласие, где понятным для него языком подробно изложена процедура, с описанием всех рисков. В итоге — проблема «черного ящика» на данный момент является актуальной как для врача, так и для пациента с позиции понимания и принятия принципа работы самой системы. Какие же пути решения данной проблемы можно рассмотреть? Для начала — внедрение в программу высшего образования в медицинских вузах дисциплин по ИИ. Начиная со студенческой скамьи будущие врачи начнут осваивать принципы работы ИИ, следовательно, у них сформируется адекватное понимание действия системы и часть проблемы «черного ящика» во взаимоотношениях врач-пациент-искусственный интеллект будет решена. Для более взрослого поколения возможным вариантом будет являться разработка программ дополнительного образования в рамках непрерывного медицинского образования на тему ИИ. Для пациентов оптимальным вариантом будет просвещение об использовании ИИ, а также принципов его работы и эффективности данных технологий в медицине, путем создания информационных роликов, буклетов, серии передач на новостных каналах. В перспективе, совокупность данных мероприятий со временем поможет решить данную проблему, пускай даже не ближайшее время.

### **Ответственность за принятие решений и правовое регулирование**

Следующая и самая главная, на наш взгляд, проблема связана с правовыми особенностями применения ИИ в медицине. Следует задаться вопросом [3]: на кого ложится ответственность в случае возникновения неблагоприятного исхода или осложнения у пациента? Некоторые авторы, ссылаясь на онтологию, предлагают рассматривать ИИ как объект, а не субъект в юридических взаимоотношениях. Следовательно, нет оснований для предоставления прав ИИ, а также привлечения самого программного обеспечения, в основе которого лежит ИИ, к юридической ответственности [4]. Зарубежные юристы также придерживаются позиции непризнания ИИ в качестве изобретателя или автора какой-либо идеи, а закрепляют данные права за владельцем или автором ИИ [5]. Исходя из вышеописанного, в решение вопроса об ответственности в случае возникновения неблагоприятного исхода в категориях субъект и объект с позиции правоотношений возможно придется добавить третье лицо — автора или коллектив авторов ИИ. В связи с этим возрастает ответственность врача, и скорее всего, немногие специалисты согласятся работать с программным обеспечением на основе ИИ и отвечать за действия или

решения, принятые нейросетью. Ряд авторов, исследовавших вопросы правового регулирования технологий на основе ИИ, также сходятся во мнении о необходимости совершенствования юридического статуса технологий ИИ [5].

Следующий рассматриваемый нами вопрос — это правовое регулирование оказания помощи населению. На сегодняшний день, в России основным законом, по которому оказывается помощь населению, является Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». В нем четко указано, что медицинская помощь оказывается в соответствии с её видами, порядками оказания, на основе разработанных и утвержденных клинических рекомендаций и стандартов. Даже дополнительное постановление Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2021 года №1968 («Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций», разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6-9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»), которое вносит разъяснения и наделяет юридической силой клинические рекомендации, не предусматривает какой-либо информации об использовании ИИ в клинической практике. А раз данные нормативные акты не включают ИИ, допустимо ли использование ИИ в качестве какого-либо компонента диагностики или компонента лечения заболеваний, по крайней мере, на данный момент? Не стоит забывать и о конфиденциальности, понятии врачебная тайна, информационной безопасности, обучении нейронных сетей, наличии серверов для хранения больших баз данных. Решение данных проблем является наиболее сложным, так как потребует участия множества ведомств, а также внесение изменений в нормативно-правовую базу. Поэтапное изменение и совершенствование нормативно-правовой базы может, как способствовать ускоренному внедрению ИИ в медицинскую деятельность, так и, наоборот, замедлить путем затягивания процесса и длительными обсуждениями. Но, безусловно, проблема требует активного внимания и участия в обсуждении множеством ведомств и общественных организаций. Хорошим началом для решения обозначенных вопросов является создание дискуссионных площадок, форумов и прочих конференций, посвященных данным темам, с последующим представлением результатов в виде научных статей, а также обращений в различные министерства.

### **Информационная безопасность**

В научной электронной библиотеке по запросу «информационная безопасность» в период с 2018 по 2023 отображается порядка 12187 публикаций на эту тему. Согласно современным представлениям об информации, на данный момент ее можно рассматривать также

в контексте инструмента воздействия на национальную безопасность [6]. В условиях современных вызовов, мы считаем эту проблему не менее важной, чем этика и деонтология, понятие врачебной тайны и другие, ранее обозначенные вопросы. Таким образом, помимо правовой проблематики применения ИИ в медицине, существует важный вопрос информационно-технического обеспечения, а также ряд вопросов, связанных с обучением кадров в этом направлении [5]. Серверное оборудование и программное обеспечение до сих пор являются одной из острых проблем не только в России, но и во всем мире [7]. Дополнительным фактором, создающим сложности использования ИИ в медицине, является ужесточение российского законодательства в вопросах административной и уголовной ответственности за утечку персональных данных. Внедрение электронных медицинских систем, ведение электронного документооборота повышает качество работы медицинских организаций. Однако, в случае утечки персональных данных вопрос регулирования ответственности в отношении медицинских организаций или авторов программного обеспечения, которые в своей работе используют ИИ, также до конца не определён. В нынешних реалиях объём краж персональной информации возраст. Например, в период с января по сентябрь 2020 года было похищено порядка 96,5 млн записей персональных данных [8]. Ссылаясь на тот же источник, можно найти и более подробные материалы о масштабах проблем, на примере весьма крупных компаний, где уровень кибербезопасности находится на высоком уровне [8]. Усиление информационной безопасности в современном мире является одной из главных задач любого государства.

#### **Перспективы решения проблем работы и изучения искусственного интеллекта**

Решение данных проблем является комплексным вопросом, затрагивающим различные отрасли и направления. Например, создание отдельных образовательных программ в рамках обучения по направлению «программирование», а также переподготовка уже имеющихся специалистов. Отрасль создания собственных чипов, отечественного программного обеспечения требует огромных финансовых затрат. Возможное поощрение со стороны государства частных лиц, инвестирующих в вышеуказанное направление, могло бы способствовать некоторому ускорению изучения данных технологий. Добавим, что особое внимание следует обратить на наличие серверов, необходимых для хранения большого количества данных и адекватной работы программного обеспечения с использованием ИИ. Стоит также добавить, что, по нашему мнению, изучение технологии и производство собственного оборудования требует немалого количества лет. Помимо технического обеспечения пока еще остается проблема с отечественным программным обеспечением. Несмотря на то, что в последнее время

отмечается прогресс в этой отрасли, сохраняется зависимость от иностранного программного обеспечения.

#### **Заключение**

1. Применение технологий на основе ИИ в медицине является весьма перспективным и актуальным направлением. С помощью него можно решить множество проблем и задач, имеющихся на современном этапе развития здравоохранения и практической медицинской деятельности. Например, снизить нагрузку на первичное звено, улучшить раннюю диагностику заболеваний, в том числе путем самодиагностики непосредственно пациентами на дому. Однако, до сих пор остается ряд весьма важных проблем, требующих внимания множества ведомств.

2. Сохраняется проблема с пониманием принципов работы ИИ как со стороны специалистов области здравоохранения, так и самими пациентами. Это может послужить барьером в работе с цифровыми продуктами, в основе которых применяется ИИ.

3. С юридической точки зрения, до сих пор не существует четкого определения взаимоотношения врач-пациент и искусственный интеллект, а также определение критериев ответственности в случае возникновения неблагоприятного события. Данных вопрос требует особого внимания со стороны государства. Необходимо поэтапное совершенствование правовой системы для эффективного решения данной проблемы.

4. На современном этапе активное внедрение и применение технологий на основе ИИ в медицинской практике сопряжено с рисками. По причине недостатка отечественного программного обеспечения, сохраняются сложности и высокие риски внедрения ИИ и программного обеспечения на основе иностранных продуктов в результате активной санкционной политики. Инвестирование в развитие данных отечественных технологий является перспективным направлением, дающим возможность для выхода на внутренний рынок отечественных продуктов.

5. С учётом современных вызовов, сохраняются высокие риски обеспечения информационной безопасности связанной с утечкой личной информации в результате хакерских атак, следовательно, усиление информационной безопасности также является важным и актуальным вопросом внедрения технологий на основе ИИ в практическое здравоохранение.

#### **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. Каледа Е.П., Пронькин Н. Н. Задачи искусственного интеллекта в медицине // International Journal of Professional Science. 2023. №5. С.58–66. EDN ITSUHL.
2. Венсан Ж.-Л., Абрахам Э., Мур Ф., Кочанек П., Финк М. Руководство по критической медицине в 2 т. СПб: Человек, 2019. Т.2. 960 с.
3. Коньков М.И. Этические проблемы внедрения искусственного интеллекта в медицине // Digital Diagnostics. 2023. Т.4, №S1. С.70–72. EDN: GTKRDQ. <https://doi:10.17816/DD430348>
4. Ивлиев Г.П., Егорова М.А. Юридическая проблематика правового статуса искусственного интеллекта и продуктов, созданных системами искусственного интеллекта // Журнал российского права. 2022. Т.26, №6. С.32–46. EDN: ANAGTU. <https://doi:10.12737/jrl.2022.060>
5. Гуляева Ю.Р., Межуева Ю.С. Правовая охрана искусственного интеллекта и технологий искусственного интеллекта как объекта интеллектуальных прав в Российской Федерации // Политехнический молодежный журнал. 2022. №11(76). Порядковый номер:7. EDN: NICLYE. <https://doi:10.18698/2541-8009-2022-11-841>
6. Полыхань К.О. Проблемы и особенности состояния информационной безопасности в соответствии с доктриной информационной безопасности Российской Федерации // Устойчивое развитие науки и образования. 2019. № 5. С.154–160. EDN XNBSUW.
7. Борисов И.В., Бондарь В.А., Кудинов Д.А., Некрасова Ю.Ю., Канарский М.М., Прадхан П., Сорокина В.С., Редкин И.В. Проблемы и перспективы ИТ в здравоохранении России: современные реалии // Медицина. 2022. Т.10, №4(40). С.10–30. EDN WRYUTK. <https://doi:10.29234/2308-9113-2022-10-4-10-30>
8. Мулина А.В., Шорина И.С. Анализ уязвимостей баз данных на основе утечек персональных данных // Мавлютовские чтения: Материалы XVI Всероссийской молодежной научной конференции. В 6-ти томах, Уфа, 25–27 октября 2022 года. Том 5. Уфа: Уфимский государственный авиационный технический университет. 2022. С.635–643. EDN ZZEDOW.

## REFERENCES

1. Kaleda E.P., Pronkin N.N. [Tasks of artificial intelligence in medicine]. *International Journal of Professional Science* 2023; 5:58–66 (in Russian).
2. Vincent J.-L., Abraham E., Moore F.A., Kochanek P., Fink M.P. [Textbook of Critical Care in 2 volumes]. Saint Petersburg: Chelovek; 2019 (in Russian).
3. Konkov M.I. [Ethical issues of implementing artificial intelligence in medicine]. *Digital Diagnostics* 2023; 4(S1):70–72 (in Russian). <https://doi:10.17816/DD430348>
4. Ivliev G.P., Egorova M.A. [Legal issues of the legal status of artificial intelligence and products created by artificial intelligence systems]. *Zhurnal rossiyskogo prava = Journal of Russian Law* 2022; 26(6):32–46 (in Russian). <https://doi:10.12737/jrl.2022.060>
5. Gulyaeva Yu.R., Mezhueva Y.S. [Legal protection of artificial intelligence and artificial intelligence technologies as an object of intellectual property rights in the Russian Federation]. *Politekhnicheskiy molodezhnyy zhurnal* 2022; 11(76):7 (in Russian). <https://doi:10.18698/2541-8009-2022-11-841>
6. Polykhan K.O. [Problems and features of the condition of information security in accordance with the doctrine of information security of the Russian Federation]. *Ustoychivoe razvitiye nauki i obrazovaniya* 2019: 5:154–160 (in Russian).
7. Borisov I.V., Bondar V.A., Kudinov D.A., Nekrasova Yu.Yu., Kanarsky M.M., Pradhan P., Sorokina V.S., Redkin I.V. [Problems and prospects of IT in healthcare in Russia: modern realities]. *Meditina = Medicina* 2022; 10(4(40)):10–30 (in Russian). <https://doi:10.29234/2308-9113-2022-10-4-10-30>
8. Mulina A.V., Shorina I.S. [Analysis of database vulnerabilities based on personal data leaks. In: Mavlyutovskie readings: Proceedings of the XVI All-Russian Youth Scientific Conference. In 6 volumes, Ufa, October 25-27, 2022. Vol. 5]. Ufa: Ufimskiy gosudarstvennyy aviationsionnyy tekhnicheskiy universitet; 2022; 635–643 (in Russian).

---

**Информация об авторах:**

**Алексей Владимирович Кучер**, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: doc.avkucher@yandex.ru

**Author information:**

**Alexey V. Kucher**, MD, Assistant of Department of Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy; e-mail: doc.avkucher@yandex.ru

**Елена Сергеевна Борзенко**, канд. мед. наук, проректор по стратегическому развитию и цифровой трансформации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач научно-практического лечебного центра «Семейный врач»; e-mail: borzenko-lena@mail.ru

**Сергей Васильевич Ходус**, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: s.khodus@yandex.ru

Поступила 28.05.2024  
Принята к печати 16.07.2024

**Elena S. Borzenko**, MD, PhD (Med.), Vice-Rector for Strategic Development and Digital Transformation, Amur State Medical Academy, Chief Physician of the Scientific and Practical Medical Center "Family Doctor"; e-mail: borzenko-lena@mail.ru

**Sergey V. Khodus**, MD, PhD (Med.), Head of Department of Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy; e-mail: s.khodus@yandex.ru

Received May 28, 2024  
Accepted July 16, 2024

УДК «COVID-19»[616.85-008.6:616-036.86/-869:614.41]616-084

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-141-157

## ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАНДЕМИЕЙ COVID-19

Н.Л.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ.** Пандемия COVID-19 проявила огромный потенциал негативного воздействия на качество жизни (КЖ) населения в целом, вызвав психологический стресс, нарушив полноценное участие в повседневной жизни и уменьшив ощущение связи с социумом. Цель настоящего обзора литературы состояла в оценке влияния длительного COVID-19 и связанных с ним факторов на КЖ населения, его физические, эмоциональные и социальные аспекты. Высокий уровень утомляемости после COVID-19 снижает трудоспособность, обуславливает потерю социальных связей, усиливает депрессивную симптоматику и приводит к снижению КЖ в долгосрочной перспективе. Показано, что КЖ значительно ниже у женщин, чем у мужчин, а мужской пол является одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19. Ухудшение связанного со здоровьем КЖ на протяжении всей пандемии отмечено у детей и подростков, оказавшихся особенно уязвимыми к социальному дистанцированию. Вакцинация против COVID-19 явилась значимым предиктором более высокого физического КЖ. Большинство прошедших медицинскую реабилитацию в целом также имеют высокий уровень КЖ, хотя некоторые пациенты продолжают отмечать определенные проблемы функционального характера. Опубликованные научные работы демонстрируют ряд нерешенных методологических и методических вопросов оценки изменений связанного со здоровьем КЖ в результате пандемии COVID-19. В связи с высокой гетерогенностью исследований существует необходимость в разработке подходов к уменьшению их неоднородности, использовании проверенных инструментов оценки, широкому признанию вопросников и конкретных сроках последующего наблюдения. Стандартизованные и долговременные исследования COVID-19, несомненно, будут иметь неоценимое значение для понимания эпидемиологии и влияния бремени длительного COVID на связанное со здоровьем КЖ.

**Ключевые слова:** качество жизни, длительный COVID-19, тревога и депрессия, социальные проблемы, гендер, психоэмоциональный статус, вакцинация, реабилитация.

## LONG-TERM HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE ISSUES ASSOCIATED WITH THE COVID-19 PANDEMIC

N.L.Perelman

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

**SUMMARY.** The factors shaping the effects of the COVID-19 pandemic are more pronounced, more widespread, and longer lasting than just the somatic effects of infection, with serious deterioration in people's actual and perceived quality of life (QoL). The COVID-19 pandemic has shown great potential to directly impact on the QoL of the general population, causing psychological distress, disrupting full participation in daily life and reducing the sense of connection to society. The aim of this review was to assess the impact of Long-COVID and related factors on the population's QoL, its physical, emotional and social aspects. High levels of fatigue after COVID-19 reduce work capacity, account for the loss of social ties, and increase depressive symptoms and lead to lower long-term QoL. Studies have shown that QoL is significantly lower in women than in men, and male gender is one of the risk factors for a severe course of COVID-19. Deterioration

### Контактная информация

Наталья Львовна Перельман, д-р мед. наук, ведущий 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: lvovna63@bk.ru

### Correspondence should be addressed to

Natalia L. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Leading 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: lvovna63@bk.ru

### Для цитирования:

Перельман Н.Л. Долгосрочные проблемы связанного со здоровьем качества жизни, обусловленные пандемией COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.141–157. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-141-157

### For citation:

Perelman N.L. Long-term health-related quality of life issues associated with the COVID-19 pandemic. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):141–157 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-141-157

in health-related QoL throughout the pandemic was noted in children and adolescents, who were particularly vulnerable to social distancing. Vaccination against COVID-19 was a significant predictor of higher physical QoL. The majority of those who underwent medical rehabilitation also have a high level of physical functioning, although some patients continue to report some functional problems. Published scientific papers demonstrate a number of unresolved methodological and methodological issues in assessing changes in health-related QoL as a result of the COVID-19 pandemic. Due to the high heterogeneity of studies, there is a need to develop approaches to reduce heterogeneity, use validated assessment tools, widely accepted questionnaires and specific follow-up timeframes. Standardized and long-term COVID-19 studies will undoubtedly be invaluable in understanding the epidemiology and impact of the burden of Long-COVID on health-related QoL.

*Key words:* quality of life, long-term COVID-19, anxiety and depression, social problems, gender, psycho-emotional status, vaccination, rehabilitation.

Пандемия COVID-19, насчитывающая более 776281230 случаев, подтвержденных Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 03 октября 2024 г. [1], является крупной медико-социальной проблемой в течение последних 5 лет. Сегодня вакцины и более эффективные методы лечения обратили этот кризис всепять, но сценарий усугубляется появлением новой патологии, возникшей как следствие инфекции SARS-CoV-2. Долгосрочные последствия COVID-19 проявляются многочисленными и разнообразными симптомами в результате поражения ряда органов и систем. Термин «длительный COVID» (Long Covid) впервые ввела весной 2020 г. переболевшая новой коронавирусной инфекцией жительница итальянской Ломбардии Elisa Perego. Она описала свое состояние и симптомы после перенесенной болезни.

В октябре 2020 г. Национальным институтом здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) была предложена классификация, которая в текущей версии от 25.01.2024 г. [2] включает следующие определения:

- Острые признаки и симптомы COVID-19, продолжающиеся до 4 недель.
- Продолжающаяся симптоматическая форма COVID-19. Признаки и симптомы COVID-19 в течение периода от 4 до 12 недель.
- Постковидный синдром. Признаки и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом. Обычно проявляется группой симптомов, часто перекрывающихся, которые могут колебаться и меняться с течением времени и быть следствием влияния на любую систему организма.

Помимо указанных определений, в литературе часто используется уже упомянутый термин «длительный COVID» для описания признаков и симптомов, которые продолжаются или развиваются после острого заболевания COVID-19. Он включает как продолжающийся симптоматический синдром COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и постковидный синдром (12 недель и более).

Постковидный синдром или постковидное состояние были внесены в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под кодом U09.9 как «со-

стояние после COVID-19 неуточненное». Данный код нельзя использовать, если вирус еще присутствует в организме.

Длительный COVID – это часто изнурительное заболевание, которое встречается как минимум в 10% случаев тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2. По оценкам, по меньшей мере, 65 миллионов человек во всем мире страдают длительным течением COVID-19, причем число случаев увеличивается с каждым днем [3]. Выявлено более 200 симптомов, отражающих воздействие на многие органы и системы организма. Они могут иметь системный (например, утомляемость, рецидивирующая лихорадка) или органоспецифический характер (например, кашель, сердцебиение, желудочно-кишечные симптомы) и значительно влиять на качество жизни (КЖ) людей, на их трудоспособность, обучаемость, настроение, сон, социализацию.

Биомедицинские исследования достигли существенного прогресса в выявлении различных патофизиологических изменений и факторов риска, а также в характеристике постковидного синдрома. Благодаря его сходству с такими заболеваниями как миалгический энцефаломиелит, синдром хронической усталости и синдром постуральной ортостатической тахикардии, было высказано предположение о существовании нескольких фенотипов постковидных состояний, хотя их патофизиология, лечение и исходы в настоящее время неизвестны [4].

Пандемия COVID-19 проявила огромный потенциал прямого воздействия на КЖ населения в целом, вызвав психологический стресс, нарушив полноценное участие в повседневной жизни и усилив ощущение разобщения с социумом. Эти результаты, которые соответствуют теории о компонентах КЖ и влияющих на них факторах, вызывают глубокую обеспокоенность, учитывая соотношение вышеупомянутых факторов с непосредственными и долгосрочными параметрами здоровья и благополучия. Связанное со здоровьем КЖ рассматривают как широкую концепцию, на которую сложным и взаимообусловленным образом влияют психологическое состояние, физическое здоровье, личные убеждения, социальные отношения и характерные особенности окружающей среды. К настоящему времени определены некоторые факторы негативного

влияния на КЖ пандемии COVID-19: возраст, пол, семейное положение, образование, наличие коморбидной патологии, условия изоляции и финансовые ограничения и др.

Цель настоящего обзора состояла в оценке влияния длительного COVID-19 на КЖ населения.

### **Влияние длительного COVID-19 на качество жизни**

В большинстве случаев наилучшую комплексную оценку КЖ пациентов с длительным COVID-19 давало совместное использование общих и органоспецифических вопросников. Предпочтение отдавалось коротким и простым в использовании вопросникам. S. van der Sar-van der Brugge et al. [5] провели проспективное продольное когортное исследование (n=101) с целью изучения влияния пневмонии, вызванной COVID-19, на функцию легких и КЖ человека через 6 недель после выписки из стационара. Результаты анкетирования с использованием общего вопросника SF-36 сравнивались с нормативными данными случайной общенациональной выборки из 1742 взрослых. По всем доменам SF-36, за исключением телесной боли, были обнаружены значительные нарушения. Выявлена тесная положительная корреляция объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>) и диффузионной способности легких (DLCO) с несколькими доменами SF-36, особенно с физическим функционированием. Скрининг тревоги и депрессии в этой когорте показал, что 12% пациентов страдали тревогой, а 16% – симптомами депрессии.

Итальянское исследование со средним сроком наблюдения 60 дней после первых симптомов COVID-19 показало их сохранение у 125 из 143 пациентов, а снижение КЖ, измеренное по визуальной аналоговой шкале EuroQol, было зарегистрировано у 44,1% пациентов [6]. Французское исследование с участием 150 пациентов с некритическим COVID-19 аналогичным образом сообщило о сохранении симптомов и снижении КЖ у двух третей пациентов в течение 60 дней наблюдения [7]. R. Meys et al. [8] в своём исследовании отметили, что через три месяца почти у 60% негоспитализированных пациентов все еще наблюдалось ухудшение КЖ, связанное с респираторными проявлениями. Среди тех, кто выздоровел после срочной госпитализации и позже был выписан, у многих развивались устойчивое снижение функции легких и способности к физической нагрузке через 6 месяцев, а также «посттравматическое стрессовое расстройство», депрессия и снижение связанного со здоровьем КЖ через 1 год [9]. Через 12 месяцев наиболее частыми симптомами были снижение способности к физической нагрузке, утомляемость, одышка, проблемы с концентрацией внимания, с подбором слов и проблемы со сном [10].

В испанском проспективном наблюдательном исследовании 130 пациентов, перенесших пневмонию,

вызванную SARS-CoV-2, значительное ухудшение по сравнению с общей популяцией было обнаружено по всем доменам вопросника SF-36 через 3 и 12 месяцев [11]. Наибольшие различия были в физической (шкала RF) и эмоциональной (шкала RE) сферах. Среди частых стойких симптомов отмечены одышка (36,9%) и астения (36,2%). При этом фиброзные изменения легких были выявлены у 20,8% участников. Другое исследование на небольшой выборке также продемонстрировало, что связанное со здоровьем КЖ было значительно снижено у пациентов с постковидным синдромом, по сравнению с общей популяцией, через три месяца после госпитализации [12].

В проспективном одноцентровом обсервационном когортном исследовании Anticipate Study госпитализированные и негоспитализированные пациенты наблюдались в специализированной клинике после COVID-19 через 2-4 месяца и через 7-14 месяцев [13]. Используя шкалы краткого вопросника SF-12, авторы обнаружили, что пациенты с постковидным синдромом имели более низкие показатели физического функционирования (шкала PF) за первый временной промежуток наблюдения, которые существенно не улучшились в течение 1 года наблюдения. Многофакторный анализ выявил значимые прогностические переменные для постковидного синдрома через 1 год, включая показатели PF и частоту сердечных сокращений в покое. Показано, что при каждом снижении на 1 балл PF шансы развития постковидного синдрома увеличиваются на 9,3%.

По данным систематического обзора, направленного на обсуждение основных результатов, касающихся КЖ пациентов, перенесших COVID-19, которым потребовалась госпитализация, отмечено, что оно частично улучшилось вскоре после выписки из больницы, хотя негативное влияние болезни может сохраняться в течение нескольких месяцев [14]. КЖ пациентов, перенесших COVID-19, было ниже, чем у неинфицированных респондентов. Кроме того, оно оказалось хуже у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, чем у тех, кто оставался в палате. Среди факторов, определяющих снижение КЖ, выделяют женский пол и пожилой возраст, за которыми следуют продолжительность инвазивной искусственной вентиляции легких и необходимость интенсивной терапии. Другие факторы включали наличие и количество сопутствующих заболеваний, более низкую форсированную жизненную емкость легких, высокий индекс массы тела, курение в анамнезе, высшее образование и отсутствие работы.

В обсервационное исследование S. Malesevic et al. [15] были включены 112 амбулаторных пациентов, обратившихся за консультацией в Университетскую больницу Цюриха с симптомами, сохранявшимися более 4 недель (в среднем 126 (91;180) дней). Для оценки КЖ человека использовались респираторный вопросник Святого Георгия (SGRQ), вопросы Euroquol-5D-5L

(EQ-5D-5L) и SF-36. Пациенты часто страдали от усталости (81%), проблем с концентрацией внимания (60%) и одышки (60%), отмечая нарушение выполнения обычных действий и наличие боли/дискомфорта или беспокойства. Значения индекса EQ, а также оценки активности по вопроснику SGRQ были значительно ниже у женщин. Показатели SF-36 были заметно хуже в доменах физического здоровья по сравнению с общим населением Швейцарии до и во время пандемии COVID-19. Очевидно, что синдром длительного COVID-19 оказывает существенное влияние на КЖ. Показана важность долгосрочного наблюдения с использованием показателей КЖ, чтобы обеспечить ясность относительно продолжительности нарушений физического и психического здоровья.

По данным перекрестного исследования среди медицинских работников обнаружено, что постковидный синдром в значительной степени связан со стойкой одышкой [16]. Некоторые симптомы, такие как ограничение активности, боль в горле, головная боль, миалгия и артрит, были ассоциированы со снижением КЖ. Для устранения стойкой одышки и одновременного улучшения КЖ необходима комплексная стратегия выявления и лечения.

Следует признать, что влияние заболевания обычно выходит за рамки клинического исхода. Факторы, формирующие последствия нынешней пандемии COVID-19 более выражены, более распространены и продолжительны, чем просто соматические последствия инфекции, с серьезным ухудшением фактического и воспринимаемого КЖ людей [17]. Хотя большинство выживших после COVID-19 выздоравливают как физически, так и функционально через год после острой инфекции, некоторые все еще испытывают проблемы с подвижностью, болью или дискомфортом, а также тревогу или депрессию по сравнению с контрольной группой, не перенесшей COVID-19 [18].

### Психоэмоциональное воздействие COVID-19

Несмотря на то, что в мае 2023 года глава ВОЗ объявил о прекращении COVID-19 как глобальной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения, сохраняется риск появления новых вариантов вируса, вызывающих новые случаи заболевания и смерти, в результате чего психическое влияние пандемии будет существовать в течение длительного периода времени в постэпидемическую эпоху.

Ранние исследования психологического воздействия COVID-19, опубликованные в начале пандемии, сравнивали нынешнюю ситуацию с эпидемией атипичной пневмонии в 2003 году [19]. В них выявлен риск неконтролируемого страха в течение длительного периода не только в отношении заболевания, но и в отношении условий карантина. Во время предыдущей эпидемии атипичной пневмонии был зарегистрирован пик заболеваемости многими психическими расстройствами, такими как депрессия, тревога, панические

атаки, психомоторное возбуждение и суицид. Например, хронический пост-ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром), возникший в Юго-Восточной Азии в начале 2003 года, характеризовался постоянной усталостью, диффузной миалгией, слабостью, депрессией и нарушением сна [20].

Пациенты страдают от выраженных проявлений посттравматического стресса и депрессии из-за новизны заболевания и персистенции различных симптомов, что приводит к серьезным последствиям для КЖ [21]. В большинстве исследований, рассмотренных Бруксом и его коллегами [22], сообщалось о негативных психологических последствиях карантина, включая симптоматику посттравматического стресса, растерянности и гнева. Примерами соответствующих стрессоров были длительный период карантина, страх заражения, разочарование, скуча, недостаточное обеспечение системами личной безопасности, неадекватная информация, финансовые потери и социальная стигмация.

O.L. Aiyegbusi et al. [23] показали, что проблемы психического здоровья, такие как депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, тревога и страх, могут сохраняться до восьми недель после острой фазы COVID-19 и длиться более 6 месяцев после излечения от инфекции. Даже у молодых людей без сопутствующих заболеваний, перенесших COVID-19, при легком и малосимптомном течении возможно развитие таких психосоматических последствий, как дистресс, тревога, соматизация [24]. Было отмечено, что нейрокогнитивные признаки длительного COVID-19 могут персистировать более года после появления симптомов COVID-19 и значительно снижать КЖ [10].

К психическим последствиям постковидного синдрома относят астению, когнитивные нарушения, тревогу, депрессию, бессонницу, стрессовые расстройства, образующие в случае сочетанной симптоматики особый клинический астеноневротический синдром, сопровождающийся депрессией и когнитивной дисфункцией. Этот феномен расценивается, как осложнение COVID-19, и может быть связан с прямым вирусным поражением центральной нервной системы, системными сердечно-сосудистыми и дыхательными нарушениями и психосоциальными стрессовыми факторами. Своебразный психоневрологический постковидный синдром обозначен термином «мозговой длительный COVID» (Brain Long COVID) [25].

Одиночество и изменения в повседневной жизни могут привести к снижению когнитивных функций, что еще больше ограничивает ресурсы для преодоления трудностей быстро меняющейся ситуации, находящейся вне личного контроля. Так, N. Guillén et al. [26] выявили когнитивные нарушения, в основном затрагивающие внимание, исполнительную и вербальную память, продолжающиеся не менее 6 месяцев у лиц с постковидным синдромом. Когнитивные нарушения сопровождались депрессивными симптомами,

апатией, тревогой, утомляемостью и плохим состоянием здоровья. Участники исследования показали значительно более низкие баллы по всем доменам вопросника SF-36. Средние баллы по сравнению с контрольной группой в ключевых областях были следующими: физическое функционирование – 64,3 против 84,4, общее состояние здоровья – 51,8/73,1, роль физических ограничений – 33,9/82,4, боль – 47,3/77,4, эмоциональное благополучие – 56,2/80,8, социальное функционирование – 55,8/87,0, роль эмоциональных проблем – 40,9/80,8 и показатель жизнеспособности – 29,8/59,4. С другой стороны, такие факторы, как устойчивость и самоэффективность, которые относятся к аспекту КЖ, основанному на личных убеждениях, могут иметь защитный эффект, являясь сильными положительными предикторами.

Результаты проведенного в Греции с ноября 2022 года по январь 2023 года исследования показали, что постковидный синдром оказывает огромное влияние на КЖ и психическое здоровье пациентов [27]. Отмечено, что наиболее психологически пострадавшими группами были пациенты с нарушениями функции вегетативной нервной системы (дизавтономией) и более продолжительной симптоматикой после COVID-19. Депрессивные симптомы также чаще наблюдались среди женщин, КЖ которых было ниже, чем у мужчин. Известно, что дизавтономия встречается у 2,5% пациентов с постковидным синдромом и имеет различные проявления, такие как ортостатическая гипотензия, вариабельность сердечного ритма и утомляемость, постуральная ортостатическая тахикардия, особенно среди молодых людей [28]. Высокий уровень утомляемости после перенесенного COVID-19 ограничивает повседневную деятельность, трудоспособность, происходит потеря социальных связей, что приводит к усилению депрессивных симптомов и снижению КЖ в долгосрочной перспективе.

В итальянском сравнительном исследовании КЖ пациентов до и в период пандемии показано, что более трети из них подвергались риску тревоги/депрессии, и этот показатель достигал двух третей в группе женщин [29]. Подчеркнуто, что такие расстройства как тревога и депрессия, широко распространены в больницах и до сих пор часто остаются не выявленными. Авторы предложили проводить комплексную оценку КЖ у каждого пациента, чтобы документировать результаты любых соответствующих изменений и с их помощью разрабатывать индивидуальные программы медицинской и психологической поддержки. Это особенно актуально во времена серьезных проблем, таких как пандемия COVID-19.

По данным L. Huang et al. [30], у выживших с длительными симптомами COVID-19 через 2 года наблюдалось более низкое КЖ, худшая способность к физической нагрузке, больше нарушений психического здоровья и более частое обращение за медицинской помощью после выписки, чем у выживших без длитель-

ных симптомов COVID. Проблемы психического здоровья после COVID-19 могут быть связаны с прямыми последствиями заражения SARS-CoV-2, изоляции, физического дистанцирования, неполного восстановления физического здоровья и финансовых проблем. Обнадеживающим результатом данного исследования было то, что доля участников с тревогой или депрессией постепенно уменьшалась в течение 2 лет, независимо от начальной тяжести заболевания. Кроме того, наблюдались различия в распространенности психологических расстройств по оценке EQ-5D-5L и вопросников, специфичных для психиатрии, что позволяет предположить, что неспецифические анкеты могут переоценивать фактическую распространенность проблем психического здоровья. Это может частично объяснить большие различия в распространенности ментальных расстройств после COVID-19, по данным различных исследований [30].

### **Зависимость от степени тяжести заболевания**

Изучение КЖ у больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, указывало на достоверное снижение всех показателей, особенно эти сдвиги касались физического компонента, главным образом за счет физического функционирования и роли физических ограничений жизнедеятельности [31]. Но даже у пациентов, перенесших инфекцию в легкой форме, наблюдались различные стойкие и изнурительные нейрокогнитивные, респираторные или сердечные симптомы, что приводило к существенным ограничениям в повседневной жизни. E. Garrigues et al. [32] также отметили наличие утомляемости (55%), одышки (42%), потери памяти (34%), нарушение концентрации внимания и сна (28% и 30,8%, соответственно) через 110 дней после выписки у респондентов, перенесших лёгкий и среднетяжелый COVID-19. Однако в данном исследовании не было обнаружено (за исключением боли и физического дискомфорта) существенных различий в КЖ в зависимости от легкой или средней степени тяжести. Другое исследование КЖ при постковидном синдроме также показало, что тяжесть острого COVID-19 не является прогностическим фактором длительного сохранения симптомов [13].

Небольшое (n=62) американское исследование, сравнившее результаты КЖ у госпитализированных и негоспитализированных взрослых через 6 месяцев после COVID-19, показало, что госпитализация и тяжесть заболевания были связаны со значительно худшими результатами в отношении КЖ [33]. Более того, многие пациенты после через 1 год после выписки из отделения интенсивной терапии сообщали о продолжающихся как психологических, так и преимущественно физических проблемах [34].

### **Гендерные влияния**

Согласно еженедельным отчетам ВОЗ, число госпитализаций, поступлений в отделения интенсивной

терапии и смертей вследствие COVID-19 были выше у мужчин, несмотря на то, что большинство зарегистрированных случаев заболевания приходится на женщин. Большинство исследований, по оценке гендерных различий в последствиях COVID-19, показали, что КЖ значительно ниже у женщин, чем у мужчин [35, 36]. В свою очередь, мужской пол является одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19, а на психическое здоровье женщин худшим образом повлияла пандемия даже в отсутствие болезни [37]. По данным С.Е. Gebhard et al. [38], женщины более уязвимы к развитию длительного COVID-19, чем мужчины. Пол следует считать важным определяющим фактором длительного COVID-19, поскольку он является значимым предиктором стойких симптомов у женщин, таких как одышка, усталость, боль в груди и сердцебиение [39].

Отмечено, что биологические (гормоны и иммунные реакции) и социокультурные (санитарное поведение, психологический стресс и бездействие) аспекты играют значительную роль в самооценке КЖ у мужчин и женщин. В исследовании A. Lindahl et al. [40], женщины чаще сообщали об одышке, утомляемости, усталости, проблемах со сном и настроением, а также о более низком КЖ по семи из восьми показателей, чем мужчины.

Мужчины и женщины имеют уникальные социальные роли и нагрузки, которые по-разному влияют на течение их заболевания. Женщины больше заботятся о семье, чем мужчины, и им требуется больше энергии, чтобы противостоять стрессу, что приводит к существенному эмоциональному вреду. Следовательно, женщины вызывают большее беспокойство в отношении снижения КЖ при постковидном синдроме, и это следует учитывать в связи с потенциальной необходимости более длительного периода реабилитации.

### Влияние возраста

Хотя прямые последствия коронавирусной инфекции для физического здоровья среди молодого населения кажутся незначительными, дети и подростки могут серьезно пострадать от косвенного воздействия пандемии на психическое здоровье. Известно, что дети с низким КЖ имеют меньше шансов нормально развиваться и стать здоровыми взрослыми [41].

Меры по сдерживанию пандемии, такие как социальное дистанцирование и ограничения на общественные собрания, изоляция, а также этапы полного или частичного домашнего и онлайн-обучения, ограничили возможности детей и подростков общаться и заниматься физической активностью или играми. Взаимодействие со сверстниками, которое является важным аспектом развития, было ограничено [42]. Различные исследования показали, что пандемия отрицательно сказалась на психическом здоровье и благополучии детей и подростков. Показано, что распространенность клинических форм тревоги и депрессии была выше на

более поздних этапах пандемии и среди девочек, а симптомы депрессии были выше у детей старшего возраста [43]. При этом распространенность низкого КЖ, проблем с психическим здоровьем среди детей росла на протяжении всей пандемии. Это наблюдалось и у взрослых, но молодое население оказалось особенно уязвимым. Если до пандемии 15,3% детей и подростков сообщили о низком КЖ, то во время пандемии – 40,2% [44]. Дети младшего возраста пострадали значительно больше, чем дети старшего возраста; процент детей, сообщавших о низком КЖ, вырос с 7,7% до 41,3% у детей в возрасте от 11 до 13 лет и с 17,1% до 39,3% – у детей в возрасте от 14 до 17 лет [45].

Отмечено, что у детей через 3-12 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции значительно снижается КЖ по сравнению со сверстниками, перенесшими респираторно-вирусную инфекцию другой этиологии, причем во всех возрастных группах [46]. Наиболее значимым было снижение эмоционального статуса [47].

Большинство исследований КЖ по возрастам были сосредоточены на более молодых когортах, что является ограничением, учитывая очевидное различное влияние COVID-19 на возрастное население. Несмотря на эту предвзятость, H. Nandasena et al. [21] сообщили, что семь из 21 исследования COVID-19 определили возраст как фактор, связанный с более низким КЖ человека. G. Wright et al. [9] исследовали физические и психические компоненты КЖ по возрастам через 1 год после госпитализации. Выборку (n=169) сравнивали с популяционными данными. Во всех возрастных группах наблюдалось значительное снижение во всех доменах КЖ по вопроснику SF-36 кроме боли. Сравнительные различия отдельных доменов SF-36 между возрастными группами были незначительными, за исключением значимой разницы в физическом функционировании и сводных данных по физическому компоненту КЖ между возрастом более 69 лет и возрастом менее 49 лет; и возрастом от 49 до 69 лет [9]. Об этом же сообщили K.R. Case et al. [48], которые наблюдали, что в основном у пациентов латиноамериканской этнической принадлежности пожилой возраст был значительно связан с ухудшением физических функций, болевым синдромом и социальным функционированием по шкале PROMIS 29-2.

### Влияние социальных проблем

Стратегии преодоления COVID-19, состоящие в дистанцировании и управлении взаимодействием в социуме с помощью технологий вместо физической близости приводят к сильному ощущению изоляции и одиночества, что может еще больше способствовать влиянию пандемии на социальные аспекты КЖ. Н.Е. Davis et al. [49] показали, что одиночество отрицательно влияет на физическое и психическое здоровье, включая депрессию и плохое качество сна.

По данным опроса 2207 пожилых канадцев (из них

55,7% женщин, средний возраст 69,4 года), финансовая возможность удовлетворять текущие потребности оказалась самым сильным предиктором более высокого КЖ, но не была связана с благополучием [50]. Возраст не коррелировал ни с КЖ, ни с благополучием. Вне зависимости от пола одиночество было предиктором снижения КЖ и плохого самочувствия. Социальные и эмоциональные факторы, связанные с пандемией COVID-19, такие как посттравматический стресс, госпитализация, лечение, социальная тревога, изоляция, условия на работе и в семье, культурное происхождение, статус занятости, а также психологические проблемы, такие как тревога или депрессия, потенциально могут способствовать развитию постковидных симптомов [51].

D.A. Nshimirimana et al. [52] не нашли существенной разницы в воздействии COVID-19 на население в целом и в странах с высоким уровнем дохода, и в странах с низким и средним уровнем дохода. Однако по данным исследования, проведённого S.J. Halpin et al. [53], лучшее КЖ отмечено у пациентов, перенесших COVID-19, в странах с высоким уровнем доходов. По данным общегосударственного репрезентативного исследования в Германии, значительно больше пострадали дети с низким социально-экономическим статусом, миграционным прошлым и ограниченным жилим пространством [45].

В исследовании, которое проводилось через год после начала пандемии COVID-19 с целью изучить возможные связи между полом, демографическими, психосоциальными факторами и КЖ у родителей подростков 16–17 лет, выявлена сильная отрицательная связь между стрессом и психическим компонентом КЖ, в то время как боль также имела отрицательную взаимосвязь, но с физическими критериями КЖ (сила, энергия, усталость, боль, сон). При этом у женщин были значительно более низкие баллы по всем восьми доменам SF-36 [54]. Медицинские работники, участвовавшие в оказании помощи пациентам с COVID-19, отличались более высокими показателями депрессии, тревоги и профессионального выгорания в отличие от работников, оказывающих помощь другим категориям больных. Национальное исследование во Франции сообщило о выгорании 55% медицинских работников во время пандемии COVID-19, а также наличии сильной связи между КЖ, тяжестью синдрома выгорания и воздействием пандемии [55].

Отмечено, что избегание плановой (ежегодные осмотры) медицинской помощи, связанной с COVID-19, в настоящее время оценивается в 41% среди взрослого населения США и может иметь пагубные последствия для здоровья и КЖ даже среди тех, кто не болел COVID-19 [56].

По данным проспективного исследования F.S. Ida et al. [57], через 12 месяцев после заражения COVID-19 32% из наблюдавшихся 122 людей не смогли вернуться на работу, а 95% указали, что основной

причиной этого являются стойкие симптомы после COVID-19. Люди, которые приступили к трудовой деятельности в течение 12 месяцев после заражения, имели лучшее КЖ в отношении функциональных возможностей, физического функционирования, жизнеспособности и показателей боли по SF-36, демонстрируя статистически значимую разницу по отношению к пациентам, которые не смогли вернуться на работу.

### Влияние коморбидных состояний

По данным G. Wright et al. [9], лица с большим количеством коморбидных состояний были старшего возраста. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями во всей когорте опрошенных по SF-36 были артериальная гипертензия – 43%, хроническая ишемическая болезнь сердца – 22%, ХОБЛ – 17%, астма и диабет без осложнений – 15%. Среди других заболеваний были ожирение – 14%, хроническая болезнь почек – 8%, хронические неврологические расстройства – 8%, диабет с осложнениями – 6%, ревматологические заболевания – 4% и заболевания печени – 2%. Здесь же отмечено, что интерпретация сравнительного влияния COVID-19 на человека является более субъективной по причине отсутствия показателей КЖ людей до госпитализации. Это может быть особенно актуально для возрастной когорты пациентов с низкой резистентностью к заболеванию, со значительным количеством коморбидной патологии, обуславливающей снижение КЖ. В многоцентровом перекрестном исследовании КЖ (n=504) K.Y. Chen et al. [58] показали, что избыточный вес и ожирение были предикторами плохого физического функционирования у людей с постковидным синдромом. Установлено, что лица, страдающие ИБС, по сравнению с пациентами без ИБС, склонны к более тяжелому течению COVID-19, а также к развитию постковидного синдрома.

### Влияние вакцинации

Помимо профилактического поведения, одним из часто предлагаемых методов борьбы с распространением COVID-19 было достижение коллективного иммунитета во всем мире. Учитывая, что для успешного коллективного иммунитета необходимо, чтобы значительная часть населения была невосприимчива к COVID-19 (обычно 70% или выше), наиболее эффективным способом является увеличение использования вакцины [59].

По данным общегосударственного онлайн опроса, проведённого в Польше, вакцинация против COVID-19 может повлиять на субъективное улучшение КЖ, а также на психическое благополучие. В частности, это может способствовать снижению беспокойства, связанного с COVID-19, особенно по поводу заражения [60]. Более того, полностью привитые имеют самое высокое субъективное чувство безопасности. По мнению авто-

ров, влияние потенциального уклонения от вакцинации из-за опасений заражения COVID-19 следует рассматривать как фактор, который впоследствии может повлиять на КЖ человека.

C.Y. Lin et al. [61] показали, что ни вакцинация против COVID-19, ни вакцинация против гриппа не были связаны с плохим КЖ среди населения Тайваня в целом. Более того, для лиц в возрасте до 50 лет вакцинация против COVID-19 оказалась значимым предиктором более высокого физического КЖ: те, кто получил вакцину, имели лучшие показатели, чем те, кто ее не получил. Другими словами, хотя вакцинация против COVID-19 или против гриппа способны вызывать побочные эффекты, они могут не приводить к серьезным проблемам со здоровьем, о чем свидетельствуют результаты данного исследования.

Бустерная вакцинация BNT162b2 была связана с меньшим количеством симптоматической инфекции и более быстрым улучшением, при этом у пациентов, получивших ревакцинацию, наблюдалось наименьшее количество симптомов с течением времени [62]. Это, в свою очередь, способствовало улучшению КЖ и сохранению производительности и активности. По сравнению с непривитыми, те, кто был вакцинирован, пострадали меньше и выздоровели быстрее.

### **Изменение КЖ при проведении реабилитации**

Реабилитация служит важным условием восстановления здоровья и достижения приемлемого КЖ. R. Mammì et al. [63] провели ретроспективное наблюдательное исследование, в котором сообщается об опыте 50 пациентов с длительным COVID-19, прошедших лечение с использованием реабилитационного подхода. После прохождения курса реабилитации было отмечено значительное уменьшение одышки, усталости и боли, а также улучшение связанного со здоровьем КЖ. Отмечено, что после проведенного лечения и медицинской реабилитации большинство переболевших инфекцией COVID-19 в целом имеют высокий уровень связанного со здоровьем КЖ, хотя некоторые пациенты продолжали отмечать определенные проблемы функционального характера [64].

В наблюдательном квазикспериментальном исследовании Z. Szarvas et al. [65] показали, что правильные реабилитационные мероприятия имеют важное значение, поскольку они уменьшают симптомы, улучшают КЖ пациентов и позволяют вернуться к нормальному образу жизни.

### **Заключение**

Знания о COVID-19 по-прежнему накапливаются ежедневно. Длительный COVID-19 – это сложное и многоаспектное заболевание, от которого страдает значительная часть тех, кто выздоравливает от острой инфекции COVID-19. Это связано с множеством симптомов и проблем, включая хроническую усталость, когнитивные нарушения, затруднения дыхания, сер-

дечно-сосудистые нарушения и психологический дискомфорт. Данная патология представляет значительные проблемы для практикующих врачей, поскольку требует междисциплинарного подхода к диагностике, лечению и реабилитации.

У одних пациентов отсроченные последствия заболевания практически не выражены, у других, даже перенесших инфекцию в легкой форме, они значительно снижают КЖ и трудоспособность. Поэтому, учитывая приоритеты современной медицины, наряду с медико-психологическим сопровождением и важностью мультидисциплинарной реабилитации после COVID-19, существует необходимость в больших популяционных когортных исследованиях с долгосрочным наблюдением, которые продемонстрируют динамику КЖ как у инфицированных, так и у неинфицированных лиц. Необходим проспективный мониторинг КЖ лиц, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2, чтобы полностью понять его долгосрочные последствия.

Опубликованные научные работы демонстрируют ряд нерешенных методологических и методических вопросов оценки изменений связанного со здоровьем КЖ в результате пандемии COVID-19. Каковы ограничения исследований, проведенных на сегодняшний день, и какие исследования необходимы для полной оценки влияния перенесенного COVID-19 на КЖ пациентов? Каков должен быть формат анкетирования? В большинстве исследований исходные данные не собирались по причине эпидемиологической ситуации, и выборки сравнивались с нормативными популяционными данными.

Несмотря на то, что существуют как проверенные, так и стандартизованные общие и специфические анкеты КЖ, перед исследователями вставал вопрос, какой инструмент является более адекватным для пациентов с COVID-19? Поскольку бремя симптомов после COVID-19 демонстрирует большую гетерогенность, предпочтение в большинстве случаев отдается общим вопросникам или применению специфических в зависимости от поставленных задач. Совместное их использование могло бы выявить широкое влияние COVID-19 на КЖ. Вопрос о том, какие инструменты (общие или специальные) использовать, должен определяться на основе междисциплинарного консенсуса. Однако может возникнуть необходимость либо изменить существующие вопросы, либо разработать новые. Например, была разработана шкала в качестве средства скрининга тревоги, связанной конкретно с COVID-19 [66]. Предложен также стандартный инструмент для измерения всего спектра функциональных изменений «Шкала функционального состояния при постковидном синдроме», которая может быть использована в качестве дополнительного показателя отдаленных последствий COVID-19 [67].

Учитывая широкомасштабное воздействие пандемии на здоровье, вполне вероятно, что конечным результатом может стать резкое увеличение числа людей

во всем мире с более низким КЖ. Если ранние исследования были сосредоточены на выявлении ключевых факторов, влияющих на КЖ различных групп населения, на условиях и ресурсах, которые могут потребоваться для решения этих проблем, то дальнейшее внимание должно быть привлечено к тому, как различные средства, включая вакцины, лекарства, распределение ресурсов и психосоциальные воздействия влияют на КЖ человека и предоставляются ли эти ресурсы нуждающимся группам населения. Крайне важно готовиться к рассмотрению различных потенциальных факторов, которые могут негативно повлиять на КЖ пострадавших, их семей, медицинских работников и население в целом в ближайшем будущем.

В связи с высокой гетерогенностью результатов изучения КЖ при COVID-19 существует необходимость в разработке подходов к уменьшению их неоднородно-

сти, использовании проверенных инструментов оценки и конкретных сроках последующего наблюдения. Стандартизованные долговременные исследования, несомненно, будут иметь неоценимое значение для понимания эпидемиологии и влияния бремени длительного COVID на связанное со здоровьем КЖ.

#### 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. WHO COVID-19 dashboard. Available at URL: <https://covid19.who.int/> (03.10.2024).
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 / NICE guideline [NG188]. Published: 18 December 2020. Last updated: 25 January 2024. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/1-Identification>
3. Ballering A.V., van Zon S.K.R., Hartman T.C.O., Rosmalen J.G.M. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study // Lancet. 2022. Vol.400, Iss.10350. P.452–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01214-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01214-4)
4. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // Nat. Rev. Microbiol. 2023. Vol.21, Iss.3. P.133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
5. van der Sar-van der Brugge S., Talman S., Boonman-de Winter L., de Mol M., Hoefman E., van Etten R.W., De Backer I.C. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia // Respir. Med. 2021. Vol.176. Article number:106272. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106272>
6. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA. 2020. Vol.324, Iss.6. P.603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
7. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignen A., Beaufils E., Bourbaud-Tournois C., Laribi S., Flament T., Ferreira-Maldent N., Bruyère F., Stefic K., Gaudy-Graffin C., Grammatico-Guillon L., Bernard L. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset // Clin. Microbiol. Infect. 2021. Vol.27, Iss.2. P.258–263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
8. Meys R., Delbressine J.M., Goërtz Y.M.J., Vaes A.W., Machado F.V.C., Van Herck M., Burtin C., Posthuma R., Spaetgens B., Franssen F.M.E., Spies Y., Vijlbrief H., Van't Hul A.J., Janssen D.J.A., Spruit M.A., Houben-Wilke S. Generic and respiratory-specific quality of life in non-hospitalized patients with COVID-19 // J. Clin. Med. 2020. Vol. 9, Iss.12. Article number:3993. <https://doi.org/10.3390/jcm9123993>
9. Wright G., Senthil K., Zadeh-Kochek A., Au J.H., Zhang J., Huang J., Saripalli R., Khan M., Ghauri O., Kim S., Mohammed Z., Alves C., Koduri G. Health-related quality of life after 12 months post discharge in patients hospitalised with COVID-19-related severe acute respiratory infection (SARI): a prospective analysis of SF-36 data and correlation with retrospective admission data on age, disease severity, and frailty // BMJ Open. 2024. Vol.14, Iss.3. Article number:e076797. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-076797>
10. Seeßle J., Waterboer T., Hippchen T., Simon J., Kirchner M., Lim A., Müller B., Merle U. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study // Clin. Infect. Dis. 2022. Vol.74, Iss. 7. P.1191–1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>
11. Rodríguez-Galán I., Albaladejo-Blázquez N., Ruiz-Robledillo N., Pascual-Lledó J.F., Ferrer-Cascales R., Gil-Carbonell J. Impact of COVID-19 on health-related quality of life: a longitudinal study in a Spanish clinical sample // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022. Vol.19, Iss.16. Article number:10421. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610421>
12. Gianella P., Rigamonti E., Marando M., Tamburello A., Grazioli Gauthier L., Argentieri G., Puligheddu C., Pagnamenta A., Pons M., Fusi-Schmidhauser T. Clinical, radiological and functional outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a prospective observational study // BMC Pulm. Med. 2021. Vol.21, Iss.1. Article number:136. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01509-3>
13. O'Kelly B., Vidal L., Avramovic G., Broughan J., Connolly S.P., Cotter A.G., Cullen W., Glaspy S., McHugh T., Woo J., Lambert J.S. Assessing the impact of COVID-19 at 1-year using the SF-12 questionnaire: data from the anticipate

- longitudinal cohort study // Int. J. Infect. Dis. 2022. Vol.118. P.236–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.013>
14. Figueiredo E.A.B., Silva W.T., Tsopanoglou S.P., Vitorino D.F.M., Oliveira L.F.L., Silva K.L.S., Luz H.D.H., Ávila M.R., Oliveira L.F.F., Lacerda A.C.R., Mendonça V.A., Lima V.P., Mediano M.F.F., Figueiredo P.H.S., Rocha M.O.C., Costa H.S. The health-related quality of life in patients with post-COVID-19 after hospitalization: a systematic review // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2022. Vol.55. Article number:e0741. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0741-2021>
15. Malesevic S., Sievi N.A., Baumgartner P., Roser K., Sommer G., Schmidt D., Vallelian F., Jelcic I., Clarenbach C.F., Kohler M. Impaired health-related quality of life in long-COVID syndrome after mild to moderate COVID-19 // Sci. Rep. 2023. Vol. 13, №1. Article number:7717. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34678-8>
16. Sinaga J.P., Sinaga B.Y., Siagian P., Eyanoer P.C., Unata I.M. Factors associated with the quality of life and persistent dyspnea severity in COVID-19 survivors: a cross-sectional study among healthcare workers // Narra J. 2023. Vol.3, Iss.3. Article number:e419. <https://doi.org/10.52225/narra.v3i3.419>
17. Epifanio M.S., Andrei F., Mancini G., Agostini F., Piombo M.A., Spicuzza V., Riolo M., Lavanco G., Trombini E., La Grutta S. The impact of COVID-19 pandemic and lockdown measures on quality of life among Italian general population // J. Clin. Med. 2021. Vol.10, Iss.2. Article number:289. <https://doi.org/10.3390/jcm10020289>
18. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y., Hu P., Guo L., Liu M., Xu J., Zhang X., Qu Y., Fan Y., Li X., Li C., Yu T., Xia J., Wei M., Chen L., Li Y., Xiao F., Liu D., Wang J., Wang X., Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // Lancet. 2021. Vol.398, Iss.10302. P.747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
19. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., McIntyre R.S., Choo F.N., Tran B., Ho R., Sharma V.K., Ho C. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China // Brain Behav. Immun. 2020. Vol.87. P.40–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>
20. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study // BMC Neurol. 2011. Vol.11. Article number:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
21. Nandasena H.M.R.K.G., Pathirathna M.L., Atapattu A.M.M.P., Prasanga P.T.S. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review // PLoS One. 2022. Vol.17, Iss.2. Article number:e0263941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263941>
22. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10227. P.912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
23. Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Rivera S.C., McMullan C., Chandan J.S., Haroon S., Price G., Davies E.H., Nirantharakumar K., Sapey E., Calvert M.J.; TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review // J. R. Soc. Med. 2021. Vol.114, Iss.9. P.428–442. <https://doi.org/10.1177/01410768211032850>
24. Улюкин И.М., Киселева Н.В., Рассохин В.В., Орлова Е.С., Сечин А.А. Психосоматические нарушения (дистресс, депрессия, тревога, соматизация) у лиц молодого возраста, перенесших COVID-19 // Медицинский академический журнал. 2021. Т.21, №3. С.63–72. <https://doi.org/10.17816/MAJ7912>
25. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // Современная терапия психических расстройств. 2021. №3. С.2–23. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
26. Guillén N., Pérez-Millan A., Falgàs N., Lledó-Ibáñez G.M., Rami L., Sarto J., Botí M.A., Arnaldos-Pérez C., Ruiz-García R., Naranjo L., Segura B., Balasa M., Sala-Llonch R., Lladó A., Gray S.M., Johannessen J.K., Pantoni M.M., Rutledge G.A., Sawant R., Wang Y., Watson L.S., Dalmau J., Sanchez-Valle R. Cognitive profile, neuroimaging and fluid biomarkers in post-acute COVID-19 syndrome // Sci. Rep. 2024. Vol.14, Iss.1. Article number:12927. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63071-2>
27. Galanis P., Katsiroumpa A., Vraka I., Kosiara K., Siskou O., Konstantakopoulou O., Katsoulas T., Gallos P., Kaitlidou D. Post-COVID-19 syndrome and related dysautonomia: reduced quality of life, increased anxiety and manifestation of depressive symptoms: Evidence from Greece // Acta Med. Litu. 2023. Vol.30, Iss.2. P.139–151. <https://doi.org/10.15388/Amed.2023.30.2.6>
28. Carmona-Torre F., Minguez-Olaondo A., López-Bravo A., Tijero B., Grozeva V., Walcker M., Azkune-Galparsoro H., López de Munain A., Alcaide A.B., Quiroga J., Del Pozo J.L., Gómez-Esteban J.C. Dysautonomia in COVID-19 patients: A narrative review on clinical course, diagnostic and therapeutic strategies // Front. Neurol. 2022. Vol.13. Article number:886609. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.886609>
29. Pulvirenti F., Cinetto F., Milito C., Bonanni L., Pesce A.M., Leodori G., Garzi G., Miglionico M., Tabolli S., Quinti I. Health-related quality of life in common variable immunodeficiency Italian patients switched to remote assistance during the COVID-19 pandemic // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Vol.8, Iss.6. P.1894–1899. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.003>
30. Huang L., Li X., Gu X., Zhang H., Ren L., Guo L., Liu M., Wang Y., Cui D., Wang Y., Zhang X., Shang L., Zhong

- J., Wang X., Wang J., Cao B. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study // Lancet Respir. Med. 2022. Vol.10, Iss.9. P.863–876. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
31. Жумамбаева Р.М., Жумамбаева С.М., Касымова А.К., Мадрахимова Ж.С. Качество жизни больных перенесших Ковид-19 // Медицинский журнал Астана. 2021. № 4(110). С.28–35. <https://doi.org/10.54500/2790-1203.110.4.2021.28-35>
32. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J.D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // J. Infect. 2020. Vol.81, Iss.6. P.e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
33. McFann K., Baxter B.A., LaVergne S.M., Stromberg S., Berry K., Tipton M., Haberman J., Ladd J., Webb T.L., Dunn J.A., Ryan E.P. Quality of life (QoL) is reduced in those with severe COVID-19 disease, post-acute sequelae of COVID-19, and hospitalization in United States adults from Northern Colorado // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. Vol.18, Iss.21. Article number:11048. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111048>
34. Heesakkers H., van der Hoeven J.G., Corsten S., Janssen I., Ewalds E., Simons K.S., Westerhof B., Rettig T.C.D., Jacobs C., van Santen S., Slooter A.J.C., van der Woude M.C.E., van den Boogaard M., Zegers M. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19 // JAMA. 2022. Vol.327, Iss.6. P.559–565. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0040>
35. Lee K.H., Xu H., Wu B. Gender differences in quality of life among community-dwelling older adults in low- and middle-income countries: results from the Study on global AGEing and adult health (SAGE) // BMC Public Health. 2020. Vol.20, Iss.1. Article number:114. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8212-0>
36. Hajian-Tilaki K., Heidari B., Hajian-Tilaki A. Are gender differences in health-related quality of life attributable to sociodemographic characteristics and chronic disease conditions in elderly people? // Int. J. Prev. Med. 2017. Vol.8. Article number:95. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_197\\_16](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_197_16)
37. Moore S.E., Wierenga K.L., Prince D.M., Gillani B., Mintz L.J. Disproportionate impact of the COVID-19 pandemic on perceived social support, mental health and somatic symptoms in sexual and gender minority populations // J. Homosex. 2021. Vol.68, Iss.4. P.577–591. <https://doi.org/10.1080/00918369.2020.1868184>
38. Gebhard C.E., Sütsch C., Gebert P., Gysi B., Bengs S., Todorov A., Deforth M., Buehler P.K., Meisel A., Schuepbach R.A., Zinkernagel A.S., Brugger S.D., Acevedo C., Patriki D., Wiggle B., Beer J.H., Friedl A., Twerenbold R., Kuster G.M., Pargger H., Tschudin-Sutter S., Schefold J.C., Spinetti T., Henze C., Pasqualini M., Sager D.F., Mayrhofer L., Grieder M., Tontsch J., Franzeck F.C., Wendel Garcia P.D., Hofmaenner D.A., Scheier T., Bartussek J., Haider A., Grämer M., Mikail N., Rossi A., Zellweger N., Opić P., Portmann A., von Känel R., Pazhenkottil A.P., Messerli M., Buechel R.R., Kaufmann P.A., Treyer V., Siegemund M., Held U., Regitz-Zagrosek V., Gebhard C. Impact of sex and gender on post-COVID-19 syndrome, Switzerland, 2020 // Euro Surveill. 2024. Vol.29, Iss.2. Article number:2300200. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.2.2300200>
39. Pelà G., Goldoni M., Solinas E., Cavalli C., Tagliaferri S., Ranzieri S., Frizzelli A., Marchi L., Mori P.A., Majori M., Aiello M., Corradi M., Chetta A. Sex-related differences in long-COVID-19 syndrome // J. Womens Health (Larchmt). 2022. Vol.31, Iss.5. P.620–630. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0411>
40. Lindahl A., Aro M., Reijula J., Mäkelä M.J., Ollgren J., Puolanne M., Järvinen A., Vasankari T. Women report more symptoms and impaired quality of life: a survey of Finnish COVID-19 survivors // Infect. Dis. (Lond). 2022. Vol.54, Iss.1. P.53–62. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1965210>
41. Riley A.W., Spiel G., Coghill D., Döpfner M., Falissard B., Lorenzo M.J., Preuss U., Ralston S.J.; ADORE Study Group. Factors related to health-related quality of life (HRQoL) among children with ADHD in Europe at entry into treatment // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2006. Vol.15, Suppl.1. P.138–145. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-1006-9>
42. Orben A., Tomova L., Blakemore S.-J. The effects of social deprivation on adolescent development and mental health // Lancet Child Adolesc. Health. 2020. Vol.4, Iss.8. P.634–640. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30186-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30186-3)
43. Racine N., McArthur B.A., Cooke J.E., Eirich R., Zhu J., Madigan S. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a Meta-analysis // JAMA Pediatr. 2021. Vol.175, Iss.11. P.1142–1150. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2482>
44. Nobari H., Fashi M., Eskandari A., Villafaina S., Murillo-Garcia Á., Pérez-Gómez J. Effect of COVID-19 on health-related quality of life in adolescents and children: A systematic review // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. Vol.18, Iss.9. Article number:4563. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094563>
45. Ravens-Sieberer U., Kaman A., Erhart M., Devine J., Schlack R., Otto C. Impact of the COVID-19 pandemic on quality of life and mental health in children and adolescents in Germany // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2022. Vol.31, Iss.6. P.879–889. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01726-5>
46. Исаева Е.П., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Муртазаева О.А., Зайцева С.В., Сирота Н.А., Понкратов Д.А., Зябкин И.В. Качество жизни детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции // Медицинский совет.

2023. Т.17, №1. С.198–204. <https://doi.org/10.21518/ms2022-013>

47. Филиппченкова С.И., Евстифеева Е.А., Мурашова Л.А., Воробьев П.А., Воробьев А.П. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с постковидным синдромом // International Journal of Medicine and Psychology. 2022. Т.5, №5. С.24–29. EDN: SHMNWO.

48. Case K.R., Wang C.P., Hosek M.G., Lill S.F., Howell A.B., Taylor B.S., Bridges J., MacCarthy D.J., Winkler P., Tsevat J. Health-related quality of life and social determinants of health following COVID-19 infection in a predominantly Latino population // J. Patient Rep. Outcomes. 2022. Vol.6, Iss.1. Article number:72. <https://doi.org/10.1186/s41687-022-00473-8>

49. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // EClinicalMedicine. 2021. Vol.38. Article number: 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclimn.2021.101019>

50. Briere J., Wang S.H., Khanam U.A., Lawson J., Goodridge D. Quality of life and well-being during the COVID-19 pandemic: associations with loneliness and social isolation in a cross-sectional, online survey of 2,207 community-dwelling older Canadians // BMC Geriatr. 2023. Vol.23, Iss.1. Article number:615. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04350-x>

51. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Florencio L.L., Cuadrado M.L., Plaza-Manzano G., Navarro-Santana M. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Intern. Med. 2021. Vol.92. P.55–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>

52. Nshimirimana D.A., Kokonya D., Gitaka J., Wesonga B., Mativo J.N., Rukanikigitero J.M.V. Impact of COVID-19 on health-related quality of life in the general population: a systematic review and meta-analysis // PLOS Glob. Public Health. 2023. Vol.3, Iss.10. Article number:e0002137. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002137>

53. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walsh C., Kemp S., Corrado J., Singh R., Collins T., O'Connor R.J., Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation // J. Med. Virol. 2021. Vol.93, Iss.2. P.1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>

54. Rohde G., Helseth S., Hagen M., Mikkelsen H.T., Skarstein S., Haraldstad K. The relationship between gender, psychosocial factors, pain, health literacy and health-related quality of life in parents of Norwegian adolescents one year into the COVID-19 pandemic // BMC Public Health. 2024. Vol.24, Iss.1. Article number:980. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18525-7>

55. Fond G., Smith L., Tran B., Lucas G., Nguyen T.T., Yon D.K., Boyer L. Unmasking the triad of burnout, absenteeism, and poor sleep among healthcare workers during the third wave of COVID-19 pandemics. Results from the national AMADEUS study // J. Affect. Disord. 2024. Vol.355. P.247–253. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.03.157>

56. Czeisler M.É., Marynak K., Clarke K.E.N., Salah Z., Shakya I., Thierry J.M., Ali N., McMillan H., Wiley J.F., Weaver M.D., Czeisler C.A., Rajaratnam S.M.W., Howard M.E. Delay or avoidance of medical care because of COVID-19-related concerns - United States, June 2020 // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 2020. Vol.69, Iss.36. P.1250–1257. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6936a4>

57. Ida F.S., Ferreira H.P., Vasconcelos A.K.M., Furtado I.A.B., Fontenele C.J.P.M., Pereira A.C. Post-COVID-19 syndrome: persistent symptoms, functional impact, quality of life, return to work, and indirect costs - a prospective case study 12 months after COVID-19 infection // Cad. Saude Publica. 2024. Vol.40, Iss.2: Article number:e00022623. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT026623>

58. Chen K.Y., Li T., Gong F.H., Zhang J.S., Li X.K. Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients, a follow-up at one month // Front. Psychiatry. 2020. Vol.11. Article number:668. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00668>

59. Alimoradi Z., Lin C.-Y., Pakpour A.H. Coronavirus disease-19 vaccine inequity and gross domestic product // Asian J. Soc. Health Behav. 2021. Vol.4, Iss.4. P.129–130. [https://doi.org/10.4103/shb.shb\\_100\\_21](https://doi.org/10.4103/shb.shb_100_21)

60. Babicki M., Malchrzak W., Hans-Wytrychowska A., Mastalerz-Migas A. Impact of vaccination on the sense of security, the anxiety of COVID-19 and quality of life among Polish. A nationwide online survey in Poland // Vaccines (Basel). 2021. Vol.9, Iss.12. Article number:1444. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121444>

61. Lin C.Y., Fan C.W., Ahorsu D.K., Lin Y.C., Weng H.C., Griffiths M.D. Associations between vaccination and quality of life among Taiwan general population: A comparison between COVID-19 vaccines and flu vaccines // Hum. Vaccin. Immunother. 2022. Vol.18, Iss.5. Article number:2079344. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2079344>

62. Di Fusco M., Sun X., Moran M.M., Coetzer H., Zamparo J.M., Alvarez M.B., Puzniak L., Tabak Y.P., Cappelleri J.C. Impact of COVID-19 and effects of booster vaccination with BNT162b2 on six-month long COVID symptoms, quality of life, work productivity and activity impairment during Omicron // J. Patient Rep. Outcomes. 2023. Vol.7, Iss.1. Article number:77. <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00616-5>

63. Mammi P., Ranza E., Rampello A., Ravanetti D., Cavaldonati A., Moretti S., Gobbi E., Rodà F., Brianti R. Post-COVID-19 ongoing symptoms and health-related quality of life: Does rehabilitation matter?: Preliminary evidence // Am.

J. Phys. Med. Rehabil. 2023. Vol.102, Iss.3. P.241–244. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002089>

64. Улюкин И.М., Орлова Е.С., Сечин А.А. Оценка социальной значимости болезни и качества жизни, связанного со здоровьем, у лиц молодого возраста, перенесших инфекцию COVID-19 // Современные социально-экономические процессы: опыт теоретического и эмпирического анализа. Петропавловск: МЦНП «Новая Наука», 2022. С.82–113. ISBN 978-5-00174-829-8

65. Szarvas Z., Fekete M., Horvath R., Shimizu M., Tsuhiya F., Choi H.E., Kup K., Fazekas-Pongor V., Pete K.N., Cserjesi R., Bakos R., Gobel O., Kovacs O., Gyongyosi K., Pinter R., Kovats Z., Ungvari Z., Tarantini S., Horvath G., Muller V., Varga J.T. Cardiopulmonary rehabilitation programme improves physical health and quality of life in post-COVID syndrome // Ann. Palliat. Med. 2023. Vol.12, Iss.3. P.548–560. <https://doi.org/10.21037/apm-22-1143>

66. Lee S.A. Coronavirus anxiety scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety // Death Stud. 2020. Vol.44, Iss.7. P.393–401. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1748481>

67. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M., Geelhoed J.J.M., Knauss S., Rezek S.A., Spruit M.A., Vehreschild J., Siegerink B. The post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 // Eur Respir J. 2020. Vol.56, Iss.1. Article number:2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>

## REFERENCES

1. WHO COVID-19 dashboard. Available at URL: <https://covid19.who.int/> (03.10.2024).
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 / NICE guideline [NG188]. Published: 18 December 2020. Last updated: 25 January 2024. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/1-Identification>
3. Ballering A.V., van Zon S.K.R., Hartman T.C.O., Rosmalen J.G.M. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet* 2022; 400(10350):452–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01214-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01214-4)
4. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21(3):133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
5. van der Sar-van der Brugge S., Talman S., Boonman-de Winter L., de Mol M., Hoefman E., van Etten R.W., De Backer I.C. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir. Med.* 2021; 176:106272. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106272>
6. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
7. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignen A., Beaufils E., Bourbaud-Tournois C., Laribi S., Flament T., Ferreira-Maldent N., Bruyère F., Stefic K., Gaudy-Graffin C., Grammatico-Guillon L., Bernard L. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(2):258–263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
8. Meys R., Delbressine J.M., Goërtz Y.M.J., Vaes A.W., Machado F.V.C., Van Herck M., Burtin C., Posthuma R., Spaetgens B., Franssen F.M.E., Spies Y., Vijlbrief H., Van't Hul A.J., Janssen D.J.A., Spruit M.A., Houben-Wilke S. Generic and respiratory-specific quality of life in non-hospitalized patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020; 9(12):3993. <https://doi.org/10.3390/jcm9123993>
9. Wright G., Senthil K., Zadeh-Kochek A., Au J.H., Zhang J., Huang J., Saripalli R., Khan M., Ghauri O., Kim S., Mohammed Z., Alves C., Koduri G. Health-related quality of life after 12 months post discharge in patients hospitalised with COVID-19-related severe acute respiratory infection (SARI): a prospective analysis of SF-36 data and correlation with retrospective admission data on age, disease severity, and frailty. *BMJ Open* 2024; 14(3):e076797. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-076797>
10. Seeßle J., Waterboer T., Hippchen T., Simon J., Kirchner M., Lim A., Müller B., Merle U. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2022; 74(7):1191–1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>
11. Rodríguez-Galán I., Albaladejo-Blázquez N., Ruiz-Robledillo N., Pascual-Lledó J.F., Ferrer-Cascales R., Gil-Carbonell J. Impact of COVID-19 on health-related quality of life: a longitudinal study in a Spanish clinical sample. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19(16):10421. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610421>
12. Gianella P., Rigamonti E., Marando M., Tamburello A., Grazioli Gauthier L., Argentieri G., Puligheddu C., Pagnamenta A., Pons M., Fusi-Schmidhauser T. Clinical, radiological and functional outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a prospective observational study. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21(1):136. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01509-3>
13. O'Kelly B., Vidal L., Avramovic G., Broughan J., Connolly S.P., Cotter A.G., Cullen W., Glaspy S., McHugh T., Woo J., Lambert J.S. Assessing the impact of COVID-19 at 1-year using the SF-12 questionnaire: data from the anticipate longitudinal cohort study. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 118:236–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.013>
14. Figueiredo E.A.B., Silva W.T., Tsopanoglou S.P., Vitorino D.F.M., Oliveira L.F.L., Silva K.L.S., Luz H.D.H., Ávila

- M.R., Oliveira L.F.F., Lacerda A.C.R., Mendonça V.A., Lima V.P., Mediano M.F.F., Figueiredo P.H.S., Rocha M.O.C., Costa H.S. The health-related quality of life in patients with post-COVID-19 after hospitalization: a systematic review. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2022; 55:e0741. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0741-2021>
15. Malesevic S., Sievi N.A., Baumgartner P., Roser K., Sommer G., Schmidt D., Vallelian F., Jelcic I., Clarenbach C.F., Kohler M. Impaired health-related quality of life in long-COVID syndrome after mild to moderate COVID-19. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):7717. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34678-8>
16. Sinaga J.P., Sinaga B.Y., Siagian P., Eyaner P.C., Unata I.M. Factors associated with the quality of life and persistent dyspnea severity in COVID-19 survivors: a cross-sectional study among healthcare workers. *Narra J.* 2023; 3(3):e419. <https://doi.org/10.52225/narra.v3i3.419>
17. Epifanio M.S., Andrei F., Mancini G., Agostini F., Piombo M.A., Spicuzza V., Riolo M., Lavanco G., Trombini E., La Grutta S. The impact of COVID-19 pandemic and lockdown measures on quality of life among Italian general population. *J. Clin. Med.* 2021; 10(2):289. <https://doi.org/10.3390/jcm10020289>
18. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y., Hu P., Guo L., Liu M., Xu J., Zhang X., Qu Y., Fan Y., Li X., Li C., Yu T., Xia J., Wei M., Chen L., Li Y., Xiao F., Liu D., Wang J., Wang X., Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398(10302):747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
19. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., McIntyre R.S., Choo F.N., Tran B., Ho R., Sharma V.K., Ho C. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>
20. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011; 11:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
21. Nandasena H.M.R.K.G., Pathirathna M.L., Atapattu A.M.M.P., Prasanga P.T.S. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PLoS One* 2022; 17(2):e0263941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263941>
22. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395(10227):912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
23. Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Rivera S.C., McMullan C., Chandan J.S., Haroon S., Price G., Davies E.H., Nirantharakumar K., Sapey E., Calvert M.J.; TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J. R. Soc. Med.* 2021; 114(9):428–442. <https://doi.org/10.1177/01410768211032850>
24. Ulyukin I.M., Kiseleva N.V., Rassokhin V.V., Orlova YE.S., Sechin A.A. [Psychosomatic disorders (distress, depression, anxiety, somatization) in young patients who have had COVID-19]. *Meditinskij akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal* 2021; 21(3):63–72 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/MAJ7912>
25. Mosolov S.N. [Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Modern Therapy of Mental Disorders* 2021; 3:2–23 (in Russian). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
26. Guillén N., Pérez-Millan A., Falgàs N., Lledó-Ibáñez G.M., Rami L., Sarto J., Botí M.A., Arnaldos-Pérez C., Ruiz-García R., Naranjo L., Segura B., Balasa M., Sala-Llonch R., Lladó A., Gray S.M., Johannessen J.K., Pantoni M.M., Rutledge G.A., Sawant R., Wang Y., Watson L.S., Dalmau J., Sanchez-Valle R. Cognitive profile, neuroimaging and fluid biomarkers in post-acute COVID-19 syndrome. *Sci. Rep.* 2024; 14(1):12927. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63071-2>
27. Galanis P., Katsiroumpa A., Vraka I., Kosiara K., Siskou O., Konstantakopoulou O., Katsoulas T., Gallos P., Kaitelidou D. Post-COVID-19 syndrome and related dysautonomia: reduced quality of life, increased anxiety and manifestation of depressive symptoms: Evidence from Greece. *Acta Med. Litu.* 2023; 30(2): 139–151. <https://doi.org/10.15388/Amed.2023.30.2.6>
28. Carmona-Torre F., Minguez-Olaondo A., López-Bravo A., Tijero B., Grozeva V., Walcker M., Azkune-Galparsoro H., López de Munain A., Alcaide A.B., Quiroga J., Del Pozo J.L., Gómez-Esteban J.C. Dysautonomia in COVID-19 patients: a narrative review on clinical course, diagnostic and therapeutic strategies. *Front. Neurol.* 2022; 3:886609. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.886609>
29. Pulvirenti F., Cinetto F., Milito C., Bonanni L., Pesce A.M., Leodori G., Garzi G., Miglionico M., Tabolli S., Quinti I. Health-related quality of life in common variable immunodeficiency Italian patients switched to remote assistance during the COVID-19 pandemic. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(6):1894–1899. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.003>
30. Huang L., Li X., Gu X., Zhang H., Ren L., Guo L., Liu M., Wang Y., Cui D., Wang Y., Zhang X., Shang L., Zhong J., Wang X., Wang J., Cao B. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10(9):863–876. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
31. Zhumambayeva R., Zhumabayeva S., Kasymova A., Madrakhimova Zh. [Quality of life of COVID-19 patients]. *Meditinskij zhurnal Astana = Astana Medical Journal* 2021; 4(110):28–35 (in Russian). <https://doi.org/10.54500/2790-154>

1203.110.4.2021.28-35

32. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J.D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81(6):e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
33. McFann K., Baxter B.A., LaVergne S.M., Stromberg S., Berry K., Tipton M., Haberman J., Ladd J., Webb T.L., Dunn J.A., Ryan E.P. Quality of life (QoL) is reduced in those with severe COVID-19 disease, post-acute sequelae of COVID-19, and hospitalization in United States adults from Northern Colorado. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021; 18(21):11048. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111048>
34. Heesakkers H., van der Hoeven J.G., Corsten S., Janssen I., Ewalds E., Simons K.S., Westerhof B., Rettig T.C.D., Jacobs C., van Santen S., Slooter A.J.C., van der Woude M.C.E., van den Boogaard M., Zegers M. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. *JAMA* 2022; 327(6):559–565. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0040>
35. Lee K.H., Xu H., Wu B. Gender differences in quality of life among community-dwelling older adults in low- and middle-income countries: results from the Study on global AGEing and adult health (SAGE). *BMC Public Health* 2020; 20(1): 114. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8212-0>
36. Hajian-Tilaki K., Heidari B., Hajian-Tilaki A. Are gender differences in health-related quality of life attributable to sociodemographic characteristics and chronic disease conditions in elderly people? *Int. J. Prev. Med.* 2017; 8:95. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_197\\_16](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_197_16)
37. Moore S.E., Wierenga K.L., Prince D.M., Gillani B., Mintz L.J. Disproportionate impact of the COVID-19 pandemic on perceived social support, mental health and somatic symptoms in sexual and gender minority populations. *J. Homosex.* 2021; 68(4):577–591. <https://doi.org/10.1080/00918369.2020.1868184>
38. Gebhard C.E., Sütsch C., Gebert P., Gysi B., Bengs S., Todorov A., Deforth M., Buehler P.K., Meisel A., Schuepbach R.A., Zinkernagel A.S., Brugger S.D., Acevedo C., Patriki D., Wiggle B., Beer J.H., Friedl A., Twerenbold R., Kuster G.M., Pargger H., Tschudin-Sutter S., Schefold J.C., Spinetti T., Henze C., Pasqualini M., Sager D.F., Mayrhofer L., Grieder M., Tontsch J., Franzeck F.C., Wendel Garcia P.D., Hofmaenner D.A., Scheier T., Bartussek J., Haider A., Grämer M., Mikail N., Rossi A., Zellweger N., Opić P., Portmann A., von Känel R., Pazhenkottil A.P., Messerli M., Buechel R.R., Kaufmann P.A., Treyer V., Siegemund M., Held U., Regitz-Zagrosek V., Gebhard C. Impact of sex and gender on post-COVID-19 syndrome, Switzerland, 2020. *Euro Surveill.* 2024; 29(2):2300200. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.2.2300200>
39. Pelà G., Goldoni M., Solinas E., Cavalli C., Tagliaferri S., Ranzieri S., Frizzelli A., Marchi L., Mori P.A., Majori M., Aiello M., Corradi M., Chetta A. Sex-related differences in long-COVID-19 syndrome. *J. Womens Health (Larchmt)* 2022; 31(5):620–630. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0411>
40. Lindahl A., Aro M., Reijula J., Mäkelä M.J., Ollgren J., Puolanne M., Järvinen A., Vasankari T. Women report more symptoms and impaired quality of life: a survey of Finnish COVID-19 survivors. *Infect. Dis. (Lond.)* 2022; 54(1):53–62. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1965210>
41. Riley A.W., Spiel G., Coghill D., Döpfner M., Falissard B., Lorenzo M.J., Preuss U., Ralston S.J.; ADORE Study Group. Factors related to health-related quality of life (HRQoL) among children with ADHD in Europe at entry into treatment. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 2006; 15(Suppl.1):138–145. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-1006-9>
42. Orben A., Tomova L., Blakemore S.-J. The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. *Lancet Child Adolesc. Health* 2020; 4(8):634–640. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30186-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30186-3)
43. Racine N., McArthur B.A., Cooke J.E., Eirich R., Zhu J., Madigan S. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(11):1142–1150. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2482>
44. Nobari H., Fashi M., Eskandari A., Villafaina S., Murillo-Garcia Á., Pérez-Gómez J. Effect of COVID-19 on health-related quality of life in adolescents and children: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021; 18(9):4563. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094563>
45. Ravens-Sieberer U., Kaman A., Erhart M., Devine J., Schlack R., Otto C. Impact of the COVID-19 pandemic on quality of life and mental health in children and adolescents in Germany. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 2022; 31(6):879–889. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01726-5>
46. Isaeva E.P., Zaytseva O.V., Lokshina E.E., Murtazaeva O.A., Zaytseva S.V., Sirota N.A., Ponkratov D.A., Zyabkin I.V. [Quality of life in children after a new coronavirus infection]. *Meditinskij sovet = Medical Council* 2023; 17(1):198–204 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2022-013>
47. Filippchenkova S.I., Evstifeeva E.A., Murashova L.A., Vorobyev P.A., Vorobyev A.P. [Assessment of health-related quality of life in patients with post-COVID syndrome]. *International Journal of Medicine and Psychology* 2022; 5(5):24–29 (in Russian).
48. Case K.R., Wang C.P., Hosek M.G., Lill S.F., Howell A.B., Taylor B.S., Bridges J., MacCarthy D.J., Winkler P.,

- Tsevat J. Health-related quality of life and social determinants of health following COVID-19 infection in a predominantly Latino population. *J. Patient Rep. Outcomes* 2022; 6(1):72. <https://doi.org/10.1186/s41687-022-00473-8>
49. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.101019>
50. Briere J., Wang S.H., Khanam U.A., Lawson J., Goodridge D. Quality of life and well-being during the COVID-19 pandemic: associations with loneliness and social isolation in a cross-sectional, online survey of 2,207 community-dwelling older Canadians. *BMC Geriatr.* 2023; 23(1):615. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04350-x>
51. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Florencio L.L., Cuadrado M.L., Plaza-Manzano G., Navarro-Santana M. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 92:55–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>
52. Nshimirimana D.A., Kokonya D., Gitaka J., Wesonga B., Mativo J.N., Rukanikigitero J.M.V. Impact of COVID-19 on health-related quality of life in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob. Public Health* 2023; 3(10):e0002137. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002137>
53. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walshaw C., Kemp S., Corrado J., Singh R., Collins T., O'Connor R.J., Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2):1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
54. Rohde G., Helseth S., Hagen M., Mikkelsen H.T., Skarstein S., Haraldstad K. The relationship between gender, psychosocial factors, pain, health literacy and health-related quality of life in parents of Norwegian adolescents one year into the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health* 2024; 24(1):980. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18525-7>
55. Fond G., Smith L., Tran B., Lucas G., Nguyen T.T., Yon D.K., Boyer L. Unmasking the triad of burnout, absenteeism, and poor sleep among healthcare workers during the third wave of COVID-19 pandemics. Results from the national AMADEUS study. *J. Affect. Disord.* 2024; 355:247–253. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.03.157>
56. Czeisler M.É., Marynak K., Clarke K.E.N., Salah Z., Shakya I., Thierry J.M., Ali N., McMillan H., Wiley J.F., Weaver M.D., Czeisler C.A., Rajaratnam S.M.W., Howard M.E. Delay or avoidance of medical care because of COVID-19-related concerns - United States, June 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(36):1250–1257. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6936a4>
57. Ida F.S., Ferreira H.P., Vasconcelos A.K.M., Furtado I.A.B., Fontenele C.J.P.M., Pereira A.C. Post-COVID-19 syndrome: persistent symptoms, functional impact, quality of life, return to work, and indirect costs - a prospective case study 12 months after COVID-19 infection. *Cad. Saude Publica* 2024; 40(2):e00022623. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT026623>
58. Chen K.Y., Li T., Gong F.H., Zhang J.S., Li X.K. Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients, a follow-up at one month. *Front. Psychiatry* 2020; 11:668. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00668>
59. Alimoradi Z., Lin C.-Y., Pakpour A.H. Coronavirus disease-19 vaccine inequity and gross domestic product. *Asian J. Soc. Health Behav.* 2021; 4(4):129–130. [https://doi.org/10.4103/shb.shb\\_100\\_21](https://doi.org/10.4103/shb.shb_100_21)
60. Babicki M., Malchrzak W., Hans-Wytrychowska A., Mastalerz-Migas A. Impact of vaccination on the sense of security, the anxiety of COVID-19 and quality of life among Polish. A nationwide online survey in Poland. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(12):1444. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121444>
61. Lin C.Y., Fan C.W., Ahorsu D.K., Lin Y.C., Weng H.C., Griffiths M.D. Associations between vaccination and quality of life among Taiwan general population: A comparison between COVID-19 vaccines and flu vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022; 18(5):2079344. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2079344>
62. Di Fusco M., Sun X., Moran M.M., Coetzer H., Zamparo J.M., Alvarez M.B., Puzniak L., Tabak Y.P., Cappelleri J.C. Impact of COVID-19 and effects of booster vaccination with BNT162b2 on six-month long COVID symptoms, quality of life, work productivity and activity impairment during Omicron. *J. Patient Rep. Outcomes* 2023; 7(1):77. <https://doi.org/10.1186/s41687-023-00616-5>
63. Mammi P., Ranza E., Rampello A., Ravanetti D., Cavaldonati A., Moretti S., Gobbi E., Rodà F., Brianti R. Post-COVID-19 ongoing symptoms and health-related quality of life: Does rehabilitation matter?: Preliminary evidence. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2023; 102(3):241–244. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002089>
64. Ulyukin I.M., Orlova E.S., Sechin A.A. [Assessing the social significance of the disease and health-related quality of life in young people who have had COVID-19 infection]. In: Modern socio-economic processes: experience of theoretical and empirical analysis. Petrozavodsk: MTsNP «Novaya Nauka»; 2022 (in Russian). ISBN 978-5-00174-829-8.
65. Szarvas Z., Fekete M., Horvath R., Shimizu M., Tsuhiya F., Choi H.E., Kup K., Fazekas-Pongor V., Pete K.N., Cserjesi R., Bakos R., Gobel O., Kovacs O., Gyongyosi K., Pinter R., Kovats Z., Ungvari Z., Tarantini S., Horvath G., Muller V., Varga J.T. Cardiopulmonary rehabilitation programme improves physical health and quality of life in post-COVID syndrome. *Ann. Palliat. Med.* 2023; 12(3):548–560. <https://doi.org/10.21037/apm-22-1143>
66. Lee S.A. Coronavirus anxiety scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Stud.*

2020; 44(7):393–401. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1748481>

67. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M., Geelhoed J.J.M., Knauss S., Rezek S.A., Spruit M.A., Vehreschild J., Siegerink B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1):2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>

---

*Информация об авторах:*

**Наталья Львовна Перельман**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lvovna63@bk.ru

*Author information:*

**Natalia L. Perelman**, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lvovna63@bk.ru

---

Поступила 04.10.2024

Принята к печати 31.10.2024

Received October 04, 2024

Accepted October 31, 2024

---

УДК 616.24:615.849.19

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-158-167

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОВОЛНОВОЙ СИНХРОНИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Н.Д.Рожкова

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.** Лазерная терапия является патогенетически обоснованным методом лечения заболеваний бронхолегочной системы. С появлением в физиотерапевтическом арсенале аппарата многоволновой синхронизированной системы (Multiwave Locked System, MLS терапия), сочетающего непрерывный (808 нм) и импульсный (905 нм) режимы излучения, расширяются возможности применения лазерной терапии при бронхолегочных заболеваниях. Цель обзора – представить возможности лазерной терапии с использованием Multiwave Locked System в пульмонологии. Проведен поиск литературы в базах данных PubMed/MedLine, eLIBRARY за период с 2010 по 2024 гг. Анализ литературных данных показал, что при заболеваниях бронхолегочной системы использование MLS терапии является обоснованным и эффективным методом лечения. Применение MLS терапии в комплексной медицинской реабилитации пульмонологических больных оказывает не только выраженное противовоспалительное, противоотечное, анальгезирующее, иммуномодулирующее действие. Данный вид лечения улучшает показатели функции внешнего дыхания, периферического насыщения кислородом, повышает толерантность к физической нагрузке и предупреждает развития фиброза.

*Ключевые слова:* лазерная терапия, Multiwave Locked System, заболевания бронхолегочной системы.

## LASER THERAPY CAPABILITIES USING MULTIWAVE LOCKED SYSTEM IN PULMONOLOGY

N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk, N.D.Rozhkova

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

**SUMMARY. Introduction.** Laser therapy is a pathogenetically justified method for treating diseases of the bronchopulmonary system. With the advent of the Multiwave Locked System (MLS therapy), which combines continuous (808 nm) and pulsed (905 nm) emission modes, the possibilities of laser therapy for bronchopulmonary diseases have expanded. The aim of this review is to present the capabilities of laser therapy using the Multiwave Locked System (MLS therapy) in pulmonology. **Materials and methods.** A literature search was conducted in the PubMed/MedLine and eLIBRARY databases for the period from 2010 to 2024. **Results.** The analysis of literature data showed that the use of MLS therapy in bronchopulmonary diseases is a justified and effective treatment method. The use of MLS therapy in the comprehensive medical rehabilitation of pulmonary patients not only provides pronounced anti-inflammatory, anti-edematous, analgesic, and immunomodulating effects, but also improves lung function, peripheral oxygen saturation, increases exercise tolerance, and prevents the development of fibrosis.

*Key words:* laser therapy, Multiwave Locked System, bronchopulmonary diseases.

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Рожкова Н.Д. Возможности лазерной терапии с использованием многоволновой синхронизированной системы в пульмонологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.158–167. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-158-167

### For citation:

Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V., Rozhkova N.D. Laser therapy capabilities using Multiwave Locked System in pulmonology. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):158–167 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-158-167

Лазерная терапия (ЛТ) – высокоэффективный и перспективный метод лечения, который применяется на протяжении длительного времени. Высокая терапевтическая эффективность лазерного излучения, кроме того, возрастающая лекарственная аллергизация пациентов, привыкание к медикаментозным препаратам служат весомым аргументом в пользу перспективности дальнейшего развития ЛТ. Многочисленными исследованиями доказано, что ЛТ является патогенетически обоснованным методом лечения заболеваний бронхолегочной системы. С появлением в физиотерапевтическом арсенале аппарата многоволновой синхронизированной системы (Multiwave Locked System, MLS-терапия) расширяются возможности применения ЛТ при бронхолегочных заболеваниях. В лечении пульмонологических больных ЛТ оказывает многоцелевое воздействие, устранивая бронхоспазм, воспаление, улучшая микроциркуляцию и модулируя иммунную активность. Предполагается, что MLS-терапия может достичь этих целей с большей эффективностью и в более короткие сроки, чем использование одноволновой ЛТ [1].

Цель данного обзора – представить возможности лазерной терапии с использованием многоволновой синхронизированной системы (Multiwave Locked System, MLS-терапия) в пульмонологии. Проведен поиск литературы в базах данных PubMe/MedLine, eLIBRARY за период с 2010 по 2024 гг. По необходимости были включены и более ранние публикации. Поиск осуществляли по ключевым словам: низкоинтенсивная лазерная терапия, фотобиомодуляция, Multiwave Locked System, заболевания бронхолегочной системы.

### **Механизм действия лазерного излучения**

Лечебное действие фотодинамических процессов, возникающих при лазерном облучении, проявляется противовоспалительным, анальгетическим, метаболическим, иммуномодулирующим, бактерицидным эффектами [2]. Противовоспалительное действие ЛТ связано с активацией микроциркуляции, изменением рН, выравниванием осмотического давления, уменьшением отека, но главным механизмом, по мнению ряда авторов, следует признать усиление антиоксидантной защиты за счет реактивации ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и снижения активности перекисного окисления липидов [2, 3]. Активизация биохимических реакций под воздействием ЛТ приводит к нормализации окислительно-восстановительных процессов и стабилизации клеточных мембран, а на уровне организма – к уменьшению выраженности воспаления, интерстициального отека, снижению рецепторной чувствительности, улучшению микроциркуляции, стимуляции репаративных процессов. Аналгезирующее действие ЛТ основывается на активизации метаболизма нейронов, повышении уровня эндорфинов, порога болевой чувствительности. Стимуляция репаративных процессов под влиянием

лазера осуществляется, как полагает большинство авторов, путем накопления аденоинтрифосфата (АТФ), стимуляции метаболизма клеток, усиления пролиферации фибробластов, синтеза белка и коллагена [2, 3, 4]. Вполне вероятно, что под влиянием лазера не только стимулируется клеточная регенерация, сколько снимается тормозящее её влияние воспалительного процесса.

Влияние ЛТ на иммунную систему зависит от исходных значений и носит модулирующий характер. Исходно низкий уровень иммунологических параметров увеличивается до средних величин, высокие же показатели снижаются до нормальных значений. Ряд авторов утверждают, что основными точками приложения лазерного излучения являются поверхностная мембрана клетки с ее рецепторами, клеточные центросомы и ферменты гексозомонофосфатного шунта, что и обуславливает иммуномодулирующий эффект этого излучения [3]. Другие авторы выявили, что лазерное излучение способствует активации ядерного аппарата, системы ДНК-РНК-белок [5].

Результаты исследований применения ЛТ при заболеваниях бронхолегочной системы, как в моделях на животных, так и в клинических исследованиях, доказали, что лазерное излучение уменьшает длительность фаз воспаления, степень интерстициального отека тканей, увеличивает поглощение тканями кислорода, повышает скорость кровотока и образование новых сосудистых коллатералей, оказывает нормализующее воздействие на показатели бронхиальной проходимости, ускоряет регенерацию поврежденных тканей [4, 6–8].

### **Методики лазеротерапии**

При заболеваниях бронхолегочной системы применяется облучения гелий-неоновым лазером, инфракрасным лазером, магнитолазерное облучение, сочетание гелий-неонового и инфракрасного лазера [2, 3, 9]. По сей день активно разрабатываются и широко используются различные методики ЛТ: местно, на проекцию внутренних органов, акупунктурно, рефлекторные, внутриполостные, чрескожное (НЛОК) и внутривенное лазерное освещивание крови (ВЛОК). Несмотря на факт генерализации эффекта при любом локальном воздействии, принципиально отличается характер инициируемой ответной реакции организма. Ответная реакция может быть системной или местной. К системным воздействиям относятся лазерная акупунктура, лазерное освещивание крови, осуществляющее либо ВЛОК, либо неинвазивно на проекцию крупных кровеносных сосудов (НЛОК). В результате освещивания внутри клетки возникают температурный градиент и кратковременное повышение концентрации ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), высвобождаемых из внутриклеточного депо, и, с развитием каскада ответных реакций организма на внешнее воздействие, нормализуется работа иммунной и сосудистой систем, активизируются

метаболические и пролиферативные процессы, оказывается обезболивающее действие [10].

К местным относятся все наружные и полостные методики, целью которых является воздействие на конкретный патологический очаг или орган. При наружной ЛТ воздействие (освещивание) проводится местно (контактно, непосредственно касаясь кожи лазерным диодом), контактно-зеркально (через зеркальную насадку) или дистанечно (стабильно или лабильно); на рефлекторные зоны (в том числе на точки акупунктуры, на зоны Захарынина–Геда) и на проекции внутренних органов, иммунокомпетентных органов, сосудистых пучков и крупных кровеносных сосудов [10].

Активно развиваются сочетанные и комбинированные методики: магнитолазерная терапия, лазерофорез, лазерно-вакуумный массаж. Для лазерного излучения характерны общие принципы лечебного воздействия физическими факторами. Малые дозы воздействия оказывают стимулирующий эффект, средние – обезболивающее действие, улучшение микроциркуляции, повышенные – противовоспалительное. Большие дозы оказывают негативное влияние, приводят к обострению патологического процесса [11, 12].

В литературе приводятся данные эффективности применения широкого диапазона различных длин волн (655, 660, 800, 808, 810, 830, 850, 904 и 970 нм) при многих заболеваниях, в том числе при бронхолегочной патологии [13, 14]. Эти длины волн света, в том числе используемые для MLS, попадают в «оптическое окно» красного и ближнего инфракрасного диапазона (600–1070 нм). Биологический эффект может вызвать лишь свет такой длины волны, который поглощается молекулами или фоторецепторами мембран и цитоплазмы клеток. Длины волн в диапазоне 600–700 нм используются для лечения поверхностных тканей, а более длинные волны в диапазоне 780–950 нм, которые проникают дальше, используются для лечения более глубоко расположенных тканей [15].

### Применение ЛТ при заболеваниях бронхолегочной системы

Клиническая эффективность различных методов ЛТ в комплексном лечении больных с заболеваниями бронхолегочной системы, подтверждена многочисленными исследованиями. В литературе имеются данные об использовании различных методик лазеротерапии и их эффективности при бронхиальной астме (БА). При БА эффективность лазерной терапии по данным исследователей связывают с возможностью снижать бронхиальную гиперреактивность [16, 17]. Низкоинтенсивная ЛТ снижает уровень гистамина в периферической крови, подавляя бронхоспазм, воспаление и ремоделирование дыхательных путей при БА, улучшает функцию внешнего дыхания (ФВД) [17, 18]. Включение в комплексную терапию у пациентов с бронхиальной астмой ЛТ по разным методикам (облу-

жение тимуса, зон Геда, надпочечников, симпатической нервной системы, каротидного синуса) способствует снижению рецидивов заболевания, нормализации иммунного статуса и уровня гидрокортизона, показателей ФВД, а также значительно улучшает клиническую картину заболевания [14, 19].

Доказана клиническая эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [20]. ЛТ способствует модуляции иммунных нарушений и уменьшению выраженности хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ [3]. Включение ЛТ в комплексное лечение больных ХОБЛ позволяет повысить эффективность лечения обострений и улучшить отдаленные результаты (через 6 месяцев) [21]. Доказано, что применение лазеротерапии при ХОБЛ улучшает физическую активность, оцениваемую по пройденному расстоянию в тесте 6 минутной ходьбы, способствует уменьшению одышки и усталости нижних конечностей [22, 23]. В обзоре Y.S.Lu et al. (2023) показано, что ЛТ при ХОБЛ способствует уменьшению воспалительного процесса за счет уменьшения количества про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Кроме того, отмечено, что ЛТ улучшает метаболизм периферических и респираторных мышц [24]. В исследованиях G.H.M. de Souza et al. (2020) и E.F. Miranda et al. (2019) подчеркнуто, что комбинированное применение длин волн в диапазоне 630–905 нм способствует снижению осложнений ХОБЛ, предупреждает развитие эмфиземы, повышает толерантность к физической нагрузке [22, 23]. Низкоинтенсивная ЛТ сокращает отложение коллагена в условиях экспериментальной модели хронической обструктивной болезни легких [20].

В условиях эксперимента при фиброзе легких зарегистрировано восстановление баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в легких, а также ингибирование секреции профибротических цитокинов фибробластами [25]. Применение ЛТ оказывает положительное влияние на течение хронического воспалительного процесса при муковисцидозе у детей [26]. В других работах показано, ЛТ эффективно уменьшает воспаление легких и ремоделирование дыхательных путей при пневмонии и идиопатическом легочном фиброзе [25, 27].

### Характеристика MLS-терапии

Лазер MLS включает в себя синхронизированное сочетание излучения в непрерывном режиме (длина волны 808 нм) и импульсном режиме (905 нм), что позволяет передавать энергию в клетки и ткани с гораздо большей эффективностью и способствует достижению немедленных и долгосрочных результатов [28]. При этом риск термического повреждения минимален. Именно это уникальное сочетание и синхронизация непрерывного и импульсного излучения в результате комбинации и синхронизации волн длиной 808 нм и 905

ним характеризует MLS и отличает его от других лазеров. Это связано с тем, что эффект светового излучения зависит от физических свойства излучения, правильно выбранных параметров воздействия (длина волны, мощность, структура импульса, продолжительность экспозиции) [7].

MLS лазер – это мультидиодная оптическая группа, осуществляющая роботизированное многоцелевое движение [28]. При MLS-терапии синхронизированный MLS импульс позволяет охватить одновременно большую площадь, стимулируя клеточный метаболизм и миогенез, устранивая болевые симптомы. Это обеспечивает более высокий терапевтический эффект, чем одноволновая низкоинтенсивная лазерная терапия [29]. При воздействии MLS-терапии активируется местное кровообращение, в результате чего повышается уровень кислорода и питательных веществ в очаге поражения. Благодаря биостимуляции увеличивается выработка АТФ, ускоряется восстановление тканей и процесс заживления, уменьшается воспаление [30-32]. A. Dakowicz et al. (2017) в своей публикации отмечают, что комбинированная энергия MLS лазера увеличивает синтез белка, АТФ и влияет на изменение потенциала клеточных мембран [33].

Для того чтобы понять механизм воздействия импульса MLS, были проведены исследования *in vitro*. Показано, что воздействие MLS на мышечные волокна не только вызывает дифференацию клеток, но и способствует синтезу большой группы белков. Некоторые из этих белков связаны с определенными биологическими механизмами, включающими, в частности, снижение воспаления, стимулирование ангиогенеза, сокращение мышц и регенерацию нервных волокон [34]. В работе G. da Cunha Moraes et al. (2018) показано, что механизм противовоспалительных эффектов излучения MLS связан с количественным увеличением белка NLRP 10 (NOD-like receptors, pyrin domain containing 10), мощного ингибитора воспалительных процессов. NLRP 10 ингибирует конверсию про-интерлейкина-1 $\beta$  и про-интерлейкина-18 в интерлейкин-1 $\beta$  и интерлейкин-18, что блокирует выработку многих других провоспалительных цитокинов. S. Genah et al. (2021) в исследовании продемонстрировали, что MLS-терапия способна контролировать индуцированную интерлейкином-1 $\beta$  и фактором некроза опухоли- $\alpha$  активацию фибробластов, оказывая тем самым противовоспалительное действие [35].

### Клиническая эффективность MLS-терапии

Количество публикаций по использованию MLS пока невелико. Большая часть работ посвящена его применению при патологии костно-мышечной системы. Сообщается, что при данной патологии MLS лазерная терапия уменьшает боль и повышает функциональную активность суставов [29, 36]. Кроме этого, изучается потенциальный терапевтический эффект и при других заболеваниях. В работе Г.Р. Абусевой с

соавт. (2020) рассматривается 10 исследований, причем 7 из них – это экспериментальные работы на животных и *in vitro*. В этих работах продемонстрирована эффективность применения MLS у пациентов с синдромом Рейно, хронической болью в шее и язвенным поражением слизистой оболочки при оральным мукозите, индуцированным химиотерапией [37]. Имеются данные о возможности сочетанной терапии и высокой результативности комплексного применения MLS-терапии при лечении субакромиального болевого синдрома [38, 39]. Аналгетическая и противовоспалительная эффективность MLS-терапии наблюдалась при различных патологиях, таких как хроническая боль в шее, остеоартрит коленного сустава, феномен Рейно, бурсит, синдром запястного канала и миофасциальная боль [33, 40–42]. Крупное исследование, проведенное российскими учеными, показало эффективность MLS-терапии у 101 пациента с грыжами межпозвонковых дисков [43].

### MLS терапия в пульмонологии

Работы по эффективности MLS-терапии при заболеваниях органов дыхания малочисленны. В основном они касаются применения при пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Установлено, что после MLS-терапии в течение нескольких дней отмечалось улучшение респираторных показателей, рентгенологической картины, клинических результатов лечения и снижение уровня маркеров воспаления [44]. В клиническом исследовании M.A. Vetrici et al. (2021) пациенты с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, получавшие MLS-терапию, быстрее выздоравливали, не нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии или искусственной вентиляции легких и не сообщали о долгосрочных последствиях через 5 месяцев после лечения [45]. В контрольной группе неполучавших ЛТ 60% пациентов требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии на искусственную вентиляцию легких, общая смертность составила 40%. Через 5 месяцев наблюдения у 40% пациентов контрольной группы наблюдались долгосрочные последствия заболевания [44, 45]. В работе S.A. Sigman et al. (2020) показаны хорошие результаты применения MLS-терапии у пациентов с вирусно-индуцированной пневмонией при наличии ожирения [46]. О комплексном применении MLS-терапии при COVID-19 сообщают также S.S. Tomazoni et al. (2021). При обширном повреждении легких авторы отмечали улучшение периферического насыщения кислородом, нормализацию ФВД, предупреждение развития фиброза как легочного осложнения после COVID-19. Установлена в более короткие сроки регенерация тканей, уменьшение выраженности воспалительных процессов [47].

MLS-терапия неинвазивна и безболезненна, отсутствует возрастной критерий ее применения, клиническая эффективность проявляется после первой

процедуры, сокращается время лечения, имеются данные о долгосрочных результатах при воспалительных процессах.

### Заключение

Преимуществами MLS-терапии является сочетание и синхронизация в одном импульсе непрерывного (808 нм) и импульсного (905 нм) излучений, синергизация которых усиливает терапевтическое воздействие на триаду воспаление-отек-боль. Так как каждая длина волн оказывает разные воздействия, поглощаясь организмом, эти длины волн света проникают глубоко под поверхность кожи в подлежащие ткани, способствуют активации каскада клеточных реакций. Эта комбинация наиболее эффективно передает световую энергию анатомическим структурам, стимулирует клеточный метаболизм, кровоток и улучшает реологические свойства крови, микроциркуляцию и функцию внешнего дыхания, обеспечивает прирост толерантности к физической нагрузке. MLS-терапия обеспечивает большее проникновение и терапевтический эффект, чем одноволновая низкоинтенсивная лазерная терапия. Наличие у MLS лазера роботизированной головки и ручного излучателя для воздействия на триггерные точки позволяет при проведении процедур задействовать как системный, так и местный способы воздействия, что является наиболее эффективной технологией лазерной терапии [5].

Анализ публикаций показал, что MLS-терапия применяется при легочных заболеваниях. Согласно клинико-экспериментальным исследованиям при заболеваниях бронхолегочной системы использование MLS-терапии является обоснованным и эффективным дополнительным методом лечения. Применение MLS терапии в комплексной медицинской реабилитации пульмонологических больных оказывает не только выраженное противовоспалительное, противоотечное, анальгезирующее, иммуномодулирующее действие. Данный вид лечения улучшает показатели функции внешнего дыхания, насыщение крови кислородом в периферических тканях, прирост толерантности к физической нагрузке и предупреждает развитие фиброза. Требуется проведение крупномасштабных клинических исследований для разработки методик и расширения показаний при заболеваниях бронхолегочной системы.

### 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. Bjordal J.M., Rab L.-M., Joensen J., Iversen V.V. The anti-inflammatory mechanism of low level laser therapy and its relevance for clinical use in physiotherapy // Phys. Ther. Rev. 2010. Vol.15, Iss.4. P.286–293. <https://doi.org/10.1179/1743288x10y.0000000001>
2. Щегольков А.М., Клячкин Л.М., Ярошенко В.П., Клячкина И.Л. Лазеротерапия в пульмонологии // Пульмонология. 2000. №4. С.11–17. EDN: ZQRTBQ.
3. Mehani S.H.M. Immunomodulatory effects of two different physical therapy modalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Phys. Ther. Sci. 2017. Vol.29, Iss.9. P.1527–1533. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1527>
4. Raji H., Arjmand B., Rahim F. The probable protective effect of photobiomodulation on the inflammation of the airway and lung in COVID-19 treatment: a preclinical and clinical meta-analysis // Adv. Exp. Med. Biol. 2022. Vol. 1376. P.29–44. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2021\\_665](https://doi.org/10.1007/5584_2021_665)
5. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Т.1. Москва – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. 896 с. ISBN: 978-5-94789-738-8.
6. Черноусенко Ю.Е., Неретина А.Ф., Мизерницкий Ю.Л. Лазеротерапия в детской пульмонологии // Медицинская помощь. 2002. №2. С.28–32. EDN: UFOWPD.
7. Hamblin M.R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation // AIMS Biophys. 2017. Vol.4, Iss.3. P.337–361. <https://doi.org/10.3934/biophys.2017.3.337>
8. Асирян Е.Г., Новиков П.Д., Голубева А.И. Иммуномодулирующая терапия бронхиальной астмы с использованием методов физиотерапии // Вестник ВГМУ. 2017. Т.16, №1. С.7–15. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.1.7>
9. Физиотерапия и реабилитация. Книга 2 / под. ред. В.М.Боголюбова. М.: Бином, 2020. 312 с. ISBN: 978-5-9518-0274-3.
10. Москвин С.В., Кончугова Т.В., Хадарцев А.А. Основные терапевтические методики лазерного освещивания крови // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. Т.94, №5. С.10–17. <https://doi.org/10.17116/kurort201794510-17>
11. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 608 с. ISBN: 978-5-9986-0123-1.
12. Milojevic M. Laser biostimulation in the treatment of pleurisy // Med. Pregl. 2003. Vol.56, №11-12. P.516–520.

13. Toma R.L., Oliveira M.X., Renno A.C.M., Laakso E.L. Photobiomodulation (PBM) therapy at 904 nm mitigates effects of exercise-induced skeletal muscle fatigue in young women // Lasers Med. Sci. 2018. Vol.33, Iss.6. P.1197–1205. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2454-4>
14. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Методы эффективной лазерной терапии при лечении больных бронхиальной астмой (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №5. С.117–148. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16522>
15. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy // Ann. Biomed. Eng. 2012. Vol.40, Iss.2. P.516–533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
16. Асирян Е.Г., Новиков П.Д. Лазеротерапия в лечении и реабилитации пациентов с бронхиальной астмой // Охрана материнства и детства. 2015. Т.25, №1. С.70–74. EDN: UHALDD.
17. Silva V.R., Marcondes P., Silva M., Villaverde A.B., Castro-Faria-Neto H.C., Vieira R.P., Aimbre F., de Oliveira A.P. Low-level laser therapy inhibits bronchoconstriction, Th2 inflammation and airway remodeling in allergic asthma // Respir. Physiol. Neurobiol. 2014. Vol.194. P.37–48. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.01.008>
18. Остроносова Н.С. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии бронхиальной астмы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2006. №2. С.8–10. EDN: HSXBSH.
19. Никитин А.В., Титов Л.А. Клиническая эффективность применения направленного низкоинтенсивного лазерного излучения на область проекции надпочечников у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 2006. Т.78, №3. С.39–41. EDN: HUGOF.
20. da Cunha Moraes G., Vitoretti L.B., de Brito A.A., Alves C.E., de Oliveira N.C.R., Dos Santos Dias A., Matos Y.S.T., Oliveira-Junior M.C., Oliveira L.V.F., da Palma R.K., Candeo L.C., Lino-Dos-Santos-Franco A., Horliana A.C.R.T., Gimenes Júnior J.A., Aimbre F., Vieira R.P., Ligeiro-de-Oliveira A.P. Low-level laser therapy reduces lung inflammation in an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease involving P2X7 receptor // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. Vol.2018. Article number:6798238. <https://doi.org/10.1155/2018/6798238>
21. Никитин В.А., Васильева Л.В., Карпухина Е.П., Попов А.В. Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией // Пульмонология. 2019. Т.29, №1. С.43–51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51>
22. de Souza G.H.M., Ferraresi C., Moreno M.A., Pessoa B.V., Damiani A.P.M., Filho V.G., Dos Santos G.V., Zamuner A.R. Acute effects of photobiomodulation therapy applied to respiratory muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial // Lasers Med. Sci. 2020. Vol.35, Iss.5. P.1055–1063. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02885-3>
23. Miranda E.F., Diniz W.A., Gomes M.V.N., de Oliveira M.F.D., de Carvalho P.T.C., Leal-Junior E.C.P. Acute effects of photobiomodulation therapy (PBMT) combining laser diodes, light-emitting diodes, and magnetic field in exercise capacity assessed by 6MST in patients with COPD: a crossover, randomized, and triple-blinded clinical trial // Lasers Med. Sci. 2019. Vol.34, Iss.4. P.711–719. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2645-z>
24. Lu Y.S., Chen Y.J., Lee C.L., Kuo F.Y., Tseng Y.H., Chen C.H. Effects of photobiomodulation as an adjunctive treatment in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review // Lasers Med. Sci. 2023. Vol.38, Iss.1. Article number:56. <https://doi.org/10.1007/s10103-022-03661-6>
25. de Brito A.A., da Silveira E.C., Rigonato-Oliveira N.C., Soares S.S., Brandao-Rangel M.A.R., Soares C.R., Santos T.G., Alves C.E., Herculano K.Z., Vieira R.P., Lino-Dos-Santos-Franco A., Albertini R., Aimbre F., de Oliveira A.P. Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: relevance to cytokines secretion from lung structural cells // J. Photochem. Photobiol. B. 2020. Vol.203. Article number:111731. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111731>
26. Леднева В. С., Ульянова Л. В., Бурдина Н.С. Лазеротерапия при лечении хронических бронхолегочных заболеваний // Тенденции развития науки и образования. 2020. №60-2. С.82–85. <https://doi.org/10.18411/lj-04-2020-35>
27. Амиров Н.Б., Визель А.А., Ослопов В.Н. Эффективность лазерной терапии пневмонии по данным показателей микроциркуляции и концентрации микроэлементов в сыворотке крови // Журнал международной медицины. 2013. №2. С.96–99. EDN: TPBASL.
28. MLS® Laser Therapy. URL: <https://www.asalaser.com/en/mlsr-laser-therapy>
29. Alayat M.S., Elsoudany A.M., Ali M.E. Efficacy of Multiwave Locked System laser on pain and function in patients with chronic neck pain: a randomized placebo-controlled trial // Photomed. Laser Surg. 2017. Vol.35, Iss.8. P.450–455. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4292>
30. Vignali L., Monici M. Effects of MLS laser on myoblast cell line C2C12 // Energy for Health. 2011. Vol.7. P.12–18.
31. Описание методики лазерной MLS® терапии. URL: <https://beka.ru/katalog/fizioterapiya/unikalnaya-lazernaya-mls-terapiya/opisanie-metodiki/>
32. Information about MLS laser therapy. The foot company. URL: <https://www.thefootcompany.com>.

33. Dakowicz A., Kuryliszyn-Moskal A., Białowieżec M., Gbur A. Assessment of the effectiveness of MLS laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis // *Pol. J. Appl. Sci.* 2017. Vol.1, Iss.4. P.124–129.
34. Monici M., Cialdai F., Ranaldi F., Paoli P., Boscaro F., Moneti G., Caselli A. Effect of IR laser on myoblasts: a proteomic study // *Mol. Biosyst.* 2013. Vol.9, Iss.6. P.1147–1161. <https://doi.org/10.1039/c2mb25398d>
35. Genah S., Cialdai F., Ciccone V., Sereni E., Morbidelli L., Monici M. Effect of NIR laser therapy by MLS-MiS source on fibroblast activation by inflammatory cytokines in relation to wound healing // *Biomedicines.* 2021. Vol.9, Iss.3. Article number:307. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030307>
36. Vignali L., Caruso G., Gervasi S., Cialdai F. MLS Laser Therapy in the treatment of patients affected by tendinopathies // *Energy for Health.* 2017. Vol.16. P.10–15.
37. Абусева Г. Р., Ковлен Д.В., Хозяинова С.С., Адхамов Б.М., Иващев В.В. Многоволновая закрытая система и высокointенсивная лазеротерапия – перспективы применения в клинической практике // *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2020. Т.26, №3. С.125–126. EDN: AGXIZX.
38. Sirbu E., Onofrei R.R., Hoinoiu T., Petroman R. The short-term outcomes of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy versus a combination of transcutaneous nerve stimulation and ultrasound treatment for subacromial pain syndrome // *Appl. Sci.* 2021. Vol.11, Iss.5. Article number:2273. <https://doi.org/10.3390/app11052273>
39. Momanu A. Comparison of analgesic and anti-inflammatory effects of the classical low laser therapy and Multiwave Locked System in inflammations of serous bursae // *Sports Med. J.* 2013. Vol.9, №4. P.2234–2240.
40. Kuryliszyn-Moskal A., Kita J., Dakowicz A., Chwieśko-Minarowska S., Moskal D., Kosztyle-Hojna B., Jabłońska E., Klimiuk P.A. The influence of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy on clinical features, microcirculatory abnormalities and selected modulators of angiogenesis in patients with Raynaud's phenomenon // *Clin. Rheumatol.* 2015. Vol.34, №3. P.489–496. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2637-8>
41. Pattapong N., Wongwanna K., Iamlaoor P., Jaion P. Effectiveness of Multiwave Locked System laser therapy in treatment of carpal tunnel syndrome patients // *Naresuan Univ. J. Sci. Technol.* 2016. Vol.24, Iss.1. P.24–35.
42. Manfredini D., Favero L., Cocilovo F., Monici M., Guarda-Nardin L. A comparison trial between three treatment modalities for the management of myofascial pain of jaw muscles: a preliminary study // *Cranio.* 2018. Vol. 36, №5. P.327–331. <https://doi.org/10.1080/08869634.2017.1349571>
43. Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С., Смирнова А.В., Илюшин А.В., Гордеева И.Е. Оценка эффективности комплексного физиотерапевтического лечебного подхода, направленного на стимуляцию процесса резорбции грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника // *Русский медицинский журнал.* 2021. Т.29. №5. С.11–16. EDN: QWFKXT.
44. Cibulka L., Petrýlová V. Use of the MLS® Laser Therapy in the management of SARS-CoV-2 infection: a case report (Update 2021). URL: <https://www.asalaser.com/en/research-training/asa-research-library/use-mlsr-laser-therapy-management-sars-cov-2-infection-case-report>
45. Vetrichi M.A., Mokmeli S., Bohm A.R., Monici M., Sigman S.A. Evaluation of adjunctive photobiomodulation (PBMT) for COVID-19 pneumonia via clinical status and pulmonary severity indices in a preliminary trial // *J. Inflamm. Res.* 2021. Vol.19, Iss.14. P.965–979. <https://doi.org/10.2147/jir.s301625>
46. Sigman S.A., Mokmeli S., Vetrichi M.A. Adjunct low level laser therapy (LLLT) in a morbidly obese patient with severe COVID-19 pneumonia: a case report // *Can. J. Respir. Ther.* 2020. Vol.56: 52–56. <https://doi.org/10.29390/cjrt-2020-022>
47. Tomazoni S.S., Johnson D.S., Leal-Junior E.C.P. Multi-wavelength photobiomodulation therapy combined with static magnetic field on long-term pulmonary complication after COVID-19: a case report // *Life.* 2021. Vol.11, Iss.11. Article number:1124. <https://doi.org/10.3390/life1111124>

## REFERENCES

1. Bjordal J.M., Rab L.-M., Joensen J., Iversen V.V. The anti-inflammatory mechanism of low level laser therapy and its relevance for clinical use in physiotherapy. *Phys. Ther. Rev.* 2010; 15(4):286–293. <https://doi.org/10.1179/1743288x10y.0000000001>
2. Shchegol'kov A.M., Klyachkin L.M., Yaroshenko V.P., Klyachkina I.L. [Laser therapy in pulmonology]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2000; 4:11–17 (in Russian).
3. Mehani S.H.M. Immunomodulatory effects of two different physical therapy modalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Phys. Ther. Sci.* 2017; 29(9):1527–1533. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1527>
4. Raji H., Arjmand B., Rahim F. The probable protective effect of photobiomodulation on the inflammation of the airway and lung in COVID-19 treatment: a preclinical and clinical meta-analysis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022; 1376:29–44. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2021\\_665](https://doi.org/10.1007/5584_2021_665)
5. Moskvin S.V. [Laser Therapy Basics]. Moscow – Tver'; 2016 (in Russian). ISBN 978-5-94789-738-8.
6. Chernousenko Yu.E., Neretina A.F., Mizernitskiy Yu.L. [Laser therapy in pediatric pulmonology]. *Meditinskaya pomoshch' = Health care* 2002; 2: 28–32 (in Russian).

7. Hamblin M.R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017; 4(3):337–361. <https://doi.org/10.3934/biophys.2017.3.337>
8. Asiryan E.G., Novikov P.D., Golubeva A.I. [Immunomodulatory therapy for bronchial asthma with the use of physiotherapeutic methods]. *Vestnik VGMU* 2017; 16(1):7–15 (in Russian). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.1.7>
9. Bogolyubov V.M., editor. [Physiotherapy and rehabilitation. Vol.2]. Moscow: Binom; 2020 (in Russian).
10. Moskvin S.V., Konchugova T.V., Khadartsev A.A. [Basic therapeutic methods of laser blood illumination]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy* 2017; 94(5):10–17 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/kurort201794510-17>
11. Ushakov A.A. [Practical Physiotherapy]. Moscow: OOO «Medsitsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2009 (in Russian). ISBN: 978-5-9986-0123-1.
12. Milojevic M. Laser biostimulation in the treatment of pleurisy. *Med. Pregl.* 2003; 56 (11-12):516–520.
13. Toma R.L., Oliveira M.X., Renno A.C.M., Laakso E.L. Photobiomodulation (PBM) therapy at 904 nm mitigates effects of exercise-induced skeletal muscle fatigue in young women. *Lasers Med. Sci.* 2018; 33(6): 1197–1205. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2454-4>
14. Moskvin S.V., Khadartsev A.A. [Methods of effective laser therapy in the treatment of patients with bronchial asthma (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye = Journal of new medical technologies* 2019; 5:117–148 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16522>
15. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann. Biomed. Eng.* 2012; 40(2):516–533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
16. Asiryan E.G., Novikov P.D. [Laser therapy in the treatment and rehabilitation of patients with bronchial asthma]. *Okhrana materinstva i detstva* 2015; 25(1):70–74 (in Russian).
17. Silva V.R., Marcondes P., Silva M., Villaverde A.B., Castro-Faria-Neto H.C., Vieira R.P., Aimire F. de Oliveira A.P. Low-level laser therapy inhibits bronchoconstriction, Th2 inflammation and airway remodeling in allergic asthma. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014; 194: 37–48. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.01.008>
18. Ostronosova N.S. [Low-intensity laser radiation in the treatment of bronchial asthma]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy* 2006; 2:8–10 (in Russian).
19. Nikitin A.V., Titov L.A. [Clinical effectiveness of the use of targeted low-intensity laser radiation on the projection area of the adrenal glands in patients with bronchial asthma]. *Terapevticheskii Arkhiv* 2006; 78(3):39–41 (in Russian).
20. da Cunha Moraes G., Vitoretti L.B., de Brito A.A., Alves C.E., de Oliveira N.C.R., Dos Santos Dias A., Matos Y.S.T., Oliveira-Junior M.C., Oliveira L.V.F., da Palma R.K., Candeo L.C., Lino-Dos-Santos-Franco A., Horliana A.C.R.T., Gimenes Júnior J.A., Aimire F., Vieira R.P., Ligeiro-de-Oliveira A.P. Low-Level laser therapy reduces lung inflammation in an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease involving P2X7 receptor. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018:6798238. <https://doi.org/10.1155/2018/6798238>
21. Nikitin V.A., Vasil'eva L.V., Karpukhina E.P., Popov A.V. [Efficacy of laser and ultrasonic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2019; 29(1):43–51 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51>
22. de Souza G.H.M., Ferraresi C., Moreno M.A., Pessoa B.V., Damiani A.P.M., Filho V.G., Dos Santos G.V., Zamuner A.R. Acute effects of photobiomodulation therapy applied to respiratory muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Lasers Med. Sci.* 2020; 35(5):1055–1063. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02885-3>
23. Miranda E.F., Diniz W.A., Gomes M.V.N., de Oliveira M.F.D., de Carvalho P.T.C., Leal-Junior E.C.P. Acute effects of photobiomodulation therapy (PBMT) combining laser diodes, light-emitting diodes, and magnetic field in exercise capacity assessed by 6MST in patients with COPD: a crossover, randomized, and triple-blinded clinical trial. *Lasers Med. Sci.* 2019; 34(4):711–719. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2645-z>
24. Lu Y.S., Chen Y.J., Lee C.L., Kuo F.Y., Tseng Y.H., Chen C.H. Effects of photobiomodulation as an adjunctive treatment in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Lasers Med. Sci.* 2023; 38(1):56. <https://doi.org/10.1007/s10103-022-03661-6>
25. de Brito A.A., da Silveira E.C., Rigonato-Oliveira N.C., Soares S.S., Brandao-Rangel M.A.R., Soares C.R., Santos T.G., Alves C.E., Herculano K.Z., Vieira R.P., Lino-Dos-Santos-Franco A., Albertini R., Aimire F., de Oliveira A.P. Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: relevance to cytokines secretion from lung structural cells. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2020; 203:111731. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111731>
26. Ledneva V.S., Ul'yanova L.V., Burdina N.S. [Laser therapy for chronic bronchopulmonary diseases]. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya* 2020; 60(2):82–85 (in Russian). <https://doi.org/10.18411/lj-04-2020-35>
27. Amirov N.B., Vizel' A.A., Oslopov V.N. [The effectiveness of laser therapy for pneumonia according to microcirculation parameters and concentrations of trace elements in blood serum]. *Zhurnal mezhdunarodnoy meditsiny* 2013; 2:96–

99 (in Russian).

28. MLS® Laser Therapy. Available at: <https://www.asalaser.com/en/mlsr-laser-therapy>
29. Alayat M.S., Elsoudany A.M., Ali M.E. Efficacy of multiwave locked system laser on pain and function in patients with chronic neck pain: a randomized placebo-controlled trial. *Photomed. Laser Surg.* 2017; 35(8):450–455. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4292>
30. Vignali L, Monici M. Effects of MLS laser on myoblast cell line C2C12. *Energy for Health* 2011; 7:12–18.
31. Description of the MLS® laser therapy technique. Available at: <https://beka.ru/katalog/fizioterapiya/unikalnaya-lazernaya-mls-terapiya/opisanie-metodiki1/>.
32. Information about MLS laser therapy. The foot company. Available at: <https://www.thefootcompany>.
33. Dakowicz A., Kuryliszyn-Moskal A., Białowieżec M., Gbur A. Assessment of the effectiveness of MLS laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Pol. J. Appl. Sci.* 2017; 1(4):124–129.
34. Monici M., Cialdai F., Ranaldi F., Paoli P, Boscaro F., Moneti G., Caselli A. Effect of IR laser on myoblasts: a proteomic study. *Mol. Biosyst.* 2013; 9(6):1147–1161. <https://doi.org/10.1039/c2mb25398d>
35. Genah S., Cialdai F., Ciccone V., Sereni E., Morbidelli L., Monici M. Effect of NIR laser therapy by MLS-MiS source on fibroblast activation by inflammatory cytokines in relation to wound healing. *Biomedicines* 2021; 9:307. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030307>
36. Vignali L., Caruso G., Gervasi S., Cialdai F. MLS Laser Therapy in the treatment of patients affected by tendinopathies. *Energy for Health* 2017; 16:10–15.
37. Abuseva G.R., Kovlen D.V., Khozyainova S.S., Adkhamov B.M., Ivashchev V.V. [Multi-wave closed system and high-intensity laser therapy - prospects for use in clinical practice]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of physiotherapy and health resort therapy* 2020; 26(3):125–126 (in Russian).
38. Sirbu E., Onofrei R.R., Hoinoiu T., Petroman R. The short-term outcomes of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy versus a combination of transcutaneous nerve stimulation and ultrasound treatment for subacromial pain syndrome. *Appl. Sci.* 2021; 11(5):2273. <https://doi.org/10.3390/app11052273>
39. Momanu A. Comparison of analgesic and anti-inflammatory effects of the classical low laser therapy and Multiwave Locked System in inflammations of serous bursae. *Sports Med. J.* 2013; 9(4):2234–2240.
40. Kuryliszyn-Moskal A., Kita J., Dakowicz A., Chwieśko-Minarowska S., Moskal D., Kosztyla-Hojna B., Jabłońska E., Klimiuk P.A. The influence of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy on clinical features, microcirculatory abnormalities and selected modulators of angiogenesis in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34(3):489–496. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2637-8>
41. Pattapong N., Wongwanna K., Iamlaor P., Jaion P. Effectiveness of Multiwave Locked System laser therapy in treatment of carpal tunnel syndrome patients. *Naresuan Univ. J. Sci. Technol.* 2016; 24(1):24–35.
42. Manfredini D., Favero L., Cocilovo F., Monici M., Guarda-Nardin L. A comparison trial between three treatment modalities for the management of myofascial pain of jaw muscles: a preliminary study. *Cranio* 2018; 36(5):327–331. <https://doi.org/10.1080/08869634.2017.1349571>
43. Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S., Smirnova A.V., Ilyushin A.V., Gordeeva I.E. [Evaluation of the effectiveness of a comprehensive physiotherapeutic treatment approach aimed at stimulating the process of resorption of herniated intervertebral discs of the lumbar spine]. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian medical inquiry* 2021; 29(5):11–16 (in Russian).
44. Cibulka L., Petrýlová V. Use of the MLS® Laser Therapy in the management of SARS-CoV-2 infection: a case report. (Update 2021). Available at: <https://www.asalaser.com/en/research-training/asa-research-library/use-mlsr-laser-therapy-management-sars-cov-2-infection-case-report>
45. Vetriči M.A., Mokmeli S., Bohm A.R., Monici M., Sigman S.A. Evaluation of adjunctive photobiomodulation (PBMT) for COVID-19 pneumonia via clinical status and pulmonary severity indices in a preliminary trial. *J. Inflamm. Res.* 2021; 19(14):965–979. <https://doi.org/10.2147/jir.s301625>
46. Sigman S.A., Mokmeli S., Vetriči M.A. Adjunct low level laser therapy (LLLT) in a morbidly obese patient with severe COVID-19 pneumonia: A case report. *Can. J. Respir. Ther.* 2020; 56:52–56. <https://doi.org/10.29390/cjrt-2020-022>
47. Tomazoni, S.S.; Johnson, D.S.; Leal-Junior, E.C.P. Multi-Wavelength photobiomodulation therapy combined with static magnetic field on long-term pulmonary complication after COVID-19: a case report. *Life* 2021; 11(11):1124. <https://doi.org/10.3390/life1111124>

*Информация об авторах:*

**Наталья Сергеевна Юбицкая**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-9225-0837>; e-mail: natalia.yb@mail.ru

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

**Наталья Дмитриевна Рожкова**, аспирант, врач-физиотерапевт, младший научный сотрудник, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0003-2415-3741>; e-mail: m.d.RozhkovaND@gmail.com

*Author information:*

**Natalia S. Yubitskaya**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-9225-0837>; e-mail: natalia.yb@mail.ru

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

**Natalya D. Rozhkova**, Postgraduate Student, physiotherapist, Junior Staff Scientist, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0003-2415-3741>; e-mail: m.d.RozhkovaND@gmail.com

*Поступила 06.06.2024*

*Принята к печати 15.07.2024*

*Received June 06, 2024*

*Accepted July 15, 2024*



**КОЗЛОВ**

**ВЛАДИМИР**

**КИРИЛЛОВИЧ**

**(к 85-летию со дня  
рождения)**

**10 октября 2024 г. исполнилось 85 лет Владимиру Кирилловичу Козлову, члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, главному научному сотруднику Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства.**

Владимир Кириллович Козлов родился в 1939 г. в городе Уссурийске Приморского края. Трудовую деятельность начал врачом-педиатром в Читинской области, куда был направлен по распределению. После возвращения в Хабаровск работал в больнице им. Истомина вначале врачом кабинета функциональной диагностики, затем – заведующим приемным отделением. В 1969 г. был избран ассистентом на кафедру госпитальной педиатрии Хабаровского государственного медицинского института. С 1981 г. стал заведовать кафедрой детских болезней, сменив на этой должности своего учителя – профессора Г.С. Постола. В 1989 г. Владимир Кириллович возглавил Институт охраны материнства и детства СО РАМН (после реорганизации – Хабаровский филиал ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД), с 2015 г. – научный руководитель Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, в настоящее время – главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования

бронхолегочной и перинатальной патологии.

Становление института неразрывно связано с деятельностью В.К. Козлова как организатора и руководителя. По его началом НИИ ОМиД превратился в ведущее научно-медицинское учреждение в регионе, занимающееся комплексной оценкой здоровья детей и подростков на Дальнем Востоке.

Основные направления научной деятельности профессора В.К. Козлова – изучение распространенности акушерской, гинекологической и детской патологии в Дальневосточном регионе; разработка научных основ организации специализированной медицинской помощи беременным женщинам и детям и методов профилактики, диагностики и лечения. Под руководством профессора В.К. Козлова изучены закономерности влияния экологических факторов Дальневосточного региона на развитие, клиническое течение острых и хронических пневмоний у детей; проведено научное обоснование мер по профилактике и лечению бронхолегочной патологии, внедрение которых в практику здравоохранения позволило существенно снизить младенческую смертность и заболеваемость. Им сформулирована концепция донозологических отклонений в состоянии здоровья женщин и детей коренного и пришлого населения в экологических условиях Приамурья, разработаны и внедрены нормативные величины физического и полового развития подростков коренного и пришлого населения региона, пара-

метры иммунной и эндокринной систем, что способствует своевременной диагностике и профилактике различных патологических состояний у детей. Работы, проводимые под руководством Владимира Кирилловича, позволили оценить роль репродуктивно значимых инфекций в формировании фетоинфантильных потерь, апробировать и предложить родовспомогательным учреждениям новые методы дородовой и ранней диагностики внутриутробных инфекций.

По итогам многолетних научных исследований профессором В.К. Козловым опубликовано более 700 печатных работ, из них 17 монографий. Он является автором и соавтором 9 патентов на изобретение. Владимир Кириллович – основатель научной школы «Комплексная оценка состояния здоровья беременных женщин, детей и подростков с экологических и дононозологических позиций». Под его руководством выполнено 35 кандидатских и 13 докторских диссертаций.

Достижения Владимира Кирилловича отмечены высокими государственными и ведомственными наградами: ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», он избран членом-корреспондентом РАН и почетным профессором Дальневосточного государственного медицинского университета. За вклад в развитие медицинской науки и охрану здоровья населения В.К. Козлов награжден Почетными грамотами СО РАМН, Памятной медалью СО РАМН, медалью «Ветеран труда», Почетными грамотами Губернатора Хабаровского края, Благодарственными письмами Полномочного представителя Президента Российской Федерации в ДФО, Мини-

стерства здравоохранения Хабаровского края. За заслуги в сфере содействии молодым специалистам в овладении ими профессиональных знаний и навыков в 2023 году Министерством науки и высшего образования Российской Федерации награжден нагрудным знаком «Почетный наставник». В 2024 году большой вклад Владимира Кирилловича в развитие отечественной науки, подготовку научных кадров, многолетнюю плодотворную научно-исследовательскую и организационную деятельность был отмечен медалью «300 лет Российской академии наук».

Владимир Кириллович не только сам развивает педиатрическую науку, но и является родоначальником врачебной династии. Два сына, Алексей и Максим, пошли по стопам отца и тоже стали врачами. Продолжают династию и внуки юбиляра. В медицинской династии Козловых – 9 медицинских работников. Владимир Кириллович пользуется большим авторитетом и уважением среди сотрудников коллектива, где ценят его отличительные черты: доброжелательность, вежливость, отзывчивость.

Коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, коллеги и друзья сердечно поздравляют Владимира Кирилловича с юбилеем, и желают ему здоровья, благополучия и дальнейших успехов в научной деятельности.

*Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.*

Подписано к печати 10.12.2024. Дата выхода из печати 20.12.2024. Дата выхода в свет: 20.12.2024. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 19,6. 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.б.н. И.В.Довжикова.  
Свободная цена.