

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

# **БЮЛЛЕТЕНЬ**

## **ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ**

*Выпуск 97*

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

И.А.Андриевская, 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 2025

## Редакционный совет

- С.Н.Авдеев, академик РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
З.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)  
М.Ю.Каменева, д-р мед. наук (г. Санкт-Петербург)  
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. Пушино)  
В.И.Павленко, д-р мед. наук, доц. (г. Благовещенск)  
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)  
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)  
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)  
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://cpd.elpub.ru/jour>

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

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

### Основан в 1998 году

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации:

серия ПИ № ФС77-76667 от 26 августа 2019 г.)

Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.

**FEDERAL STATE BUDGETARY  
SCIENTIFIC INSTITUTION  
FAR EASTERN SCIENTIFIC CENTER OF  
PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY  
OF RESPIRATION**

# BULLETIN

## **PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION**

*Issue 97*

**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

Blagoveshchensk 2025

## 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.Antonyuk, 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*)
- M.Yu.Kameneva, MD, PhD, DSc (*St.Petersburg, 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*)
- V.I.Pavlenko, MD, PhD, DSc, Docent (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
- S.K.Soodaeva, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
- T.M.Sooronbaev, MD, PhD, DSc, Professor (*Bishkek, Kyrgyzstan*)
- S.V.Suprun, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
- V.I.Trofimov, MD, PhD, DSc, Professor (*St.Petersburg, Russian Federation*)
- 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

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Д.Е.Наумов, О.О.Котова, Д.А.Гассан, И.Ю.Сугайло. Анализ ранних молекулярных изменений, ассоциированных с ХОБЛ, путем транскриптомного профилирования клеток A549 в эксперименте *in vitro*..... 8
- Е.В.Кондратьева. Митохондриальный мембранный потенциал CD4<sup>+</sup> клеток у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха..... 25
- Д.Е.Наумов, А.В.Конов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, А.В.Ильин, Е.Г.Шелудько, И.Ю.Сугайло, Ю.М. Перельман. Назальная экспрессия рецепторов горького вкуса TAS2R у больных бронхиальной астмой: взаимосвязь с контролем заболевания, воспалением и бронхиальной обструкцией..... 33
- А.В.Юренко, М.В.Антонюк, Е.Е.Минеева. К вопросу диагностики нарушения функции малых дыхательных путей при легкой бронхиальной астме..... 45
- Л.В.Бутакова, Е.Ю.Сапега, О.Е.Троценко. Энтеровирусы – возбудители герпангины у населения Дальнего Востока России..... 57
- А.С.Манукян, А.Г.Приходько. Клинико-функциональные особенности течения постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей..... 69
- П.Е.Бородин. Продукты окислительного стресса в крови больных с заболеваниями нервной системы, перенесших коронавирусную инфекцию..... 82

## CONTENTS

### ORIGINAL RESEARCH

- D.E.Naumov, O.O.Kotova, D.A.Gassan, I.Yu.Sugaylo. Analysis of early molecular changes associated with COPD via transcriptomic profiling of A549 cells in an *in vitro* experiment
- E.V.Kondratyeva. Mitochondrial membrane potential of CD4<sup>+</sup> cells in patients with mild bronchial asthma exposed to atmospheric particulate matter
- D.E.Naumov, A.V.Konev, D.A.Gassan, O.O.Kotova, A.V.Ilyin, E.G.Sheludko, I.Yu.Sugaylo, J.M.Perlman. Nasal expression of bitter taste receptors TAS2R in asthma: associations with the disease control, inflammation and bronchial obstruction
- A.V.Yurenko, M.V.Antonyuk, E.E.Mineeva. On the diagnosis of small-airway dysfunction in mild asthma
- L.V.Butakova, E.Yu.Sapega, O.E.Trotsenko. Enteroviruses as causative agents of herpangina in the population of the Russian Far East
- A.S.Manukyan, A.G.Prikhodko. Clinical and functional features of post-infectious airway reactivity formation in children
- P.E.Borodin. Products of oxidative stress in the blood of patients with nervous-system diseases after coronavirus infection

- В.А.Белоглазов, Д.В.Шадуро, И.А.Яцков, Н.А.Шадчнева, Е.Д.Кумельский, Т.С.Абибулаев.* Применение сухих углекислых ванн и магнитотерапии в лечении пациентов в постковидном периоде..... 91
- V.A.Beloglazov, D.V.Shaduro, I.A.Yatskov, N.A.Shadchneva, E.D.Kumelsky, T.S.Abibulaev.* Application of dry carbon dioxide baths and magnetotherapy in the treatment of patients during the post COVID period
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.Н.Дорофиевко, И.В.Довжикова.* Прогностическая значимость интерлейкина 6, гипоксией индуцируемого фактора 1 и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 и анемией..... 102
- N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, N.N.Dorofienko, I.V.Dovzhikova.* Prognostic significance of interleukin-6, hypoxia-inducible factor-1 and ferritin in the development of placental insufficiency in pregnant women with COVID-19 and anaemia
- Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Т.Е.Тальченкова.* Состояние сердечно-сосудистой системы при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции в период беременности..... 111
- VL.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, T.E.Talchenkova.* Cardiovascular status in newborns with cerebral ischaemia born to mothers who experienced a mild asthma exacerbation associated with cytomegalovirus reactivation during pregnancy
- К.В.Кузьмин, Е.С.Набойченко, Л.Е.Петрова, А.Р.Хасанова.* Волонтер паллиативной медицинской помощи: социальный портрет по результатам опроса студентов в Свердловской области..... 118
- K.V.Kuzmin, E.S.Naboychenko, L.E.Petrova, A.R.Khasanova.* Palliative-care volunteers: a social portrait from a student survey in the Sverdlovsk region

#### **НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ**

- С.В.Пичугина, Г.П.Евсеева, Е.В.Книжникова, В.В.Полубарцева, С.Г.Гандуров, С.В.Супрун, О.А.Лебедько.* Маска многих болезней: клинический случай диагностики первичной цилиарной дискинезии..... 129

#### **ОБЗОРЫ**

- А.В.Конев.* Рецепторы горького вкуса TAS2R как перспективные мишени в персонализированной терапии бронхиальной астмы..... 137

#### **SELECTED REPORTS**

- S.V.Pichugina, G.P.Evseeva, E.V.Knizhnikova, Polubartseva, S.G.Gandurov, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko.* A mask of many diseases: a clinical case of diagnostics of primary ciliary dyskinesia

#### **REVIEWS**

- A.V.Konev.* Bitter taste receptors TAS2R as promising targets in personalised therapy of asthma

*Т.С. Чурикова.* Плацента при хронической герпесвирусной инфекции: морфологические изменения и перинатальные последствия..... 152

*T.S.Churikova.* Placenta in chronic herpesvirus infection: morphological changes and perinatal outcomes

*А.О.Голубева, А.П.Бондаренко, О.Е.Троценко, О.Н.Огиенко.* Роль бактерий *Acinetobacter Baumannii* в инфекционной патологии (обзор литературы)..... 160

*A.O.Golubeva, A.P.Bondarenko, O.E.Trotsenko, O.N.Ogienko.* The role of *Acinetobacter Baumannii* in infectious pathology (literature review)

#### **ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ**

#### **ANNIVERSARIES**

Леонид Григорьевич Манаков. К 75-летию со дня рождения..... 178

Leonid G. Manakov. To the 75<sup>th</sup> birthday

УДК 577.21:576.385(616.24-008.811.6:613.84)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-8-24

## АНАЛИЗ РАННИХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХОБЛ, ПУТЕМ ТРАНСКРИПТОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ КЛЕТОК A549 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

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

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) – распространенное заболевание с высокой социальной значимостью, в патогенезе которого существенную роль может играть реакция альвеолярного эпителия на сигаретный дым. **Цель.** Комплексная характеристика транскриптомных изменений в клетках A549, возникающих в ответ на действие экстракта сигаретного дыма (ЭСД), включая анализ дифференциальной экспрессии генов и ключевых сигнальных путей, с оценкой их потенциальной роли в развитии патологического процесса при ХОБЛ. **Материалы и методы.** Клетки A549 выращивали в среде DMEM до 80% конfluence, а затем инкубировали с 5% ЭСД или в контрольных условиях в течение 24 часов (n = 3 на каждое условие). Выделенную тотальную РНК подвергали обогащению для получения мРНК. Секвенирование выполняли на секвенаторе MGISEQ-200 в режиме SE50. Обработка данных включала картирование прочтений (Salmon), анализ дифференциальной экспрессии (DESeq2) и функционального обогащения генов (Cytoscape). **Результаты.** Действие ЭСД сопровождалось признаками дезорганизации актинового цитоскелета (ингибирование Rho ГТФаз, даунрегуляция *ACTB*) и стресса эндоплазматического ретикулума с парадоксальной активацией mTORC1 сигналинга на фоне подавления транскрипции, пролиферации и апоптоза, что в совокупности может быть охарактеризовано как метаболически активный клеточный стазис. Одновременно с этим отмечалось усиление протеасомной деградации и антигенной презентации собственных, вероятно, дефектных белков с целью стимуляции иммунологического надзора. В то время как провоспалительный сигналинг, в целом, был ослаблен, увеличивалась экспрессия *IL1A*, *SPP1* и *CSF3*, что может способствовать привлечению и активации нейтрофилов, макрофагов и моноцитов *in vivo*. Предполагаемые нарушения эффероцитоза (за счет апрегуляции *ANXA5*) и индукции апоптоза цитотоксическими Т-клетками (вследствие нарушения эндоцитоза гранзимов и ингибирования каспаз) могут приводить к формированию хронического воспаления с аутоиммунным компонентом. **Заключение.** Активация mTORC1 сигналинга и презентации аутоантигенов на фоне стресса эндоплазматического ретикулума, а также потенциальное снижение способности цитотоксических Т-клеток вызывать апоптоз, может являться ключевыми механизмами патогенеза ХОБЛ, опосредующими повреждение альвеолярного эпителия под действием сигаретного дыма.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, секвенирование РНК, NGS, эпителий, A549, экстракт сигаретного дыма, экспрессия генов.

## ANALYSIS OF EARLY MOLECULAR CHANGES ASSOCIATED WITH COPD VIA TRANSCRIPTOMIC PROFILING OF A549 CELLS IN AN *IN VITRO* EXPERIMENT

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

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 common condition of high social

### 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., Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю. Анализ ранних молекулярных изменений, ассоциированных с ХОБЛ, путем транскриптомного профилирования клеток A549 в эксперименте *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.8–24. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-8-24

### For citation:

Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu. Analysis of early molecular changes associated with COPD via transcriptomic profiling of A549 cells in an *in vitro* experiment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):8–24 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-8-24

importance, in which the response of alveolar epithelium to cigarette smoke may play a critical role in disease pathogenesis. **Aim.** To comprehensively characterize transcriptomic alterations in A549 cells in response to cigarette smoke extract (CSE), including differential gene expression and key signaling pathways, and to evaluate their potential contribution to pathological processes associated with COPD. **Materials and methods.** A549 cells were cultured in DMEM until reaching 80% confluency, then incubated with 5% CSE or maintained under control conditions for 24 hours ( $n = 3$  per group). Total RNA was extracted and enriched for mRNA. Sequencing was performed on the MGISEQ-200 platform in SE50 mode. Data analysis included read mapping (*Salmon*), differential gene expression analysis (*DESeq2*), and functional enrichment (*Cytoscape*). **Results.** CSE exposure was associated with signs of actin cytoskeleton disorganization (Rho GTPase inhibition, *ACTB* downregulation) and endoplasmic reticulum stress, along with paradoxical activation of mTORC1 signaling amid suppression of transcription, proliferation, and apoptosis – a combination that may represent a state of metabolically active cellular stasis. Concomitantly, proteasomal degradation and antigen presentation of likely defective self-proteins were enhanced, possibly promoting immune surveillance. While proinflammatory signaling was generally attenuated, increased expression of *IL1A*, *SPP1* and *CSF3* may facilitate recruitment and activation of neutrophils, macrophages, and monocytes. Impaired efferocytosis (via upregulation of *ANXA5*) and defective apoptosis induction by cytotoxic T cells (due to disrupted granzyme endocytosis and inhibition of caspases) may lead to persistent inflammation with an autoimmune component. **Conclusion.** Activation of mTORC1 signaling and autoantigen presentation under endoplasmic reticulum stress, as well as a potential reduction in the ability of cytotoxic T cells to induce apoptosis, may represent key pathogenic mechanisms of COPD, mediating alveolar epithelial injury induced by cigarette smoke.

*Key words:* COPD, RNA-seq, NGS, epithelium, A549 cells, cigarette smoke extract, gene expression.

Несмотря на прогресс в понимании молекулярных механизмов и успехи в диагностике и лечении, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) продолжает занимать ведущие позиции по показателям распространенности (среди хронических респираторных заболеваний) и смертности (среди всех причин). Абсолютные показатели свидетельствуют, что за прошедшие три десятилетия (с 1990 по 2021 гг.) бремя заболевания заметно возросло: распространенность увеличилась со 100,54 млн до 213,36 млн, смертность – с 2,5 млн до 3,72 млн случаев в год, показатель лет жизни скорректированных по нетрудоспособности (DALY) – с 56,86 млн до 79,78 млн [1].

На сегодняшний день хорошо известна центральная роль сигаретного дыма и пылевых частиц в инициации и поддержании патологических процессов, лежащих в основе формирования ХОБЛ. Попадая в дыхательные пути, они в первую очередь вступают в контакт с эпителиальными клетками бронхов и альвеол, а также клетками иммунной системы – макрофагами и дендритными клетками. Клеткам альвеолярного эпителия II типа (AT2), также называемым альвеолоцитами или пневмоцитами, отводится особая роль в патогенезе ХОБЛ. Они составляют большую часть эпителия альвеол и выполняют ряд важных функций: вырабатывают сурфактант, снижающий поверхностное натяжение и предотвращающий коллапс альвеол при выдохе, обеспечивают неспецифическую иммунную защиту, а также восстановление повреждений, демонстрируя высокий пролиферативный потенциал и являясь предшественниками альвеолоцитов I типа, покрывающих большую часть площади альвеол [2]. Установлено, что при ХОБЛ отмечается снижение способности AT2 клеток к пролиферации, что вносит вклад в нарушение процессов регенерации и приводит к развитию эмфиземы [3]. Также показано, что ХОБЛ может сопровождаться нарушением дифференцировки

альвеолоцитов I типа, возникающим вследствие воздействия на клетки пылевых частиц PM2.5 [4]. Кроме того, проведенный метаанализ результатов секвенирования единичных клеток больных ХОБЛ позволил установить, что наибольший вклад в наследуемость заболевания (по данным полногеномных ассоциативных исследований) вносят гены, специфично экспрессируемые моноцитами, тучными клетками и AT2 клетками [5]. Необходимо отметить, что первичные AT2 сложны для выделения и культивирования, по данной причине в экспериментах *in vitro* в качестве аналога часто используется опухолевая линия клеток A549 [6].

Принимая во внимание немногочисленность работ, изучавших транскриптомные изменения в AT2 клетках для уточнения их роли в патогенезе ХОБЛ, целью настоящего исследования была комплексная характеристика транскриптомных изменений в клетках A549, возникающих в ответ на действие экстракта сигаретного дыма (ЭСД), включая анализ дифференциальной экспрессии генов и ключевых сигнальных путей, с оценкой их потенциальной роли в развитии патологического процесса при данном заболевании.

#### Материалы и методы исследования

Клетки A549 (ООО «Биолот», Россия) выращивали в 12-луночном планшете в среде DMEM (Biowest, Франция) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ООО «Биолот», Россия), 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина до достижения конfluence 80%. После этого в три лунки с клетками добавляли 5% ЭСД и выдерживали в течение суток. Дополнительные три лунки оставались интактными и служили в качестве контрольных. После окончания инкубации клетки открепляли 0,5% раствором коллагеназы (ООО «Биолот», Россия), отмывали, растворяли в RTL-буфере (Magen, КНР) и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

ЭСД получали по следующей методике. Дым двух сигарет марки «Winston Blue» с фильтром (содержание смолы – 6 мг, никотина – 0,5 мг, монооксида углерода – 6 мг), аспирируемый с помощью шприцевого насоса со скоростью 8 л/час, пропускали через 20 мл среды DMEM, нагретой до температуры 37°C. Величину pH полученного ЭСД доводили до нейтрального значения, после чего стерилизовали фильтрованием через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,2 мкм, замораживали при -80°C и хранили в течение 1 недели до проведения эксперимента. Концентрацию исходного ЭСД принимали за 100%.

Тотальную РНК выделяли коммерческими наборами HiPure Total RNA Kit (Magen, КНР) согласно протоколу производителя. Концентрации РНК и ДНК определяли на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Качество полученной РНК оценивали с помощью микрочипового электрофореза на системе MCE-202 MultiNA (Shimadzu, Япония). Процедуру обогащения мРНК проводили наборами VANTs mRNA Capture Beads (Vazyme, КНР), для подготовки библиотек использовали наборы MGIEasy RNA Library Prep Set (MGI Tech, КНР). Секвенирование мРНК выполняли на полногеномном секвенаторе MGISEQ-200/DNBSEQ-G50 (MGI Tech, КНР) в режиме SE50.

В результате секвенирования 6 образцов было получено 168,7 млн прочтений (Q30 – 85%). Анализ качества полученных прочтений проводили в программном обеспечении FastQC v0.12.1. Картирование прочтений на референсный транскриптом T2T-CHM13v2.0 и подсчет числа транскриптов выполняли с помощью программного обеспечения Salmon v1.10.1. Последующую обработку данных проводили в среде R (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) с ис-

пользованием пакетов: tximport v1.28.0 – для сортировки импортируемых транскриптов по генам, DESeq2 v1.40.2 – для анализа дифференциальной экспрессии генов, ggplot2 v3.4.2 и EnhancedVolcano v1.18.0 – для генерации диаграмм. Дифференциально экспрессированными считали гены, уровень значимости различий для которых после коррекции на множественные сравнения (FDR) составлял <0,05. Кратность изменений экспрессии выражали в виде двоичного логарифма соответствующего значения (Log2 fold change, Log2FC). С целью функциональной интерпретации данных при помощи программного пакета ClueGO v2.5.10 для платформы Cytoscape v3.10.3 проводили анализ обогащения генов с повышенной (апрегулированных) и пониженной (даунрегулированных) экспрессией по категориям баз данных Gene Ontology (GO), Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) и Reactome. В качестве FDR-скорректированного порогового уровня значимости (p), свидетельствующего о достоверном обогащении категории генной онтологии, принимали значение 0,05. Узловые (hub) гены, играющие ключевую роль, выявляли с помощью программного пакета cytoHubba v0.1 для платформы Cytoscape, предварительно построив сеть генных взаимодействий с помощью базы данных STRING (string-db.org).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ главных компонент позволил выявить, что один из образцов, подвергнутых действию ЭСД, сильно отличался от двух других по общему профилю экспрессии генов (рис. 1а). По данной причине было принято решение исключить его из дальнейшего анализа. После этого, образцы распределились следующим образом (рис. 1б).

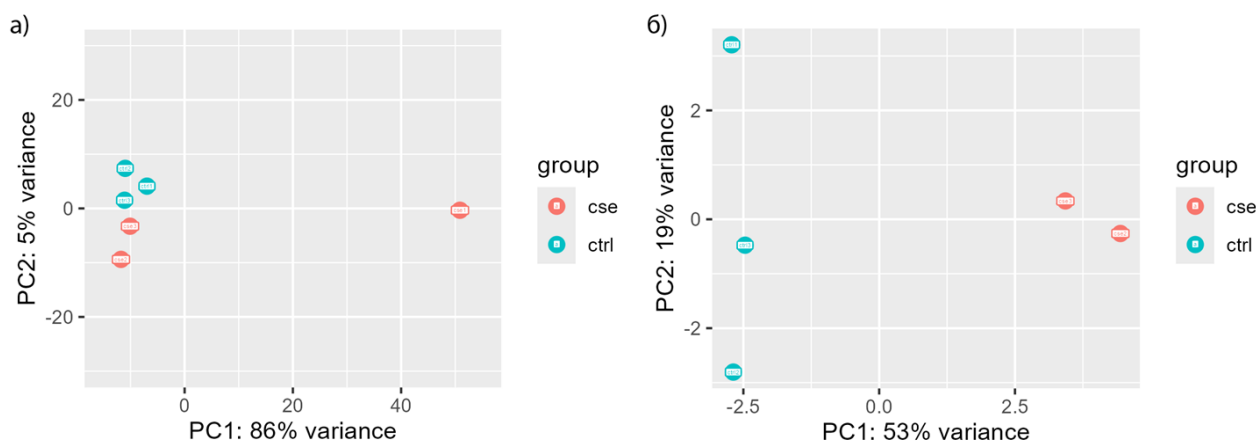


Рис. 1. Анализ главных компонент: распределение контрольных образцов (ctrl) и клеток, экспонированных с ЭСД (cse), в координатах двух главных компонент PC1 и PC2; а) – анализ всех образцов, б) – анализ после исключения выброса.

В результате анализа транскриптомных изменений, происходящих в клетках в ответ на действие ЭСД, было выявлено 548 дифференциально экспрессирован-

ных генов, из них 168 находились в состоянии апрегуляции и 380 – в состоянии даунрегуляции (рис. 2). При этом амплитуда изменений экспрессии была незначи-

тельной: лишь 11 генов демонстрировали снижение экспрессии в 2 и более раз, экспрессия прочих изменя-

лась в меньшей степени.

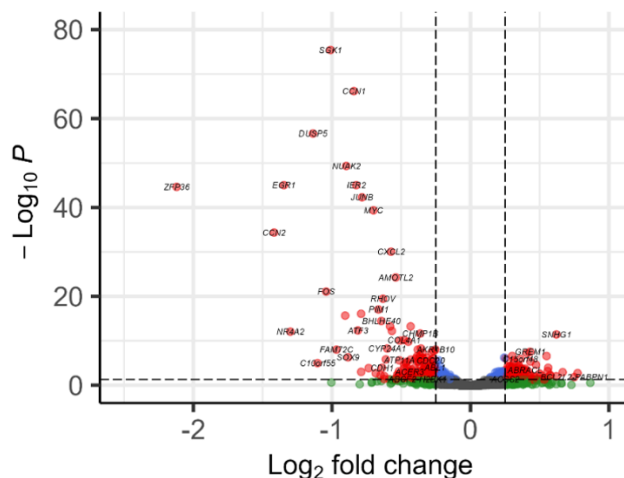


Рис. 2. Визуализация дифференциально экспрессированных генов в клетках A549 на фоне ЭСД на диаграмме Volcano plot.

Ориентируясь на перечень из десяти наиболее значимо апрегулированных генов (табл. 1), можно сделать вывод, что ЭСД вызывал компенсаторную активацию молекулярных механизмов, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков (*CYP1B1*), защиту от окислительного повреждения (*SQOR*) и воспаления (*TSC22D3*). Кроме того, в клетках происходила перестройка посттранскрипционной регуляции (*R3HCC1L*), утилизация поврежденных белков (*UBC*), активация энергетического метаболизма (*COXFA4L3*) и везику-

лярного транспорта (*SEC22B*), адаптивная попытка ограничить биосинтез холестерина (*INSIG1*). Обнаруженное увеличение экспрессии *SNHG1* может быть специфическим признаком клеток A549, учитывая их опухолевую природу, и направлено на повышение выживаемости. Вместе с тем, ингибирование BMP (bone morphogenetic proteins)-сигналинга на фоне апрегуляции *GREM1* также может служить компенсаторным фактором, поддерживающим пролиферацию и дифференцировку AT2 клеток [7].

Таблица 1

Гены, экспрессия которых наиболее значимо увеличивается в ответ на экспозицию с ЭСД

Ген	Log2FC	FDR-p	Краткая функциональная характеристика
<i>SNHG1</i>	0,62	$3,77 \times 10^{-12}$	длинная некодирующая РНК, способствует опухолевой прогрессии
<i>GREM1</i>	0,43	$3,02 \times 10^{-8}$	белок гремлин 1, ингибитор BMP-сигналинга, может способствовать фиброзу
<i>CYP1B1</i>	0,40	$6,22 \times 10^{-8}$	фермент семейства цитохромов P450, обеспечивает метаболизм ксенобиотиков
<i>SQOR</i>	0,30	$2,62 \times 10^{-7}$	сульфид:хинон оксидоредуктаза – митохондриальный фермент принимающий участие в метаболизме сероводорода
<i>R3HCC1L</i>	0,55	$2,74 \times 10^{-7}$	РНК-связывающий белок, содержащий R3H домен и мотив «скрученная спираль» – функция слабо изучена
<i>UBC</i>	0,24	$6,20 \times 10^{-7}$	убиквитин С, связывается с белками, приводя к их деградации
<i>INSIG1</i>	0,25	$8,96 \times 10^{-7}$	инсулин индуцируемый ген 1, эндоплазматический белок, опосредованно тормозит биосинтез холестерина
<i>COXFA4L3</i>	0,35	$1,26 \times 10^{-6}$	вспомогательный белок комплекса IV дыхательной цепи митохондрий
<i>SEC22B</i>	0,31	$3,09 \times 10^{-6}$	белок везикулярного транспорта
<i>TSC22D3</i>	0,43	$4,87 \times 10^{-6}$	белок с сильными противовоспалительными свойствами, индуцируемый глюкокортикоидами и интерлейкином (IL)-10

В свою очередь, даунрегулируемые гены (табл. 2) свидетельствовали о серьезном нарушении процессов репарации, связанных с пролиферацией и дифференцировкой клеток альвеолярного эпителия (*HES1*, *SGK1*, *CCN1*, *NUAK2*, *EGR1*, *IER2*). Дополнительно, отмеча-

лась дизрегуляция воспалительного ответа, заключающаяся, с одной стороны, в его ингибировании (*NR4A1*), но с другой стороны – потенциально сопровождаемая активацией MAP-киназ (*DUSP1*, *DUSP5*) и увеличением продукции цитокинов (*ZFP36*).

Таблица 2

Гены, экспрессия которых наиболее значимо снижается в ответ на экспозицию с ЭСД

Ген	Log2FC	FDR-p	Краткая функциональная характеристика
<i>NR4A1</i>	-2,96	$1,05 \times 10^{-215}$	провоспалительный ядерный транскрипционный фактор, опосредует липополисахарид-индуцированный некроптоз в АТ2
<i>DUSP1</i>	-1,54	$4,72 \times 10^{-131}$	фосфатаза, снижает активность MAP (mitogen-activated protein)-киназ
<i>HES1</i>	-2,20	$5,78 \times 10^{-131}$	транскрипционный фактор, принимающий участие в регенерации эпителия
<i>SGK1</i>	-1,00	$3,77 \times 10^{-76}$	протеинкиназа, участвует в поддержании пролиферации и структурной целостности эпителия
<i>CCN1</i>	-0,84	$6,99 \times 10^{-67}$	секретируемый белок, стимулирующий пролиферацию, дифференцировку, образование внеклеточного матрикса
<i>DUSP5</i>	-1,13	$2,35 \times 10^{-57}$	фосфатаза, снижает активность MAP-киназ
<i>NUAK2</i>	-0,89	$4,68 \times 10^{-50}$	протеинкиназа, участвует в поддержании пролиферации и структурной целостности эпителия
<i>EGR1</i>	-1,34	$9,68 \times 10^{-46}$	транскрипционный фактор, регулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток
<i>IER2</i>	-0,82	$9,68 \times 10^{-46}$	транскрипционный фактор, активирует деление и подвижность клеток
<i>ZFP36</i>	-2,12	$2,36 \times 10^{-45}$	тристетрапролин, подавляет экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов

С целью комплексного осмысления происходящих биологических процессов был проведен анализ обогащения категорий GO ап- и даунрегулируемыми генами. Дополнительно, для снижения размерности данных, была использована кластеризация схожих по смыслу категорий, реализованная в программном обеспечении clueGO. Кроме этого, полученные ключевые категории GO были вручную сгруппированы на основании их функциональной взаимосвязи и общего биологического контекста (табл. 3). В результате было установлено, что действие ЭСД на эпителий, прежде всего, приводит к выраженным нарушениям пролиферации и дифференцировки клеток, нарушению их пространственной организации, миграции, и способности адекватно реагировать на стрессовые условия. Тем не менее, апоптоз, по-видимому, также ингибировался, что могло свидетельствовать о развитии клеточного стазиса. Кроме того, отмечались признаки стресса эндоплазматического ретикула (ЭПР), при этом белки, имеющие различные дефекты (нарушение фолдинга, модификации компонентами ЭСД, активными формами кислорода и азота) локализуются преимущественно в ЭПР, но не в ядре или на периферии клетки. Интересно что, несмотря на подавление транскрипции, трансляция оставалась парадоксально активированной,

что можно расценивать как предпосылку для хронизации ЭПР-стресса. На этом фоне возрастает интенсивность продукции АТФ и липидов, что, вероятно, обусловлено повышенной потребностью в энергии для синтеза и рефолдинга белков, попыткой восстановить образующиеся дефекты клеточных мембран и увеличить объем ЭПР для посттрансляционной обработки белков. Наконец, неправильная сборка и аномальные модификации белков, а также компоненты ЭСД во внеклеточной среде, вероятно, активируют процессинг и презентацию антигенов, что преследует цель усилить иммунный надзор и активизировать нейтрализацию цитотоксическими Т-клетками потенциально нежизнеспособных эпителиальных клеток, которые не могут самостоятельно запустить апоптоз. Однако подавление генов, вовлеченных в апоптоз, и нарушение организации актинового цитоскелета увеличивает вероятность того, что в результате атаки цитотоксических клеток будет возникать некротическое повреждение с выбросом молекул DAMP (damage-associated molecular patterns – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением), провоцирующих выраженный воспалительный ответ, в том числе АТФ и IL-1α, продукция которых повышена под действием ЭСД [8].

Таблица 3

**Категории GO, обогащенные ап- или даунрегулируемыми генами, сгруппированные по ключевым биологическим эффектам**

Группа	Категории, обогащенные апрегулируемыми генами
Синтез белков	Цитоплазматическая трансляция ( $p = 3,81 \times 10^{-4}$ ), гомотетрамеризация белков ( $p = 2,14 \times 10^{-2}$ ), поддержание локализации белка в клетке ( $p = 1,83 \times 10^{-2}$ ), локализация белка в ЭПР ( $p = 3,76 \times 10^{-3}$ ), отрицательная регуляция протеолиза ( $p = 2,97 \times 10^{-3}$ )
Активация липидного и энергетического обмена	$\beta$ -окисление жирных кислот ( $p = 8,87 \times 10^{-3}$ ), регуляция биосинтеза жирных кислот ( $p = 1,41 \times 10^{-2}$ ), биосинтез холестерина ( $p = 2,05 \times 10^{-2}$ ), катаболизм гексоз ( $p = 1,83 \times 10^{-2}$ ), положительная регуляция локализации липидов ( $p = 7,41 \times 10^{-3}$ )
Процессинг и презентация антигенов	Активность связанных с АТФазой трансмембранных переносчиков одновалентных катионов ( $p = 1,65 \times 10^{-2}$ ), нуклеация актина, опосредованная комплексом Arp2/3 ( $p = 4,47 \times 10^{-3}$ ), процессинг и презентация экзогенных антигенов ( $p = 4,42 \times 10^{-3}$ )
Категории без смысловой группировки	Организация коллагеновых фибрилл ( $p = 1,89 \times 10^{-2}$ ), агрегация тромбоцитов ( $p = 3,81 \times 10^{-3}$ ), биосинтез оксида азота ( $p = 8,88 \times 10^{-3}$ )
Группа	Категории, обогащенные даунрегулируемыми генами
Нарушение пролиферации и дифференцировки	Ответ на эпидермальный фактор роста ( $p = 2,95 \times 10^{-4}$ ), развитие почек ( $p = 8,30 \times 10^{-4}$ ), развитие кожи ( $p = 5,40 \times 10^{-4}$ ), дифференцировка миобластов ( $p = 3,66 \times 10^{-4}$ ), регуляция пролиферации клеток ( $p = 2,21 \times 10^{-9}$ ), регуляция дифференцировки остеобластов ( $p = 3,96 \times 10^{-4}$ ), регуляция пролиферации фибробластов ( $p = 1,45 \times 10^{-4}$ ), пролиферация мышечных клеток ( $p = 1,11 \times 10^{-5}$ ), регуляция роста на этапах онтогенеза ( $p = 2,10 \times 10^{-4}$ ), формирование тканей ( $p = 2,48 \times 10^{-10}$ ), морфогенез органов у животных ( $p = 1,04 \times 10^{-5}$ ), эмбриональное развитие плаценты ( $p = 4,60 \times 10^{-5}$ ), формирование мышечных структур ( $p = 1,39 \times 10^{-8}$ ), ответ на фактор роста ( $p = 5,99 \times 10^{-9}$ ), регуляция процессов развития ( $p = 1,45 \times 10^{-11}$ ), реакция на повреждение ( $p = 3,31 \times 10^{-6}$ )
Нарушение транскрипции	Активность коактиваторов транскрипции ( $p = 1,45 \times 10^{-6}$ ), активность корепрессоров транскрипции ( $p = 3,89 \times 10^{-4}$ ), регуляция транскрипции РНК полимеразой I ( $p = 2,20 \times 10^{-4}$ ), регуляция метаболизма микроРНК ( $p = 4,52 \times 10^{-7}$ ), организация хроматина ( $p = 2,79 \times 10^{-7}$ ), положительная регуляция транскрипции РНК полимеразой ( $p = 1,27 \times 10^{-8}$ ), положительная регуляция метаболизма РНК ( $p = 8,07 \times 10^{-12}$ )
Трансляция дефектных белков	Локализация белков на периферии клетки ( $p = 7,93 \times 10^{-4}$ ), положительная регуляция катаболических процессов ( $p = 1,97 \times 10^{-4}$ ), фосфорилирование ( $p = 4,45 \times 10^{-5}$ ), положительная регуляция ядерной локализации белка ( $p = 3,65 \times 10^{-5}$ ), отрицательная регуляция биосинтеза макромолекул ( $p = 4,21 \times 10^{-11}$ )
Нарушение пространственной самоорганизации	Формирование полярности клеток ( $p = 2,10 \times 10^{-4}$ ), организация актинового цитоскелета ( $p = 7,09 \times 10^{-5}$ ), амёбоподобное передвижение клеток ( $p = 7,51 \times 10^{-4}$ ), регуляция клеточной адгезии ( $p = 3,50 \times 10^{-9}$ ), организация внеклеточного матрикса ( $p = 8,72 \times 10^{-4}$ )
Нарушение адаптивного ответа на стрессовые условия	Реакция на голодание ( $p = 6,21 \times 10^{-4}$ ), реакция на гипоксию ( $p = 3,70 \times 10^{-7}$ ), клеточный ответ на эндогенный стимул ( $p = 9,56 \times 10^{-8}$ )
Цитостазис	Программируемая клеточная гибель ( $p = 1,19 \times 10^{-10}$ ), регуляция клеточного цикла ( $p = 7,59 \times 10^{-6}$ )

Дополнительно, аналогичным образом мы провели анализ обогащения категорий Reactome и KEGG для ап- и даунрегулируемых генов (табл. 4, 5). Основные результаты повторяли особенности, обнаруженные нами в ходе анализа обогащения категорий GO, тем не менее, удалось выделить отдельные сигнальные пути, изменение активности которых объясняет наблюдаемые биологические процессы. Так, повышенная мета-

болическая активность в аспекте биосинтеза белков (включая биогенез рибосом), липидов, а также синтеза АТФ различными путями, вероятно, обусловлена сигналингом mTOR, а именно – комплексом mTORC1 [9]. Активность mTORC1, учитывая ранее отмеченное нарушение пролиферации и транскрипции, можно считать аномальной, но она согласуется с результатами некоторых работ, указывающих на стимулирующий

эффект компонентов сигаретного дыма в отношении данного сигнального пути [10], и может быть ассоциирована с клеточным старением [11]. Некоторые исследователи ранее также отмечали активацию сборки рибосом в клетках больных ХОБЛ [12], однако остается неизвестным, сопровождается ли данный феномен какими-либо прямыми патологическими эффектами или исключительным образом отражает повышенную потребность клетки в синтезе определенных белков, например, белков-шаперонов, позволяющих справляться с ЭПР-стрессом на фоне действия ЭСД. Сигналинг mTORC1, а также компоненты сигаретного дыма способны приводить к активации транскрипционных

факторов семейства PPAR, играющих важную роль в метаболизме липидов [13, 14], в том числе в липогенезе, транспорте, окислении в пероксисомах и митохондриях, превращении в ацил-КоА и во многих других процессах [15]. Как уже упоминалось, перечисленная совокупность факторов также приводит к увеличению активности митохондрий с активизацией синтеза АТФ. Примечательно, что ранее мы действительно обнаруживали повышенное содержание АТФ в мононуклеарах больных ХОБЛ [16], что дополнительно подчеркивает соответствие *in vitro* модели особенностям патологии *in vivo*, несмотря на различия в типах исследуемых клеток.

Таблица 4

**Категории Reactome и KEGG, обогащенные апрегулируемыми генами, сгруппированные по ключевым биологическим эффектам**

Группа	Категории Reactome	Категории KEGG
Активация липидного и энергетического обмена	Импорт белка в пероксисомы ( $p = 2,60 \times 10^{-2}$ ), биогенез митохондрий ( $p = 4,75 \times 10^{-3}$ ), регуляция биосинтеза холестерина с помощью SREBP (SREBF) ( $p = 1,94 \times 10^{-2}$ ), регуляция mTORC1 аминокислотами ( $p = 1,94 \times 10^{-2}$ )	Сигнальный путь PPAR ( $p = 1,06 \times 10^{-2}$ ), метаболизм пирувата ( $p = 5,50 \times 10^{-3}$ )
Синтез и утилизация белков	Формирование пула свободных 40S субъединиц рибосом ( $p = 9,08 \times 10^{-8}$ ), регуляция mTORC1 аминокислотами ( $p = 1,94 \times 10^{-2}$ )	Сборка протеасом ( $p = 1,44 \times 10^{-2}$ ), протеолиз, опосредованный убиквитином ( $p = 6,49 \times 10^{-3}$ )
Процессинг и презентация антигенов	Rho ГТФазы активируют WASPs и WAVEs ( $p = 8,54 \times 10^{-3}$ )	Процессинг и презентация антигенов ( $p = 3,78 \times 10^{-3}$ )
Дизрегуляция актиновой сети филаментов	Rho ГТФазы активируют WASPs и WAVEs ( $p = 8,54 \times 10^{-3}$ ), регуляция экспрессии SLITs и ROBOs ( $p = 3,75 \times 10^{-8}$ )	-
Категории без смысловой группировки	Экспрессия генов и белков, зависимая от JAK-STAT сигналинга под действием IL-12 ( $p = 1,25 \times 10^{-3}$ )	Коронавирусная инфекция ( $p = 3,10 \times 10^{-5}$ ), ревматоидный артрит ( $p = 1,72 \times 10^{-2}$ )

Как и в случае анализа обогащения категорий GO, были найдены признаки активной протеасомной деградации белков, вероятно, поврежденных и неправильно свернутых. По всей видимости, наблюдаемое состояние можно расценивать как ЭПР-стресс, который действительно возникает в клетках на фоне активации mTORC1 под действием ЭСД и характерен для ХОБЛ [17]. При этом адаптивная реакция на наличие дефектных белков представляется неполноценной, о чем свидетельствуют продолжающаяся активная трансляция и биогенез рибосом. Апоптоз также был ингибирован, что могло указывать на умеренный характер остро протекающего ЭПР-стресса.

Были получены подтверждения активации процессинга и презентации антигенов под действием ЭСД.

Определенную роль в данном процессе может играть нуклеация (ветвление) актина, опосредованная белковым комплексом Arp2/3 и регулируемая белками WASP и WAVE. Известно, что нуклеация актина важна для формирования различных мембранных протрузий, а также имеет важное значение для эндоцитоза и создания иммунологических синапсов [18, 19]. Имеющиеся в настоящее время данные о влиянии ЭПР-стресса на презентацию антигенов противоречивы и ограничены специализированными клетками иммунной системы [20, 21], при этом хорошо известно, что ХОБЛ характеризуется наличием аутоиммунного компонента, опосредованного, прежде всего, CD8<sup>+</sup> цитотоксическими Т-клетками, вероятно, вызывающими деструкцию альвеол с формированием эмфиземы [22].

Таблица 5

Категории Reactome и KEGG, обогащенные даунрегулируемыми генами, сгруппированные по  
ключевым биологическим эффектам

Группа	Категории Reactome	Категории KEGG
Нарушение пролиферации, дифференцировки и выживаемости	Сигнальная трансдукция ( $p = 3,66 \times 10^{-10}$ ), сигналинг цитокинов семейства IL-6 ( $p = 1,00 \times 10^{-3}$ ), цикл ГТФазы RND2 ( $p = 6,21 \times 10^{-3}$ ), развитие меланоцитов, регулируемое MITF-M ( $p = 2,61 \times 10^{-3}$ ), сигналинг IL-4 и IL-13 ( $p = 2,54 \times 10^{-3}$ ), сигналинг нерецепторных тирозинкиназ ( $p = 4,37 \times 10^{-3}$ ), заболевания, связанные с нарушением сигнальной трансдукции через рецепторы факторов роста и вторичные посредники ( $p = 8,15 \times 10^{-7}$ ), активация MAPK1/3, независимая от RAF ( $p = 8,36 \times 10^{-4}$ ), сигналинг рецепторных тирозинкиназ ( $p = 1,49 \times 10^{-10}$ ), внутриклеточный домен NOTCH1 регулирует транскрипцию ( $p = 1,61 \times 10^{-4}$ )	Сигналинг Hippo ( $p = 3,87 \times 10^{-3}$ ), сигналинг PI3K-Akt ( $p = 3,20 \times 10^{-3}$ ), сигналинг Notch ( $p = 6,80 \times 10^{-4}$ ), сигналинг TGF- $\beta$ ( $p = 1,36 \times 10^{-3}$ ), сигналинг Apelin ( $p = 2,02 \times 10^{-3}$ ), сигналинг тиреоидных гормонов ( $p = 8,16 \times 10^{-4}$ ), синтез, секреция и эффект паратиреоидного гормона ( $p = 1,83 \times 10^{-5}$ ), сигналинг JAK-STAT ( $p = 1,48 \times 10^{-4}$ ), протеогликаны, связанные с раком ( $p = 2,73 \times 10^{-4}$ )
Нарушение адгезии и структурной организации клеток	Сигнальная трансдукция ( $p = 3,66 \times 10^{-10}$ ), гемостаз ( $p = 7,98 \times 10^{-3}$ ), путь повторного использования L1 ( $p = 9,80 \times 10^{-3}$ ), взаимодействие белков семейства нефрина ( $p = 8,36 \times 10^{-4}$ ), сигналинг с участием Rho ГТФаз ( $p = 1,44 \times 10^{-4}$ ), неинтегриновое взаимодействие мембраны с внеклеточным матриксом ( $p = 1,56 \times 10^{-4}$ ), фагоцитоз, зависимый от Fc-гамма рецепторов ( $p = 8,51 \times 10^{-4}$ )	Фокальные контакты ( $p = 2,09 \times 10^{-5}$ ), адгезивные контакты ( $p = 4,54 \times 10^{-5}$ )
Нарушение транскрипции	Экспрессия генов (транскрипция) ( $p = 5,22 \times 10^{-5}$ )	Нарушение транскрипции при раке ( $p = 7,21 \times 10^{-3}$ )
Нарушение апоптоза	TP53 регулирует экспрессию генов клеточного цикла ( $p = 6,79 \times 10^{-4}$ )	Сигнальный путь p53 ( $p = 5,85 \times 10^{-4}$ ), сигнальный путь TNF ( $p = 1,97 \times 10^{-3}$ ), сигнальный путь FoxO ( $p = 5,46 \times 10^{-5}$ )
Нарушение ответа на микробные патогены	Прикрепление и проникновение в клетку респираторно-синтициального вируса ( $p = 4,76 \times 10^{-3}$ )	Бактериальная инвазия в эпителиальных клетках ( $p = 2,06 \times 10^{-3}$ ), инфекция, вызванная патогенной <i>E. coli</i> ( $p = 3,49 \times 10^{-3}$ )
Категории без смысловой группировки	Клеточный ответ на гипоксию ( $p = 6,39 \times 10^{-3}$ )	Сигналинг AGE-RAGE при осложнениях диабета ( $p = 8,23 \times 10^{-4}$ )

Тем не менее, одновременно можно было наблюдать общую стресс-индуцированную дизрегуляцию внутриклеточной сети актиновых филаментов, о чем говорит повышенная регуляция экспрессии белков SLIT и ROBO, а также ингибирование сигналинга Rho ГТФаз, которые, как известно, являются важнейшими регуляторами сборки актинового цитоскелета [23, 24]. Таким образом, на фоне действия ЭСД, по-видимому, происходят серьезные нарушения способности клеток к делению, миграции, эффективному везикулярному транспорту, взаимодействию с внеклеточным матриксом и формированию межклеточных контактов.

Наблюдаемая остановка клеточной пролиферации является следствием ингибирования множества сигнальных каскадов, регулирующих данный процесс. Среди них важнейший – каскад, опосредованный фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K) и протеинкиназой B (Akt) – PI3K/Akt. При этом ключевым нижележащим эффектором данного каскада в рассматриваемом случае, скорее всего, является гликогенсинтаза киназа 3 (GSK3), поскольку другой важный эффектор – mTORC1, остается парадоксальным образом активированным [25]. Снижение активности Akt стимулирует GSK3, которая, в свою очередь, фосфорилирует такие

белки как с-Myc, с-Jun,  $\beta$ -катенин, фактор, индуцируемый гипоксией (HIF)-1 $\alpha$ , и многие другие, приводя к их инактивации [26].

Другим важным сигнальным путем, вовлеченным в процессы регенерации, пролиферации, а также выживаемости и дифференцировки клеток, дизрегуляция которого отмечается в проведенном эксперименте, является путь Hippo. У млекопитающих данный каскад представлен киназами Hippo (MST1/2, LATS1/2), кофакторами SAV1, MOB1A/B и коактиваторами транскрипции YAP/TAZ, при этом активация MST1/2 и LATS1/2 ингибирует активность YAP/TAZ, которые обеспечивают транскрипцию ключевых генов, участвующих в пролиферации [27]. При внимательном анализе списка генов, обогащающих соответствующую категорию KEGG, можно отметить, что снижена экспрессия как вышележащих регуляторов киназ Hippo (*LIMD1*, *WWC1*, *DLG5*), так и *YAP/TAZ* (*ACTB*, *AJUBA*, *CDH1*), тем не менее, сниженная экспрессия мишеней-эффекторов (*CCN2*, *CCND3*, *ID1*, *MYC*, *SERPINE1*) все же свидетельствует о преобладающем снижении активности YAP/TAZ. Экспериментально доказано, что активность YAP/TAZ в клетках АТ2 является необходимым условием для регенерации альвеолярного эпителия: выключение соответствующих генов сопровождалось патологическим ремоделированием альвеол, нарушением дифференцировки АТ1 клеток, отложением коллагена, нейтрофильным воспалением и повышенной смертностью особей при повреждении легочной паренхимы блеомицином [28].

Дополнительно можно выделить еще один ключевой сигнальный механизм, ингибирующий пролиферацию, миграцию и адгезию эпителиальных клеток в проведенном эксперименте. Речь идет о нарушении активности рецепторных тирозинкиназ, многие из которых представляют собой рецепторы к различным факторам роста. В разрезе полученных данных, наиболее вероятным представляется подавление сигналинга двух рецепторов – к эпидермальному фактору роста (EGFR) и к инсулиноподобному фактору роста 1 (IGF1R). При этом на фоне действия ЭСД наблюдалось непосредственное снижение экспрессии соответствующих генов, а для EGFR, кроме того, снижалась экспрессия одного из лигандов – гепаринсвязывающего EGF-подобного фактора роста (*HBEGF*). Стимулирующий эффект EGF/EGFR сигналинга на пролиферацию АТ2 клеток и репарацию альвеол при остром повреждении хорошо известен. Помимо этого, EGFR также играет важную роль в развитии легких: нокаут соответствующего гена сопровождается снижением числа альвеол и их коллапсом за счет низкой продукции сурфактанта [29]. Все перечисленное применимо и к IGF1R. Данные рецепторы опосредуют важный сигнальный механизм, регулирующий пролиферацию и дифференцировку альвеолоцитов, в том числе в онтогенезе [30].

Необходимо отметить, что в целом данные о влия-

нии курения на пролиферацию альвеолоцитов, а также репаративные процессы в легких больных ХОБЛ выглядят крайне противоречиво. В то время как одни исследователи находят ингибирование пролиферации под действием сигаретного дыма [31], другие, напротив, фиксируют увеличение стволовых признаков АТ2 клеток, в том числе, способности к пролиферации [32]. Способность альвеолярного эпителия больных ХОБЛ с эмфиземой формировать органоиды *in vitro* значительно снижена [3], тем не менее, в образцах легких, полученных от больных с эмфиземой, число пролиферирующих эпителиальных клеток выше по сравнению со здоровыми курильщиками и не курившими (хотя апоптоз также увеличен) [33].

Как уже говорилось, в проведенном эксперименте мы не отмечали активации апоптоза под действием ЭСД, напротив, данный процесс был, скорее, ингибирован за счет дизрегуляции сигнальных путей p53, фактора некроза опухоли (TNF) и FoxO. Сигналинг p53 служит важнейшим сигнальным механизмом, предотвращающим клеточное деление и индуцирующим апоптоз на фоне развития геномной нестабильности. Известно, что ингибирование p53 тормозит апоптоз в клетках альвеолярного эпителия. Несмотря на то, что эмфизема сочетается с повышенной экспрессией данного белка, p53, вероятно, все же играет протективную роль, поскольку нокаут гена *TP53* приводит к увеличению тяжести экспериментально-индуцированной эмфиземы [34]. FoxO являются семейством белков, которые вовлечены в регуляцию клеточного цикла, апоптоза и воспаления. Ингибирование активности FoxO3 тормозит апоптоз альвеолярного эпителия, однако, как и в случае с p53, нокаут FoxO3 вызывает развитие эмфиземы и воспаления у мышей, подвергнутых действию сигаретного дыма. Также установлено, что уровень экспрессии FoxO3 заметно снижен в легких курильщиков и больных ХОБЛ [35]. TNF также может индуцировать апоптоз, в том числе, в клетках альвеолярного эпителия [36], но одновременно является одним из ключевых медиаторов воспаления, активируя продукцию NF- $\kappa$ B, IL-1, IL-6 и других цитокинов. В отличие от p53 и FoxO, сигналинг TNF играет патогенную роль в развитии эмфиземы легких, поскольку делеция генов рецепторов TNF предотвращает развитие заболевания. Тем не менее, остается до конца не ясным, опосредован патогенетический эффект TNF влиянием на воспалительную инфильтрацию или обусловлен, прежде всего, апоптозом [37, 38].

На основе сети белковых взаимодействий, построенной с помощью сервиса STRING, были выделены узловые гены, обладающие высокой степенью взаимосвязи с другими генами, и, вероятно, играющие ключевую роль в регуляции соответствующих биологических процессов. При исследовании взаимодействий белков, кодируемых апрегулированными генами, мы исключили многочисленные гены рибосомальных субъединиц, формирующие доминирующий кластер, с

целью повышения информативности анализа. В результате, были выделены 20 ключевых генов, форми-

рующие три кластера (рис. 3).

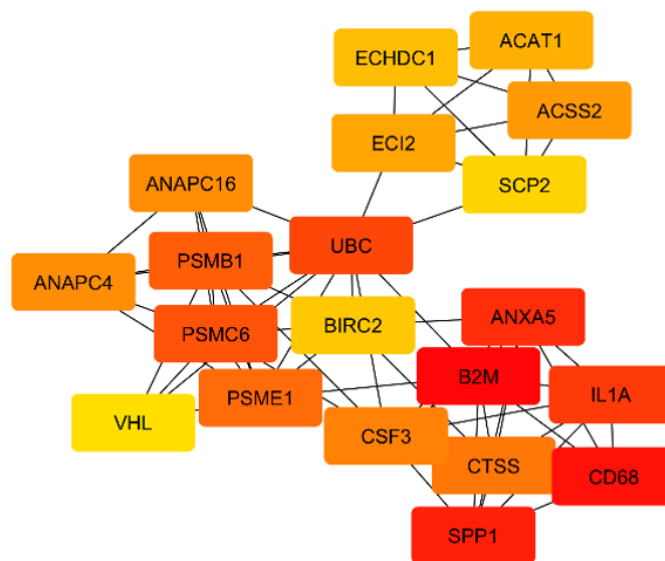


Рис. 3. Сеть взаимодействий между ключевыми апрегулируемыми генами.

Первый кластер включает гены, имеющие отношение к иммунному ответу. В данном ряду можно выделить гены, связанные с презентацией внутриклеточных антигенов (*B2M* ( $\beta$ 2-микроглобулин) – компонент главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС-I)), процессингом внеклеточных антигенов (*CTSS* (катепсин S) – лизосомальная протеаза, *CD68* (макросиалин) – лизосомальный гликопротеин), активацией воспалительного ответа (*SPP1* (остеопонтин) – фактор хемотаксиса лейкоцитов, *CSF3* (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) – стимулятор пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, *IL1A* – провоспалительный цитокин). Кроме того, в данный кластер был включен ген аннексина A5 (*ANXA5*), роль которого в иммунологическом контексте может заключаться в связывании с фосфатидилсеринем на плазматических мембранах апоптотических клеток, за счет чего тормозится их распознавание фагоцитами [39]. В свою очередь, известно, что нарушение фагоцитоза таких клеток (эффероцитоза) является фактором развития аутоиммунного ответа вследствие их возможного лизиса с выделением содержимого и дальнейшей презентацией собственных антигенов профессиональными антигенпрезентирующими клетками [40].

Второй кластер в основном содержит узловые гены, функция которых связана с убиквитин-протеасомной системой, играющей важную роль в деградации белков. Среди них, прежде всего, можно выделить полиубиквитин C (*UBC*) – белок, служащий источником мономерного убиквитина, который помечает другие белки для протеасомной деградации, а также компоненты протеасомы (*PSMB1*, *PSMC6*, *PSME1*) – белкового комплекса, расщепляющего убиквитинированные белки, а также осуществляющего протеолиз антигенов для презентации в составе МНС-

I. Функционально с данными процессами тесно связана работа комплекса стимуляции анафазы (*ANAPC4*, *ANAPC16*), катализирующего убиквитинирование белков, регулирующих клеточный цикл. При этом результатом повышенной активности данных генов может быть остановка цикла. Последние два гена второго кластера (*BIRC2*, *VHL*) также кодируют белки с убиквитин-лигазной активностью, при этом *BIRC2* является ингибитором апоптоза, подавляя каспазы-3, -7 и ассоциированный с апоптозом TNF-сигналинг, а основная роль *VHL* заключается в деградации факторов HIF-1 $\alpha$  и -2 $\alpha$ , что может нарушать адаптацию к гипоксии.

Наконец, третий кластер связан с липидным и энергетическим обменом:  $\beta$ -окислением жирных кислот (*ECI2* (еноил-КоА изомераза 2), *ECHDC1* (еноил-КоА гидратаза домен 1)), синтезом и переработкой ацетил-КоА (*ACAT1* (ацетил-КоА ацетилтрансфераза 1), *ACSS2* (ацетил-КоА синтетаза 2)), а также переносом липидов (*SCP2* (неспецифический белок-переносчик липидов)).

Узловые даунрегулируемые гены были тесно сгруппированы и не формировали видимых кластеров (рис. 4). Наиболее высокий ранг, отражающий наибольшее число связей с другими генами, имели *MYC*, *IL6*, *JUN*, *FOS*, *ACTB* и *EGFR*. Тем не менее, согласно функциональной роли, для даунрегулируемых узловых генов все же можно было выделить отдельные подгруппы. В первую подгруппу можно было отнести ключевые транскрипционные факторы, играющие важнейшую роль в росте, пролиферации и дифференцировке клеток – *MYC*, кодирующий протоонкогенный белок с-Мус, *JUN* и *FOS*, кодирующие субъединицы фактора транскрипции AP-1 (activator protein-1), а также *EGR1*, кодирующий ранний фактор роста 1. Необходимо отметить, что с-Мус действительно может

служить защитным фактором в отношении развития эмфиземы, а его экспрессия снижена в моделях эмфиземы у мышей [41]. Аналогичные утверждения справедливы и для AP-1, в частности – его ключевого компонента c-Jun. Нокаут гена у мышей приводил к развитию прогрессирующей эмфиземы, а экспрессия белка была снижена у больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [42]. Вторая подгруппа была представлена коактиваторами транскрипции – CREB-связывающим белком, кодируемым геном *CREBBP*, и его гомологом – белком p300 (ген *EP300*). Основная функция данных белков обусловлена гистонацетилазной активностью, приводящей к релаксации хроматина и облегчению транскрипции генов. Третья подгруппа содержала мембранные рецепторы из семейства рецепторных тирозинкиназ, кодируемые генами *EGFR* и *IGF1R*, а также рецептор Notch3, кодируемый соответствующим геном. Сигналинг, обусловленный активностью данных рецепторов, играет важную роль в пролиферации и дифференци-

ровке клеток. Четвертая подгруппа состояла из генов, вовлеченных в регуляцию цитоскелета (*ABL1* кодирует нерецепторную тирозинкиназу, активирующую Rho ГТФазы, управляющие полимеризацией и организацией актиновых филаментов, *ACTB* – ген β-актина), адгезии (*CDH1* – ген E-кадгерина, основного белка адгезивных межклеточных контактов) и внеклеточного матрикса (матрицеллюлярные белки Суг61 (*CCN1*), CTGF (*CCN2*) и тромбоспондин-1 (*THBS1*), а также ингибитор активаторов плазминогена PAI-1 (*SERPINE1*), тормозящий деградацию внеклеточного матрикса). В пятую подгруппу вошли гены, регулирующие клеточный цикл и апоптоз. *CDKN1A* кодирует белок p21, в норме тормозящий клеточный цикл на фоне стресса и повреждения ДНК, а *MCL1* – белок из семейства Bcl-2, тормозящий апоптоз. Наконец, в шестую подгруппу могут быть условно отнесены ген цитокина *IL6* и связанный с ним *SOCS3*, кодирующий белок-супрессор цитокинового сигналинга, ингибирующий киназы семейства JAK.

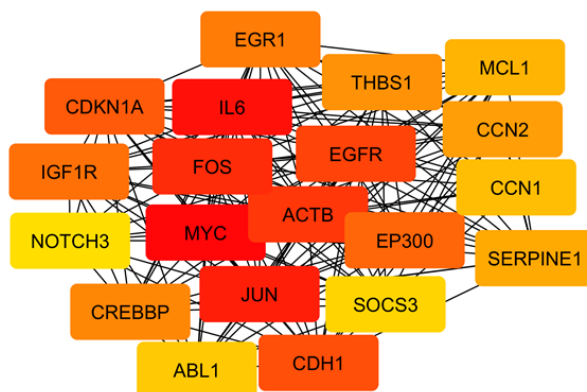


Рис. 4. Сеть взаимодействий между ключевыми даунрегулируемыми генами.

Исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, оно было выполнено на клеточной линии аденокарциномы легкого A549, которая, несмотря на частое использование в качестве сурrogата AT2 клеток, имеет генетические и транскриптомные аномалии и не способна полноценно моделировать барьерную и секреторную функцию нормальных клеток альвеолярного эпителия. Кроме того, клетки A549 демонстрируют относительную устойчивость к апоптозу и могут иметь сниженную чувствительность к различным стрессовым факторам, включая ЭСД. Во-вторых, исследование не учитывает роль клеточного микроокружения, в том числе взаимодействия с клетками иммунной системы на фоне действия компонентов сигаретного дыма, что, в частности, может приводить к недооценке провоспалительных эффектов ЭСД. Третье ограничение было связано с тем, что количественная оценка мРНК не учитывает посттранскрипционные и посттрансляционные модификации, которые могут существенно влиять как на уровень, так и на активность белка. Таким образом, экспрессия бел-

ков может не соответствовать данным транскриптомного анализа, а их активность – определяться посттрансляционными механизмами, независимо от уровня экспрессии. При этом, несмотря на указанные ограничения, полученные результаты представляются достоверными и значимыми. По нашему мнению, в рамках проведенного исследования удалось воспроизвести ключевые особенности патогенеза ХОБЛ, наблюдаемые как у пациентов, так и в модельных условиях *in vivo*. Кроме того, предложенная патогенетическая схема отличается внутренней логичностью и согласуется с существующими представлениями о механизмах развития ХОБЛ.

### Заключение

Полученные результаты указывают на то, что под воздействием ЭСД и на фоне активации сигналинга mTORC1 в клетках развивается ЭПР-стресс, который приводит к общему ингибированию транскрипции и остановке клеточного цикла (прежде всего, за счет подавления c-Мус и AP-1). Тем не менее, механизмы развития апоптоза, по-видимому, также угнетаются, в

результате чего клетка оказывается в состоянии метаболически активного стаза. Продолжающаяся сборка дефектных белков активирует процессы их протеасомной деградации, в том числе, нацеленной на процессинг и дальнейшую презентацию в составе МНС-I для усиления иммунологического надзора над ситуацией. Все перечисленное сопровождается нарушением структурной организации клеток, в том числе, за счет разрушения актинового цитоскелета, ослабления межклеточных контактов и снижения продукции белков внеклеточного матрикса. Провоспалительный сигналинг альвеолоцитов оказывается в целом подавлен, в том числе, снижается транскрипция *IL6*, что не позволяет говорить о формировании классического секреторного фенотипа, ассоциированного с клеточным старением. Несмотря на это, клетки продуцируют ряд медиаторов (*IL1A*, *SPP1*, *CSF3*), способных рекрутировать и активировать различные лейкоциты, прежде всего, нейтрофилы, моноциты и макрофаги.

Дальнейшие ключевые события, предположительно, будут обусловлены вовлечением клеток иммунной системы. Эффективность эффероцитоза будет снижаться ввиду прямого патогенного действия сигаретного дыма на макрофаги и блокирования распознавания апоптотических клеток аннексином А5. Нейтрофилы, привлеченные в легочную паренхиму, способны активироваться под действием сигаретного дыма с выбросом протеаз, цитокинов и активных форм кислорода, и этим способствовать разрушению эпителия с попаданием DAMP и поврежденных белков во внеклеточное пространство, что будет амплифицировать воспаление и запускать вторую волну иммунного ответа с презентацией собственных антигенов Т-клеткам. При этом важной особенностью взаимодействия цитотоксических Т-клеток с АТ2 клетками может быть

их сниженная способность индуцировать апоптоз. Как уже говорилось, за счет апрегуляции *BIRC2* в эпителии снижается активность каспаз, а нарушение организации актиновой сети филаментов может затруднять эндоцитоз гранзимов и образование гигантосом. В результате, разрушение цитоплазматической мембраны перфорином, особенно при повторных атаках, будет скорее вызывать некротическую гибель клеток, запуская хроническое воспаление.

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на верификации статуса mTORC1 сигналинга в альвеолярном и бронхиальном эпителии больных ХОБЛ, а также на поиске вышележащих регуляторов, приводящих к его стимуляции под действием сигаретного дыма и пылевых частиц. Кроме того, интерес может представлять изучение патогенетических механизмов, связанных с антигенной презентацией собственных белков респираторным эпителием, а также моделирование взаимодействий эпителиальных клеток с антигенпрезентирующими и цитотоксическими Т-клетками *in vitro*.

#### **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-2025-0009)

#### **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-2025-0009)

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Wang Z., Lin J., Liang L., Huang F., Yao X., Peng K., Gao Y., Zheng J. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors from 1990 to 2021: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Respir. Res.* 2025. Vol.26, Iss.1. Article number: 2. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03051-2>
2. Ruaro B., Salton F., Braga L., Wade B., Confalonieri P., Volpe M.C., Baratella E., Maiocchi S., Confalonieri M. The history and mystery of alveolar epithelial type II cells: focus on their physiologic and pathologic role in lung // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.5. Article number: 2566. <https://doi.org/10.3390/ijms22052566>
3. Hu Y., Hu Q., Ansari M., Riemondy K., Pineda R., Sembrat J., Leme A.S., Ngo K., Morgenthaler O., Ha K., Gao B., Janssen W.J., Basil M.C., Kliment C.R., Morrisey E., Lehmann M., Evans C.M., Schiller H.B., Königshoff M. Airway-derived emphysema-specific alveolar type II cells exhibit impaired regenerative potential in COPD // *Eur. Respir. J.* 2024. Vol.64, Iss.6. Article number: 2302071. <https://doi.org/10.1183/13993003.02071-2023>
4. Yu H., Lin Y., Zhong Y., Guo X., Lin Y., Yang S., Liu J., Xie X., Sun Y., Wang D., Li B., Ran P., Dai J. Impaired AT2 to AT1 cell transition in PM2.5-induced mouse model of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2022. Vol.23, Iss.1. Article number: 70. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01996-w>
5. Lee Y., Song J., Jeong Y., Choi E., Ahn C., Jang W. Meta-analysis of single-cell RNA-sequencing data for depicting the transcriptomic landscape of chronic obstructive pulmonary disease // *Comput. Biol. Med.* 2023. Vol.167. Article number: 107685. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.107685>
6. Lieber M., Smith B., Szakal A., Nelson-Rees W., Todaro G. A continuous tumor-cell line from a human lung carcinoma with properties of type II alveolar epithelial cells // *Int. J. Cancer.* 1976. Vol.17, Iss.1. P.62–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910170110>
7. Yanagihara T., Zhou Q., Tsubouchi K., Revill S., Ayoub A., Gholiof M., Chong S.G., Dvorkin-Gheva A., Ask K.,

- Shi W., Kolb M.R. Intrinsic BMP inhibitor Gremlin regulates alveolar epithelial type II cell proliferation and differentiation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2023. Vol.656. P.53–62. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.03.020>
8. Wickenden J.A., Clarke M.C., Rossi A.G., Rahman I., Faux S.P., Donaldson K., MacNee W. Cigarette smoke prevents apoptosis through inhibition of caspase activation and induces necrosis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003. Vol.29, Iss.5. P.562–570. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0235OC>
9. Takahara T., Amemiya Y., Sugiyama R., Maki M., Shibata H. Amino acid-dependent control of mTORC1 signaling: a variety of regulatory modes // *J. Biomed. Sci.* 2020. Vol.27, Iss.1. Article number: 87. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00679-2>
10. Mitani A., Ito K., Vuppusetty C., Barnes P.J., Mercado N. Restoration of corticosteroid sensitivity in chronic obstructive pulmonary disease by inhibition of mammalian target of rapamycin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol.193, Iss.2. P.143–153. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0593OC>
11. Carroll B., Nelson G., Rabanal-Ruiz Y., Kucheryavenko O., Dunhill-Turner N.A., Chesterman C.C., Zahari Q., Zhang T., Conduit S.E., Mitchell C.A., Maddocks O.D.K., Lovat P., von Zglinicki T., Korolchuk V.I. Persistent mTORC1 signaling in cell senescence results from defects in amino acid and growth factor sensing // *J. Cell Biol.* 2017. Vol.216, Iss.7. P.1949–1957. <https://doi.org/10.1083/jcb.201610113>
12. Wang A., Li Z., Sun Z., Liu Y., Zhang D., Ma X. Potential mechanisms between HF and COPD: new insights from bioinformatics // *Curr. Probl. Cardiol.* 2023. Vol.48, Iss.3. Article number: 101539. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101539>
13. Jun I., Choi Y.J., Kim B.R., Lee H.K., Seo K.Y., Kim T.I. Activation of the mTOR pathway enhances PPAR $\gamma$ /SREBP-mediated lipid synthesis in human meibomian gland epithelial cells // *Sci. Rep.* 2024. Vol.14, Iss.1. Article number: 28118. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73969-6>
14. Matsushita M., Futawaka K., Hayashi M., Murakami K., Mitsutani M., Hatai M., Watamoto Y., Yoshikawa N., Nakamura K., Tagami T., Moriyama K. Cigarette smoke extract modulates functions of peroxisome proliferator-activated receptors // *Biol. Pharm. Bull.* 2019. Vol.42, Iss.10. P.1628–1636. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00991>
15. Bougarne N., Weyers B., Desmet S.J., Deckers J., Ray D.W., Staels B., De Bosscher K. Molecular actions of PPAR $\alpha$  in lipid metabolism and inflammation // *Endocr. Rev.* 2018. Vol.39, Iss.5. P.760–802. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00064>
16. Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Конев А.В., Шелудько Е.Г. Уровень аденозинтрифосфата и капсаицин-индуцированные изменения мембранного потенциала митохондрий в мононуклеарах больных хронической обструктивной болезнью легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2025. Вып.96. P.33–44. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-96-33-44>
17. Yeap J.W., Ali I.A.H., Ibrahim B., Tan M.L. Chronic obstructive pulmonary disease and emerging ER stress-related therapeutic targets // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2023. Vol.81. Article number: 102218. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2023.102218>
18. Campellone K.G., Lebek N.M., King V.L. Branching out in different directions: emerging cellular functions for the Arp2/3 complex and WASP-family actin nucleation factors // *Eur. J. Cell Biol.* 2023. Vol.102, Iss.2. Article number: 151301. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2023.151301>
19. Malinova D., Fritzsche M., Nowosad C.R., Armer H., Munro P.M., Blundell M.P., Charras G., Tolar P., Bouma G., Thrasher A.J. WASP-dependent actin cytoskeleton stability at the dendritic cell immunological synapse is required for extensive, functional T cell contacts // *J. Leukoc. Biol.* 2016. Vol.99, Iss.5. P.699–710. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0215-050RR>
20. Manoury B., Maisonneuve L., Podsypanina K. The role of endoplasmic reticulum stress in the MHC class I antigen presentation pathway of dendritic cells // *Mol. Immunol.* 2022. Vol.144. P.44–48. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.02.007>
21. Granados D.P., Tanguay P.L., Hardy M.P., Caron E., de Verteuil D., Meloche S., Perreault C. ER stress affects processing of MHC class I-associated peptides // *BMC Immunol.* 2009. Vol.10. Article number: 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-10-10>
22. Williams M., Todd I., Fairclough L.C. The role of CD8<sup>+</sup>T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // *Inflamm. Res.* 2021. Vol.70, Iss.1. P.11–18. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01408-z>
23. Tong M., Jun T., Nie Y., Hao J., Fan D. The role of the Slit/Robo signaling pathway // *J. Cancer.* 2019. Vol.10, Iss.12. P.2694–2705. <https://doi.org/10.7150/jca.31877>
24. Chi X., Wang S., Huang Y., Stamnes M., Chen J.L. Roles of rho GTPases in intracellular transport and cellular transformation // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol.14, Iss.4. P.7089–7108. <https://doi.org/10.3390/ijms14047089>
25. Hoxhaj G., Manning B.D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism // *Nat. Rev. Cancer.* 2020. Vol.20, Iss.2. P.74–88. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0216-7>
26. Sutherland C. What are the bona fide GSK3 substrates? // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011. Vol.2011. Article number: 505607. <https://doi.org/10.4061/2011/505607>

27. Moya I.M., Halder G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019. Vol.20, Iss.4. P.211–226. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0086-y>
28. DiGiovanni G.T., Han W., Sherrill T.P., Taylor C.J., Nichols D.S., Geis N.M., Singha U.K., Calvi C.L., McCall A.S., Dixon M.M., Liu Y., Jang J.H., Gutor S.S., Polosukhin V.V., Blackwell T.S., Kropski J.A., Gokey J.J. Epithelial Yap/Taz are required for functional alveolar regeneration following acute lung injury // *JCI Insight.* 2023. Vol.8, Iss.19. Article number: e173374. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.173374>
29. Finigan J.H., Downey G.P., Kern J.A. Human epidermal growth factor receptor signaling in acute lung injury // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012. Vol.47, Iss.4. P.395–404. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0100TR>
30. Sun Z., Shushanov S., LeRoith D., Wood T.L. Decreased IGF type 1 receptor signaling in mammary epithelium during pregnancy leads to reduced proliferation, alveolar differentiation, and expression of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 // *Endocrinology.* 2011. Vol.152, Iss.8. P.3233–3245. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1296>
31. Jiao Z., Ao Q., Ge X., Xiong M. Cigarette smoke extract inhibits the proliferation of alveolar epithelial cells and augments the expression of P21WAF1 // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2008. Vol.28, Iss.1. P.6–10. <https://doi.org/10.1007/s11596-008-0102-0>
32. Tsutsumi A., Ozaki M., Chubachi S., Irie H., Sato M., Kameyama N., Sasaki M., Ishii M., Hegab A.E., Betsuyaku T., Fukunaga K. Exposure to cigarette smoke enhances the stemness of alveolar type 2 cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020. Vol.63, Iss.3. P.293–305. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0188OC>
33. Yokohori N., Aoshiba K., Nagai A., Respiratory Failure Research Group in Japan. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema // *Chest.* 2004. Vol.125, Iss.2. P.626–632. <https://doi.org/10.1378/chest.125.2.626>
34. Uddin M.A., Barabuti N. P53 in the impaired lungs // *DNA Repair (Amst).* 2020. Vol.95. Article number: 102952. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102952>
35. Hwang J.W., Rajendrasozhan S., Yao H., Chung S., Sundar I.K., Huyck H.L., Pryhuber G.S., Kinnula V.L., Rahman I. FOXO3 deficiency leads to increased susceptibility to cigarette smoke-induced inflammation, airspace enlargement, and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Immunol.* 2011. Vol.187, Iss.2. P.987–998. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001861>
36. Meng C., Wang S., Wang X., Lv J., Zeng W., Chang R., Li Q., Wang X. Amphiregulin inhibits TNF- $\alpha$ -induced alveolar epithelial cell death through EGFR signaling pathway // *Biomed. Pharmacother.* 2020. Vol.125. Article number: 109995. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109995>
37. Churg A., Wang R.D., Tai H., Wang X., Xie C., Wright J.L. Tumor necrosis factor- $\alpha$  drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol.170, Iss.5. P.492–498. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-5110C>
38. Fujita M., Ouchi H., Ikegame S., Harada E., Matsumoto T., Uchino J., Nakanishi Y., Watanabe K. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1 in the pathogenesis of pulmonary emphysema in mice // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11. P.1705–1712. <https://doi.org/10.2147/COPD.S108919>
39. Kang T.H., Park J.H., Yang A., Park H.J., Lee S.E., Kim Y.S., Jang G.Y., Farmer E., Lam B., Park Y.M., Hung C.F. Annexin A5 as an immune checkpoint inhibitor and tumor-homing molecule for cancer treatment // *Nat. Commun.* 2020. Vol.11, Iss.1. Article number: 1137. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14821-z>
40. Kawano M., Nagata S. Efferocytosis and autoimmune disease // *Int. Immunol.* 2018. Vol.30, Iss.12. P.551–558. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy055>
41. Xie B., Chen Q., Dai Z., Jiang C., Chen X. Progesterone (P4) ameliorates cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Mol. Med.* 2024. Vol.30, Iss.1. Article number: 123. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00883-y>
42. Reddy N.M., Vegiraju S., Irving A., Paun B.C., Luzina I.G., Atamas S.P., Biswal S., Ana N.A., Mitzner W., Reddy S.P. Targeted deletion of Jun/AP-1 in alveolar epithelial cells causes progressive emphysema and worsens cigarette smoke-induced lung inflammation // *Am. J. Pathol.* 2012. Vol.180, Iss.2. P.562–574. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.10.029>

## REFERENCES

1. Wang Z., Lin J., Liang L., Huang F., Yao X., Peng K., Gao Y., Zheng J. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors from 1990 to 2021: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Respir. Res.* 2025; 26(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03051-2>
2. Ruaro B., Salton F., Braga L., Wade B., Confalonieri P., Volpe M.C., Baratella E., Maiocchi S., Confalonieri M. The history and mystery of alveolar epithelial type II cells: focus on their physiologic and pathologic role in lung. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5):2566. <https://doi.org/10.3390/ijms22052566>
3. Hu Y., Hu Q., Ansari M., Riemondy K., Pineda R., Sembrat J., Leme A.S., Ngo K., Morgenthaler O., Ha K., Gao B., Janssen W.J., Basil M.C., Kliment C.R., Morrissey E., Lehmann M., Evans C.M., Schiller H.B., Königshoff M. Airway-derived emphysema-specific alveolar type II cells exhibit impaired regenerative potential in COPD. *Eur. Respir. J.*

2024; 64(6):2302071. <https://doi.org/10.1183/13993003.02071-2023>

4. Yu H., Lin Y., Zhong Y., Guo X., Lin Y., Yang S., Liu J., Xie X., Sun Y., Wang D., Li B., Ran P., Dai J. Impaired AT2 to AT1 cell transition in PM2.5-induced mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2022; 23(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01996-w>

5. Lee Y., Song J., Jeong Y., Choi E., Ahn C., Jang W. Meta-analysis of single-cell RNA-sequencing data for depicting the transcriptomic landscape of chronic obstructive pulmonary disease. *Comput. Biol. Med.* 2023; 167:107685. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.107685>

6. Lieber M., Smith B., Szakal A., Nelson-Rees W., Todaro G. A continuous tumor-cell line from a human lung carcinoma with properties of type II alveolar epithelial cells. *Int. J. Cancer* 1976; 17(1):62–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910170110>

7. Yanagihara T., Zhou Q., Tsubouchi K., Revill S., Ayoub A., Gholf M., Chong S.G., Dvorkin-Gheva A., Ask K., Shi W., Kolb M.R. Intrinsic BMP inhibitor Gremlin regulates alveolar epithelial type II cell proliferation and differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2023; 656:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.03.020>

8. Wickenden J.A., Clarke M.C., Rossi A.G., Rahman I., Faux S.P., Donaldson K., MacNee W. Cigarette smoke prevents apoptosis through inhibition of caspase activation and induces necrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29(5):562–570. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0235OC>

9. Takahara T., Amemiya Y., Sugiyama R., Maki M., Shibata H. Amino acid-dependent control of mTORC1 signaling: a variety of regulatory modes. *J. Biomed. Sci.* 2020; 27(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00679-2>

10. Mitani A., Ito K., Vuppusetty C., Barnes P.J., Mercado N. Restoration of corticosteroid sensitivity in chronic obstructive pulmonary disease by inhibition of mammalian target of rapamycin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193(2):143–153. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0593OC>

11. Carroll B., Nelson G., Rabanal-Ruiz Y., Kucheryavenko O., Dunhill-Turner N.A., Chesterman C.C., Zahari Q., Zhang T., Conduit S.E., Mitchell C.A., Maddocks O.D.K., Lovat P., von Zglinicki T., Korolchuk V.I. Persistent mTORC1 signaling in cell senescence results from defects in amino acid and growth factor sensing. *J. Cell Biol.* 2017; 216(7):1949–1957. <https://doi.org/10.1083/jcb.201610113>

12. Wang A., Li Z., Sun Z., Liu Y., Zhang D., Ma X. Potential mechanisms between HF and COPD: new insights from bioinformatics. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023; 48(3):101539. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101539>

13. Jun I., Choi Y.J., Kim B.R., Lee H.K., Seo K.Y., Kim T.I. Activation of the mTOR pathway enhances PPAR $\gamma$ /SREBP-mediated lipid synthesis in human meibomian gland epithelial cells. *Sci. Rep.* 2024; 14(1):28118. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73969-6>

14. Matsushita M., Futawaka K., Hayashi M., Murakami K., Mitsutani M., Hatai M., Watamoto Y., Yoshikawa N., Nakamura K., Tagami T., Moriyama K. Cigarette smoke extract modulates functions of peroxisome proliferator-activated receptors. *Biol. Pharm. Bull.* 2019; 42(10):1628–1636. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00991>

15. Bougarne N., Weyers B., Desmet S.J., Deckers J., Ray D.W., Staels B., De Bosscher K. Molecular actions of PPAR $\alpha$  in lipid metabolism and inflammation. *Endocr. Rev.* 2018; 39(5):760–802. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00064>

16. Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Konev A.V., Sheludko E.G. [Adenosine triphosphate level and capsaicin-induced changes in mitochondrial membrane potential in mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 96:33–44 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-96-33-44>

17. Yeap J.W., Ali I.A.H., Ibrahim B., Tan M.L. Chronic obstructive pulmonary disease and emerging ER stress-related therapeutic targets. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2023; 81:102218. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2023.102218>

18. Campellone K.G., Lebek N.M., King V.L. Branching out in different directions: Emerging cellular functions for the Arp2/3 complex and WASP-family actin nucleation factors. *Eur. J. Cell Biol.* 2023; 102(2):151301. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2023.151301>

19. Malinova D., Fritzsche M., Nowosad C.R., Armer H., Munro P.M., Blundell M.P., Charras G., Tolar P., Bouma G., Thrasher A.J. WASp-dependent actin cytoskeleton stability at the dendritic cell immunological synapse is required for extensive, functional T cell contacts. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 99(5):699–710. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0215-050RR>

20. Manoury B., Maisonneuve L., Podsypanina K. The role of endoplasmic reticulum stress in the MHC class I antigen presentation pathway of dendritic cells. *Mol. Immunol.* 2022; 144:44–48. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.02.007>

21. Granados D.P., Tanguay P.L., Hardy M.P., Caron E., de Verteuil D., Meloche S., Perreault C. ER stress affects processing of MHC class I-associated peptides. *BMC Immunol.* 2009; 10:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-10-10>

22. Williams M., Todd I., Fairclough L.C. The role of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Inflamm. Res.* 2021; 70(1):11–18. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01408-z>

23. Tong M., Jun T., Nie Y., Hao J., Fan D. The Role of the Slit/Robo Signaling Pathway. *J. Cancer* 2019; 10(12):2694–2705. <https://doi.org/10.7150/jca.31877>

24. Chi X., Wang S., Huang Y., Stamnes M., Chen J.L. Roles of rho GTPases in intracellular transport and cellular transformation. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(4):7089–7108. <https://doi.org/10.3390/ijms14047089>

25. Hoxhaj G., Manning B.D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer* 2020; 20(2):74–88. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0216-7>
26. Sutherland C. What are the bona fide GSK3 substrates? *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011; 2011:505607. <https://doi.org/10.4061/2011/505607>
27. Moya I.M., Halder G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20(4):211–226. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0086-y>
28. DiGiovanni G.T., Han W., Sherrill T.P., Taylor C.J., Nichols D.S., Geis N.M., Singha U.K., Calvi C.L., McCall A.S., Dixon M.M., Liu Y., Jang J.H., Gutor S.S., Polosukhin V.V., Blackwell T.S., Kropski J.A., Gokey J.J. Epithelial Yap/Taz are required for functional alveolar regeneration following acute lung injury. *JCI Insight* 2023; 8(19):e173374. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.173374>
29. Finigan J.H., Downey G.P., Kern J.A. Human epidermal growth factor receptor signaling in acute lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47(4):395–404. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0100TR>
30. Sun Z., Shushanov S., LeRoith D., Wood T.L. Decreased IGF type 1 receptor signaling in mammary epithelium during pregnancy leads to reduced proliferation, alveolar differentiation, and expression of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2. *Endocrinology* 2011; 152(8):3233–3245. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1296>
31. Jiao Z., Ao Q., Ge X., Xiong M. Cigarette smoke extract inhibits the proliferation of alveolar epithelial cells and augments the expression of P21WAF1. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2008; 28(1):6–10. <https://doi.org/10.1007/s11596-008-0102-0>
32. Tsutsumi A., Ozaki M., Chubachi S., Irie H., Sato M., Kameyama N., Sasaki M., Ishii M., Hegab A.E., Betsuyaku T., Fukunaga K. Exposure to cigarette smoke enhances the stemness of alveolar type 2 cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020; 63(3):293–305. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0188OC>
33. Yokohori N., Aoshiba K., Nagai A.; Respiratory Failure Research Group in Japan. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 2004; 125(2):626–632. <https://doi.org/10.1378/chest.125.2.626>
34. Uddin M.A., Barabutis N. P53 in the impaired lungs. *DNA Repair (Amst.)* 2020; 95:102952. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102952>
35. Hwang J.W., Rajendrasozhan S., Yao H., Chung S., Sundar I.K., Huyck H.L., Pryhuber G.S., Kinnula V.L., Rahman I. FOXO3 deficiency leads to increased susceptibility to cigarette smoke-induced inflammation, airspace enlargement, and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.* 2011; 187(2):987–998. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001861>
36. Meng C., Wang S., Wang X., Lv J., Zeng W., Chang R., Li Q., Wang X. Amphiregulin inhibits TNF- $\alpha$ -induced alveolar epithelial cell death through EGFR signaling pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 125:109995. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109995>
37. Churg A., Wang R.D., Tai H., Wang X., Xie C., Wright J.L. Tumor necrosis factor- $\alpha$  drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170(5):492–498. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-511OC>
38. Fujita M., Ouchi H., Ikegame S., Harada E., Matsumoto T., Uchino J., Nakanishi Y., Watanabe K. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1 in the pathogenesis of pulmonary emphysema in mice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:1705–1712. <https://doi.org/10.2147/COPD.S108919>
39. Kang T.H., Park J.H., Yang A., Park H.J., Lee S.E., Kim Y.S., Jang G.Y., Farmer E., Lam B., Park Y.M., Hung C.F. Annexin A5 as an immune checkpoint inhibitor and tumor-homing molecule for cancer treatment. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):1137. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14821-z>
40. Kawano M., Nagata S. Efferocytosis and autoimmune disease. *Int. Immunol.* 2018; 30(12):551–558. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy055>
41. Xie B., Chen Q., Dai Z., Jiang C., Chen X. Progesterone (P4) ameliorates cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Mol. Med.* 2024; 30(1):123. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00883-y>
42. Reddy N.M., Vegiraju S., Irving A., Paun B.C., Luzina I.G., Atamas S.P., Biswal S., Ana N.A., Mitzner W., Reddy S.P. Targeted deletion of Jun/AP-1 in alveolar epithelial cells causes progressive emphysema and worsens cigarette smoke-induced lung inflammation. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(2):562–574. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.10.029>

**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

**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

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

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

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

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

**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

---

*Поступила 23.07.2025*

*Принята к печати 27.08.2025*

*Received July 23, 2025*

*Accepted August 27, 2025*

---

УДК 616.248:614.715:576.311.347

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-25-32

## МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ МЕМБРАНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ CD4<sup>+</sup> КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТВЕРДЫХ ВЗВЕШЕННЫХ ЧАСТИЦ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Е.В. Кондратьева

*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.** Патогенетические механизмы формирования бронхиальной астмы (БА) во многом основаны на процессах изменения энергетического состояния клеток (в том числе иммунной системы), большую роль в котором играет состояние митохондриального мембранного потенциала (ММП). Снижение последнего проявляется уже на ранних этапах развития БА и может являться одним из ключевых признаков ее течения. Течение и прогрессирование БА способны усугубляться под влиянием разных факторов, в том числе твердых взвешенных частиц (ТВЧ) атмосферного воздуха. Однако сведения об изменении ММП в отдельных лимфоцитарных субпопуляциях при БА под воздействием ТВЧ практически отсутствуют. **Цель.** Установление нарушений мембранного потенциала митохондрий CD4<sup>+</sup> клеток больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести под воздействием ТВЧ приземного слоя атмосферного воздуха. **Материалы и методы.** В исследование *in vitro* были включены образцы периферической крови 131 больных БА и 60 условно здоровых лиц. В качестве нагрузки при проведении эксперимента использовали модельные взвеси веществ, имитирующие многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха г. Владивостока. Уровни интенсивности нарушений ММП (от 1 до 5) CD4<sup>+</sup> определяли методом точной цитофлуориметрии. При анализе использовали коэффициент ММП (κММП). **Результаты.** При БА основные перестройки процентного соотношения лимфоцитарной субпопуляции происходили среди клеток, имеющих уровни ММП-1, ММП-2 и ММП-3: наблюдалось уменьшение количества клеток с высоким ММП и увеличение числа CD4<sup>+</sup>, характеризующихся снижением структурно-функциональных свойств (ММП-2 и ММП-3). Воздействие ТВЧ вызывало перераспределение клеток между уровнями ММП у больных БА. При снижении контроля БА были установлены более выраженные нарушения энергетического состояния клеток. У больных при контролируемом течении БА по сравнению с частично контролируемым κММП был ниже на 82,9%. При воздействии ТВЧ на больных БА κММП снижался относительно групп без нагрузки на 27,2% и 16,3% при контролируемом и частично контролируемом течении соответственно. **Заключение.** Установлены особенности нарушения мембранного потенциала митохондрий CD4<sup>+</sup> клеток больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести под воздействием ТВЧ приземного слоя атмосферного воздуха в зависимости от уровня контроля заболевания. Оценка перераспределения уровней ММП и коэффициента ММП как интегрального показателя энергетического состояния CD4<sup>+</sup> клеток может способствовать раннему выявлению нарушений энергетического обмена при БА, что позволит оптимизировать профилактику прогрессирования патологии.

*Ключевые слова:* твердые взвешенные частицы, бронхиальная астма, митохондриальный мембранный потенциал.

## MITOCHONDRIAL MEMBRANE POTENTIAL OF CD4<sup>+</sup> CELLS IN PATIENTS WITH MILD BRONCHIAL ASTHMA EXPOSED TO ATMOSPHERIC PARTICULATE MATTER

### Контактная информация

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, старший 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, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, 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. Митохондриальный мембранный потенциал CD4<sup>+</sup> клеток у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.25–32. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-25-32

### For citation:

Kondratyeva E.V. Mitochondrial membrane potential of CD4<sup>+</sup> cells in patients with mild bronchial asthma exposed to atmospheric particulate matter. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):25–32 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-25-32

E.V. Kondratyeva

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

**SUMMARY. Introduction.** The pathogenesis of bronchial asthma largely depends on changes in the cells' energy state, in which the mitochondrial membrane potential (MMP) plays a major role. A decrease in MMP is evident at the early stages of asthma development and may be one of the key pathological signs of the disease. The course and progression of asthma can be aggravated by various factors, including airborne particulate matter (PM). However, information on MMP changes in individual lymphocyte subpopulations under PM exposure is scarce. **Aim.** To establish disturbances in the mitochondrial membrane potential of CD4<sup>+</sup> cells in patients with mild asthma under the influence of ground-level atmospheric particulate matter. **Materials and methods.** This *in vitro* study included 131 patients with asthma and 60 apparently healthy individuals. Model suspensions simulating the multicomponent pollution of Vladivostok air were used as a challenge. MMP levels (MMP-1 – MMP-5) were determined by flow cytometry, and the MMP coefficient (cMMP) was calculated. **Results.** In asthma the main shifts occurred at MMP-1, MMP-2 and MMP-3 levels: the proportion of cells with high MMP decreased, whereas that of cells with moderately reduced MMP (MMP-2 and MMP-3) increased. PM exposure induced significant redistribution of MMP levels in asthma patients. Lower disease control was associated with more pronounced energy disturbances: in controlled versus partially controlled asthma, cMMP was 82.9% lower. Under PM exposure, cMMP fell by 27.2% and 16.3% in controlled and partially controlled asthma, respectively, compared with unexposed groups. **Conclusion.** The study reveals features of CD4<sup>+</sup>-cell MMP impairment in mild bronchial asthma under atmospheric PM exposure, depending on disease-control level. Assessing MMP-level redistribution and the cMMP as an integral indicator of CD4<sup>+</sup>-cell energy status may facilitate early detection of energy-metabolism disorders in asthma and help optimise prevention of disease progression.

*Key words:* suspended particulate matter; asthma; mitochondrial membrane potential.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое респираторное эколого-зависимое заболевание, от которого в разных странах страдают от 1 до 29% населения [1–3]. Патогенетические механизмы БА связаны с изменением энергетического состояния клеток, окислительным стрессом и системным воспалением [4]. Воспаление при БА обусловлено продуцирующими цитокины CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, которые играют центральную роль в рекрутировании и активации клеток врожденного иммунитета, таких как эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Характер течения заболевания различается в зависимости от дифференцировки CD4<sup>+</sup> Т-клеток, поэтому считается, что они имеют существенное значение в патогенезе астмы [5, 6].

Кроме этого важную роль в формировании БА играет нарушение энергетических процессов и функционирования митохондриального аппарата клеток (в том числе иммунной системы) [7]. При этом его дисфункция проявляется уже на ранних этапах развития БА и может являться ключевым патологическим признаком течения заболевания [7, 8]. Снижение митохондриального мембранного потенциала (ММП) и повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий способствуют выходу цитохрома С, регулирующего энергетические процессы [7]. В этой связи ММП может служить одним из критериев оценки функционального состояния органелл и энергетического статуса клеток.

Клинические проявления, течение и прогрессирование БА обусловлены влиянием разных экологических факторов, в том числе вдыханием твердых взвешенных частиц (ТВЧ) атмосферного воздуха [9, 10]. Под воздействием ТВЧ в организме происходит образование активных форм кислорода и развитие окислительного стресса, что приводит к активации

процессов воспаления и, как следствие, к повреждению клеток [11]. На субклеточном уровне ТВЧ способны вызывать структурно-функциональные митохондриальные трансформации. Однако сведения об изменении ММП в отдельных лимфоцитарных субпопуляциях при БА под воздействием ТВЧ практически отсутствуют.

Целью исследования явилось установление нарушений мембранного потенциала митохондрий CD4<sup>+</sup> клеток больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести под воздействием ТВЧ приземного слоя атмосферного воздуха.

#### Материалы и методы исследования

В исследование *in vitro* были включены образцы периферической крови 131 больных БА легкой степени тяжести (57 человек с контролируемой (к.), 74 с частично контролируемой (ч.к.)). Группу контроля составили 60 практически здоровых добровольцев. Контрольная и основные группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст обследуемых составил  $44,5 \pm 4,9$  года. Диагноз БА был 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 [12]. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской 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, неконтролируемая БА.

Периферическую кровь (8 мл) отбирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) утром натощак. В качестве нагрузки использовали модельные взвеси (МВ) веществ, имитирующие многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха [9]. МВ были разработаны с учетом предварительных исследований воздушной среды г. Владивостока и соответствовали загрязнению приземного слоя атмосферного воздуха района с высокой техногенной нагрузкой [13]. Нагрузку производили сразу после забора крови в дозе 1 мкг взвеси на 1 мл крови. Инкубацию крови с МВ проводили в течение 1 часа при температуре 37°C в термостате (ТС-1/80 СПУ). С целью получения лейкоцитарной взвеси использовали стандартную методику с центрифугированием на градиенте плотности (фиколл-верографин).

Методом проточной цитометрии на цитофлуориметре BD FACSCanto II с одновременным добавлением моноклональных антител для идентификации CD4<sup>+</sup> (BD, США) оценивали содержание клеток CD4<sup>+</sup> с различным ММП с использованием набора Mitoprobe JC-1 Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Для оценки интенсивности нарушений использовали авторскую методику [14] с пятью уровнями нарушений ММП: 1 – ММП-1 (клетки с очень высоким ММП, характеризующиеся максимальной структурно-функциональной целостностью), 2 – ММП-2 (клетки с высоким ММП, характеризующиеся небольшим снижением структурно-функциональных свойств), 3 – ММП-3 (клетки со средним ММП, характеризующиеся снижением структурно-функциональных свойств, процессы являются обратимыми), 4 – ММП-4 (клетки со сниженным ММП с переходной формой к необратимым повреждениям митохондриального аппарата), 5 – ММП-5 (клетки с низким ММП с необратимыми повреждениями митохондриального аппарата). В стандартном программном обеспечении проточного цитофлуориметра осуществлялось выделение значимой области (которая в инструкции к стандартному выполнению метода предназначена для оценки) фиксирования событий по шкале ординат от 0 до 10<sup>5</sup> (100%), в этой области выделяли 5 равнозначных блоков: нижний блок от 0 до 20% соответствовал ММП-5, далее – блоки от 21 до 40% (ММП-4), от 41 до 60% (ММП-3), от 61 до 80% (ММП-2), от 81 до 100% (ММП-1). Оценивали изменение содержания клеток по каждому из этих уровней и их соотношение. При анализе использовали коэффициент ММП (кММП), рассчитанный по формуле  $kMMP = MMP-1 / (MMP-2 + MMP-3)$  [14].

Расчеты были проведены в программе «STATISTICA 10.0». Результаты непараметрической описательной статистики представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Результаты параметрической статистики представлены в виде среднего арифметического и сигмы стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Статистическую значимость различий между независимыми группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, между зависимыми группами – критерия Вилкоксона. Уровень значимости различий принимался при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа процентного содержания CD4<sup>+</sup> клеток, имеющих разный ММП (от 1 до 5 уровней нарушений), до и после эксперимента с нагрузкой ТВЧ приведены в таблице.

В результате исследования были установлены особенности распределения клеток у больных БА, в зависимости от того, какой интенсивности нарушения ММП у них были. У больных БА наблюдалось статистически значимое снижение количества клеток с уровнем ММП-1 в популяции CD4<sup>+</sup> при контролируемом и частично контролируемом течении относительно контрольной группы на 21% ( $p < 0,001$ ) и 66% ( $p < 0,001$ ), соответственно, а также увеличение числа лимфоцитов с ММП-2, соответственно, на 358% ( $p < 0,001$ ) и 1051% ( $p < 0,001$ ), с ММП-3, соответственно, на 143% ( $p < 0,001$ ) и 686% ( $p < 0,001$ ). По сравнению с контролируемой, при частично контролируемой БА содержание клеток было ниже для ММП-1 в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ); выше для ММП-2 – в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ); для ММП-3 – в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ); для ММП-4 – в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ).

Ранее нами было доказано, что при БА происходит статистически значимое увеличение содержания клеток со сниженным ММП в лимфоцитарной, моноцитарной и нейтрофильной популяциях. При ухудшении контроля БА происходит снижение количества моноцитов и нейтрофилов, характеризующихся максимальной структурно-функциональной целостностью, а значит имеющих высокий ММП [14]. Однако в общей лимфоцитарной популяции статистически значимых отличий в зависимости от уровня контроля не отмечалось [15]. В настоящем исследовании было выявлено, что при частично контролируемой БА наблюдаются более выраженные изменения по сравнению с контролируемым течением заболевания.

Как показали результаты нашего исследования, при БА основные изменения происходят в соотношении клеток, имеющих ММП с 1, 2 и 3 уровнями нарушений. При снижении общего (суммарного значения всех 5 уровней) ММП Т-хелперов идет перераспределение между клетками с различным уровнем нарушения. Наблюдается снижение количества клеток с ММП-1, за счет этого происходит повышение количества клеток с

ММП-2 и ММП-3. При ч.к. БА дополнительно происходит снижение числа клеток с ММП-4 ( $p < 0,05$ ). Нарушение регуляции энергетического состояния данных субпопуляций занимает важное место в процессе интенсификации воспаления при БА. Исследования показывают значимость модификации параметров ми-

тохондрий, в частности снижения ММП при прогрессировании БА [16, 17]. В настоящем исследовании было выявлено, что при частично контролируемой БА наблюдаются более выраженные изменения по сравнению с контролируемым течением заболевания.

Таблица

Показатели популяции CD4<sup>+</sup> клеток по уровням митохондриального мембранного потенциала больных бронхиальной астмой при воздействии твердых взвешенных частиц

Показатели		ММП-1, %	ММП-2, %	ММП-3, %	ММП-4, %	ММП-5, %	κММП, у.е.	
До нагрузки ТВЧ	Группа контроля n = 60	93,9 (89,4;95,1)	5,25 (2,2;8,9)	0,7 (0,3;1,1)	0,1 (0,05;0,2)	0,05 (0,03;0,09)	15,78 (13,45;16,84)	
	БА	к. n = 57	73,8 (69,9;74,2) $p_1 < 0,001$	24,05 (23,2;26,1) $p_1 < 0,001$	1,7 (1,4;2,1) $p_1 < 0,05$	0,35 (0,25;0,4)	0,1 (0,08;0,2)	2,87 (2,58;3,02) $p_1 < 0,001$
		ч.к. n = 74	32,2 (30,1;37,1) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	60,4 (55,1;63,9) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	5,5 (4,7;5,9) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	1,5 (1,1;1,9) $p_3 < 0,05$	0,4 (0,35;0,55)	0,49 (0,47;0,54) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
После нагрузки ТВЧ	Группа контроля n = 60	79,9 (77,2;83,5) $p_1 < 0,001$	16,2 (13,8;18,4) $p_1 < 0,001$	3,2 (2,7;3,7) $p_1 < 0,001$	0,5 (0,4;0,6) $p_1 < 0,05$	0,3 (0,2;0,6) $p_1 < 0,001$	4,12 (3,98;4,42) $p_1 < 0,001$	
	БА	к. n = 57	66,4 (61,8;67,3) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	22,3 (21,2;23,9) $p_2 < 0,001$	9,4 (6,7;10,3) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,7 (0,5;0,8)	1,2 (1,1;1,3)	2,09 (1,96;2,23) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
		ч.к. n = 74	22 (19,7;24,6) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	25,6 (24,1;28,9) $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	28,5 (26,2;30,2) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	22,3 (20,0;24,4) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	1,6 (1,4;1,8) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,41 (0,37;0,43) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля без нагрузки ТВЧ;  $p_2$  – статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля с нагрузкой ТВЧ;  $p_3$  – статистическая значимость различий в сравнении с группами БА контролируемого течения;  $p_4$  – статистическая значимость различий в сравнении с группами БА без нагрузки ТВЧ.

По нашему мнению, снижение ММП CD4<sup>+</sup> популяции связано со изменением энергетических характеристик клеток, что ведет к прогрессированию БА и потере контроля над заболеванием [16, 18]. Как уже говорилось ранее, уменьшение ММП является важным показателем развития митохондриальной дисфункции. Эффективное функционирование митохондрий связано с интегральной целостностью их структурных компонентов. Снижение ММП может быть обусловлено как структурными нарушениями митохондрий, так и жирнокислотного состава их мембран [17, 18].

При проведении эксперимента с нагрузкой было выявлено, что воздействие ТВЧ *in vitro* приводило к снижению количества клеток с ММП-1 у больных БА при контролируемом и частично контролируемом тече-

нии соответственно на 17% ( $p < 0,001$ ) и 73% ( $p < 0,001$ ); увеличению – ММП-2 на 38% ( $p < 0,001$ ) и 58% ( $p < 0,001$ ), ММП-3 – на 194% ( $p < 0,001$ ) и 791% ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы. При частично контролируемой БА происходило повышение числа CD4<sup>+</sup> с интенсивностью нарушений ММП-4 в 43,6 раза ( $p < 0,001$ ), ММП-5 – в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ). Значительное увеличение содержания лимфоцитов с ММП-3 и ММП-4 при частично контролируемой БА под воздействием ТВЧ может свидетельствовать о более глубоких нарушениях энергетического состояния клеток при влиянии микротоксикантов у больных со сниженным уровнем контроля над заболеванием. Одним из патогенетических механизмов токсического воздействия ТВЧ являются структурные повреждения

субклеточных компонентов, подавление их функциональной активности и изменение уровня ММП [16, 19]. Возрастание количества CD4<sup>+</sup> субпопуляций иммунокомпетентных клеток с ММП 4 и 5 уровней и их превалирование может приводить к дисрегуляции системы иммунитета и прогрессированию патологии, т.к. нарушение ММП является ключевым фактором, определяющим работу митохондрий, митохондриальную проницаемость, жизнеспособность, транспорт и другие важные клеточные функции [16].

При оценке митохондриального мембранного потенциала после воздействия ТВЧ у лиц с БА были установлены особенности перераспределения клеток, имеющих различные степени нарушения ММП. У больных БА легкой степени тяжести после воздействия ТВЧ наблюдалось снижение числа клеток с ММП-1 относительно аналогичного показателя без нагрузки на 10% ( $p < 0,001$ ) и 31,7% ( $p < 0,001$ ), увеличение ММП-3 на 453% ( $p < 0,001$ ) и 418% ( $p < 0,001$ ) в группах контролируемого и частично контролируемого течения соответственно. Уровни клеток с ММП-2 и ММП-4 статистически значимо отличались только для частично контролируемой БА. При этом число CD4<sup>+</sup> с ММП-2 относительно группы без нагрузки снижалось на 58% ( $p < 0,001$ ), с ММП-4 – увеличивалось на 1387% ( $p < 0,001$ ).

Использование коэффициента ММП (кММП) позволило провести интегральную оценку характера изменения энергетического состояния клеток. При анализе коэффициента ММП CD4<sup>+</sup> клеток было установлено, что относительно контрольной группы кММП снижался на 82% ( $p < 0,001$ ) и 97% ( $p < 0,001$ ) при БА в группах контролируемого и частично контролируемого течения соответственно. У больных при контролируемом течении БА по сравнению с частично контролируемым кММП был ниже на 83% ( $p < 0,001$ ). При воздействии ТВЧ на больных БА кММП снижался относительно групп без нагрузки на 27% ( $p < 0,001$ ) и 16% ( $p < 0,001$ ) при контролируемом и частично контролируемом течении соответственно.

Известно, что в процессе прогрессирования хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы фиксируются дисфункции в энергетическом балансе клеток иммунной системы [16, 19]. Полученные данные об изменении ММП CD4<sup>+</sup> клеток подтверждают, что митохондриальные структуры проявляют высокую чувствительность к экзогенным токсическим агентам и атмосферным загрязнителям. Воздействие ТВЧ атмосферного воздуха приводит к модификациям в процессах митохондриального дыхания и метаболизма, что, в свою очередь, способствует повышенному синтезу активных форм кислорода, нарушению процессов окислительного фосфорилирования и снижению ММП [18, 19]. Воздействие ТВЧ способствует развитию митохондриальной дисфункции, которая проявляется открытием митохондриальной поры и

снижением мембранного потенциала митохондрий. Выявленное снижение кММП может происходить вследствие нарушения целостности и функциональности митохондриальной мембраны под влиянием атмосферных микротоксикантов [19]. Значительное уменьшение кММП в группе контроля после нагрузки может быть ассоциировано с тем, что у больных БА формируется системное воспаление и энергетическая функция клеток значительно снижена даже без воздействия ТВЧ. Повышенное содержание ТВЧ может вызвать длительное напряжение митохондриального аппарата клеток, что, с одной стороны, способствует повышению резистентности организма к воздействию экзогенных негативных факторов и стимулирует формирование компенсаторных механизмов. С другой стороны, такое состояние может привести к истощению адаптационных резервов и, как следствие, к развитию хронических патологий [17].

### Заключение

БА легкой степени тяжести характеризуется однонаправленными изменениями уровней ММП CD4<sup>+</sup> клеток, выраженность которых зависит от контроля над заболеванием. При БА основные перестройки соотношения клеток происходят на уровнях ММП-1, ММП-2 и ММП-3: наблюдается снижение количества клеток с ММП-1 и увеличение с ММП-2 и ММП-3 относительно контрольной группы. Воздействие ТВЧ вызывает значительные изменения как у больных БА, так и в контрольной группе на всех уровнях ММП. Выявлено значимое уменьшение кММП как при снижении уровня контроля над БА, так и при воздействии ТВЧ на больных БА. При снижении контроля БА установлены более выраженные нарушения энергетического состояния клеток. Выявленные тенденции могут свидетельствовать о значимости соотношения количества CD4<sup>+</sup> клеток на разных уровнях ММП и снижения кММП под воздействием ТВЧ при потере контроля над заболеванием. Оценка перераспределения уровней ММП и коэффициента ММП как интегрального показателя энергетического состояния CD4<sup>+</sup> клеток может быть положена в основу раннего выявления нарушений энергетического обмена при БА, что позволит оптимизировать профилактику прогрессирования патологии.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

*The author declares no conflict of interest*

### Источники финансирования

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

### Funding Sources

*This study was not sponsored*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Asher M.I., Rutter C.E., Bissell K., Chiang C.Y., El Sony A., Ellwood E., Ellwood P., Garcia-Marcos L., Marks G.B., Morales E., Mortimer K., Perez-Fernandez V., Robertson S., Silverwood R.J., Strachan D.P., Pearce N., Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study // *Lancet*. 2021. Vol.398, Iss.10311, P.1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). URL: <https://ginasthma.org/>
3. Mortimer K., Lesosky M., Garcia-Marcos L., Asher M.I., Pearce N., Ellwood E., Bissell K., El Sony A., Ellwood P., Marks G.B., Martkinez-Torres A., Morales E., Perez-Fernandez V., Robertson S., Rutter C.E., Silverwood R.J., Strachan D.P., Chiang C.Y., Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study // *Eur. Respir. J.* 2022. Vol.60, Iss.3. Article number:2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.02865-2021>
4. Farraia M., Cavaleiro Rufo J., Paciencia I., Castro Mendes F., Delgado L., Laerte Boechat J., Moreira A. Metabolic interactions in asthma // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.51, Iss.5. P.196–205. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.101>
5. Herrera-De La Mata S., Ramirez-Suastegui C., Mistry H., Castañeda-Castro F.E., Kyyaly M.A., Simon H., Liang S., Lau L., Barber C., Mondal M., Zhang H., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J., Vijayanand P., Seumois G. Cytotoxic CD4<sup>+</sup> tissue-resident memory T cells are associated with asthma severity // *Med.* 2023. Vol.4, Iss.12. P.875–897.e8. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.09.003>
6. Jeong J., Lee H.K. The role of CD4<sup>+</sup> T cells and microbiota in the pathogenesis of asthma // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.21. Article number:11822. <https://doi.org/10.3390/ijms222111822>
7. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease // *J. Clin. Invest.* 2016. Vol.126, Iss.3, P.809–820. <https://doi.org/10.1172/JCI81113>
8. Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – a step towards mitochondria based therapeutic strategies // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017. Vol.1863, Iss.5, P.1066–1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
9. Способ приготовления стандартных образцов аэрозолей: патент 2525427 RU / авторы и заявители К.С. Голохваст, А.М. Паничев, А.Н. Гульков, В.В. Чайка; патентообладатель К.С. Голохваст, А.М. Паничев, А.Н. Гульков; заяв. 27.08.2012; опубл. 10.08.2014.
10. 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. Article number:1010. <https://doi.org/10.3390/atmos12081010>
11. Hou T., Zhu L., Wang Y., Peng L. Oxidative stress is the pivot for PM2.5-induced lung injury // *Food Chem. Toxicol.* 2024. Vol.184. Article number:114362. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114362>
12. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). 2016. URL: <https://mkb-10.com/>
13. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И., Веремчук Л.В. Загрязнение приземного слоя атмосферного воздуха твердыми взвешенными частицами территорий 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. Способ прогнозирования обострений при бронхиальной астме лёгкой и средней степени тяжести: пат. 2835342 RU / авторы и заявители Т.И. Виткина, Е.В. Кондратьева, Е.Е. Минеева, Т.А. Гвозденко; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; заяв. 05.10.2023; опубл. 24.02.2025.
15. Супрун Е.Н. Оценка мембранного потенциала митохондрий иммунокомпетентных клеток крови при бронхиальной астме у детей в зависимости от контролируемости течения заболевания // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.86. С.50–55. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-50-55>
16. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Функциональное состояние митохондрий при хронических респираторных заболеваниях // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.84. С.116–126. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-116-126>
17. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021. Vol.2021. Article number:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>
18. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Бочарова Н.В. Состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронических заболеваниях органов дыхания // *Клиническая медицина*. 2018. Т.96, № 4. С.343–347. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>
19. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Влияние микрооксидантов атмосферного воздуха на энергетическое состояние клеток крови при бронхиальной астме // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2024. №2. С.30–33.

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-5>

## REFERENCES

1. Asher M.I., Rutter C.E., Bissell K., Chiang C.Y., El Sony A., Ellwood E., Ellwood P., Garcia-Marcos L., Marks G.B., Morales E., Mortimer K., Perez-Fernandez V., Robertson S., Silverwood R.J., Strachan D.P., Pearce N.; Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet* 2021; 398(10311):1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). Available at: <https://ginasthma.org/>
3. Mortimer K., Lesosky M., Garcia-Marcos L., Asher M.I., Pearce N., Ellwood E., Bissell K., El Sony A., Ellwood P., Marks G.B., Martinecz-Torres A., Morales E., Perez-Fernandez V., Robertson S., Rutter C.E., Silverwood R.J., Strachan D.P., Chiang C.Y.; Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(3):2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.02865-2021>
4. Farraia M., Cavaleiro Rufo J., Paciencia I., Castro Mendes F., Delgado L., Laerte Boechat J., Moreira A. Metabolic interactions in asthma. *Eur. Ann Allergy Clin. Immunol.* 2019; 51(5):196–205. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.101>
5. Herrera-De La Mata S., Ramirez-Suastegui C., Mistry H., Castañeda-Castro F.E., Kyyaly M.A., Simon H., Liang S., Lau L., Barber C., Mondal M., Zhang H., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J., Vijayanand P., Seumois G. Cytotoxic CD4<sup>+</sup> tissue-resident memory T cells are associated with asthma severity. *Med.* 2023; 4(12):875–897.e8. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.09.003>
6. Jeong J., Lee H.K. The role of CD4<sup>+</sup> T cells and microbiota in the pathogenesis of asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21):11822. <https://doi.org/10.3390/ijms222111822>
7. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(3):809–820. <https://doi.org/10.1172/JCI81113>
8. Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – a step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017; 1863(5):1066–1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
9. Golokhvast K.S., Panichev A.M., Gulkov A.N., Chaika V.V. Patent 2525427 RU. [Method for preparing standard aerosol samples]; published 10.08.2014 (in Russian).
10. 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>
11. Hou T., Zhu L., Wang Y., Peng L. Oxidative stress is the pivot for PM2.5-induced lung injury. *Food Chem. Toxicol.* 2024; 184:114362. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114362>
12. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. 2016. Available at: <https://mkb-10.com/>
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. Vitkina T.I., Kondrateva E.V., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A. Patent 2835342 RU. [Method for predicting exacerbations of mild to moderate bronchial asthma]; published 24.02.2025 (in Russian).
15. Suprun E.N. [Assessment of the membrane potential of mitochondria in immunocompetent blood cells of children with asthma, depending on controllability of the course of the disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:50–55 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-50-55>
16. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. [Functional state of mitochondria in chronic respiratory diseases]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:116–126 (in Russian) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-116-126>
17. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>
18. Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Bocharova N.V. [The fatty acid composition of the mitochondrial membranes of platelets in chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine* 2018; 96(4):343–347 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>
19. Kondrateva E.V., Vitkina T.I. [Impact of air microtoxics on the blood cells energy state in bronchial asthma]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2024; 2:30–33 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-5>

**Информация об авторах:**

**Елена Викторовна Кондратьева**, канд. биол. наук, старший 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: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

**Author information:**

**Elena V. Kondratyeva**, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, 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

---

*Поступила 15.04.2025  
Принята к печати 30.06.2025*

*Received April 15, 2025  
Accepted June 30, 2025*

---

УДК 577.354.3[(611-018.7:612.215.4):616.233-008.811.6]:616.248

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-33-44

## НАЗАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ГОРЬКОГО ВКУСА (TAS2R) У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С КОНТРОЛЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВОСПАЛЕНИЕМ И БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

Д.Е.Наумов, А.В.Конеv, Д.А.Гассан, О.О.Котова, А.В.Ильин, Е.Г.Шелудько, И.Ю.Сугайло, Ю.М.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Рецепторы горького вкуса (TAS2R) могут экспрессироваться в эпителии дыхательных путей и представляют интерес как терапевтические мишени для лечения бронхиальной астмы (БА). Ранее в ходе пилотного исследования мы идентифицировали наиболее экспрессируемые TAS2R в назальном эпителии больных БА и здоровых лиц методом секвенирования нового поколения (NGS). **Цель.** Определить взаимосвязь экспрессии TAS2R в назальном эпителии с контролем заболевания, маркерами воспаления, проходимостью и ремоделированием дыхательных путей у больных БА. **Материалы и методы.** В исследование было включено 173 больных БА ( $46,0 \pm 1,13$  лет, 60% женщины) различной тяжести (56,4% – легкая БА, 41,3% – среднетяжелая БА, 2,3% – тяжелая БА), преимущественно – с неконтролируемым течением заболевания (71%). Пациентам выполняли спирометрическое исследование с тестом на обратимость бронхиальной обструкции и морфометрию сегментарных бронхов B1 и B10 по данным компьютерной томографии (КТ) на фоне бронхолитика. Сывороточные концентрации общего IgE и цитокинов (интерлейкина (IL)-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, интерферона  $\gamma$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ , IL-17A, IL-17F, IL-22) измеряли методами иммуноферментного и иммунофлуоресцентного анализа на микрочастицах (LEGENDplex), соответственно. Экспрессию генов TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31 и TAS2R38 определяли на уровне мРНК методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией в образцах, полученных из браш-биоптатов нижней носовой раковины. **Результаты.** Экспрессия всех генов, за исключением TAS2R4, была взаимосвязана. Снижение контроля БА по данным вопросника АСТ сопровождалось увеличением экспрессии TAS2R20 ( $\beta = -0,20$ ,  $p = 0,03$ ) и TAS2R38 ( $\beta = -0,20$ ,  $p = 0,02$ ) после коррекции на пол, возраст, индекс массы тела, индекс курения, величину объема форсированного выдоха за 1 секунду и уровень IgE методом множественной линейной регрессии. Показатели вентиляционной функции легких и реакции на бронхолитик не были взаимосвязаны с экспрессией генов TAS2R. С помощью анализа PLS-SEM было установлено, что Th17 воспаление, преимущественно определяемое уровнем IL-17A, является основным фактором, ассоциированным как с КТ-признаками ремоделирования бронхов (обратная ассоциация с размерами бронхов –  $\beta = -0,57$ ,  $p < 0,001$ ; прямая – с утолщением бронхиальной стенки –  $\beta = 0,34$ ,  $p = 0,05$ ), так и с повышенной экспрессией TAS2R (наиболее существенно – с TAS2R5  $\beta = 0,40$ ,  $p = 0,01$  и TAS2R20  $\beta = 0,41$ ,  $p = 0,01$ ). Само ремоделирование бронхов также сочеталось с апрегуляцией TAS2R, в особенности, TAS2R5 ( $R^2 = 0,17$ ,  $p = 0,002$ ) и TAS2R20 ( $R^2 = 0,15$ ,  $p = 0,006$ ), при этом значимая ассоциация с экспрессией прослеживалась только для латентной переменной, отражающей размеры бронхов ( $\beta = -0,33$ ,  $p < 0,001$  – как для TAS2R5, так и для TAS2R20). **Заключение.** Мы обнаружили признаки увеличения экспрессии генов TAS2R при снижении контроля БА, а также у пациентов с более выраженным бронхиальным ремоделированием и повышенным уровнем IL-17A в сыворотке крови. При условии, что индукция TAS2R носит вторичный, компенсаторный характер, рецепторы TAS2R5 и TAS2R20 представляют интерес как наиболее перспективные объекты для дальнейшего изучения.

### 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, 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., Конеv А.В., Гассан Д.А., Котова О.О., Ильин А.В., Шелудько Е.Г., Сугайло И.Ю., Перельман Ю.М. Назальная экспрессия рецепторов горького вкуса TAS2R у больных бронхиальной астмой: взаимосвязь с контролем заболевания, воспалением и бронхиальной обструкцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.33–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-33-44

### For citation:

Naumov D.E., Konev A.V., Gassan D.A., Kotova O.O., Ilyin A.V., Sheludko E.G., Sugaylo I.Yu., Perlman J.M. Nasal expression of bitter taste receptors TAS2R in asthma: associations with the disease control, inflammation and bronchial obstruction. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):33–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-33-44

Ключевые слова: *TAS2R*, астма, экспрессия, эпителий, контроль, цитокины, интерлейкины, спирометрия, морфометрия бронхов.

## NASAL EXPRESSION OF BITTER TASTE RECEPTORS (TAS2R) IN ASTHMA: ASSOCIATIONS WITH THE DISEASE CONTROL, INFLAMMATION AND BRONCHIAL OBSTRUCTION

D.E.Naumov, A.V.Konev, D.A.Gassan, O.O.Kotova, A.V.Ilyin, E.G.Sheludko, I.Yu.Sugaylo, J.M.Perelman

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

**SUMMARY. Introduction.** Bitter taste receptors (TAS2Rs) can be expressed in airway epithelium and are of interest as therapeutic targets for asthma treatment. In a pilot study, we previously identified the most highly expressed TAS2Rs in the nasal epithelium of asthma patients and healthy individuals using NGS. **Aim.** To determine the relationship between TAS2Rs expression in the nasal epithelium and the disease control, inflammatory markers, airway patency and remodeling in patients with asthma. **Materials and methods.** The study included 173 patients with asthma (mean age:  $46.0 \pm 1.13$  years; 60% females) of varying severity (56.4% – mild, 41.3% – moderate, 2.3% – severe asthma), predominantly with an uncontrolled disease course (71%). The patients underwent spirometric examination with obstruction reversibility testing and computed tomography (CT) based morphometric analysis of B1 and B10 segmental bronchi following bronchodilator administration. Serum concentrations of total IgE and cytokines (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-17F, and IL-22) were measured by ELISA and microparticle-based immunofluorescence assay (LEGENDplex), respectively. Expression of *TAS2R4*, *TAS2R5*, *TAS2R14*, *TAS2R20*, *TAS2R31* and *TAS2R38* genes was determined at mRNA level by quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR) in samples obtained from inferior turbinate brush biopsies. **Results.** Expression of all genes except *TAS2R4* showed significant correlations. Decreased asthma control, as assessed by the ACT questionnaire, was associated with increased expression of *TAS2R20* ( $\beta = -0.20$ ,  $p = 0.03$ ) and *TAS2R38* ( $\beta = -0.20$ ,  $p = 0.02$ ) after adjustment for gender, age, body mass index, smoking index, FEV<sub>1</sub>, and IgE level using multiple linear regression. No correlations were found between *TAS2R* gene expression and lung function parameters or bronchodilator response. Using PLS-SEM analysis, it was found that Th17-driven inflammation, primarily determined by IL-17A levels, is the main factor associated with both CT signs of bronchial remodeling (an inverse association with bronchial size ( $\beta = -0.57$ ,  $p < 0.001$ ) and a direct association with bronchial wall thickening ( $\beta = 0.34$ ,  $p = 0.05$ )) as well as with increased *TAS2R* expression (most significantly with *TAS2R5* ( $\beta = 0.40$ ,  $p = 0.01$ ) and *TAS2R20* ( $\beta = 0.41$ ,  $p = 0.01$ )). Bronchial remodeling itself was also associated with upregulation of *TAS2Rs*, particularly *TAS2R5* ( $R^2 = 0.17$ ,  $p = 0.002$ ) and *TAS2R20* ( $R^2 = 0.15$ ,  $p = 0.006$ ). However, a significant association with expression level was observed only for the latent variable reflecting bronchial size ( $\beta = -0.33$ ,  $p < 0.001$  for both *TAS2R5* and *TAS2R20*). **Conclusion.** We found evidence of increased *TAS2R* genes expression with worsening asthma control, as well as in patients with more pronounced bronchial remodeling and elevated serum IL-17A. Given that *TAS2R* upregulation appears to be a secondary, compensatory response, *TAS2R5* and *TAS2R20* receptors emerge as the most promising targets for further investigation.

**Key words:** *TAS2R*, asthma, expression, epithelium, control, cytokines, interleukins, spirometry, bronchial morphometry.

Бронхиальная астма (БА) – распространенное заболевание респираторного тракта с высоким социально-экономическим бременем. Несмотря на то, что распространенность БА и ассоциированный показатель лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (disability-adjusted life years, DALY), снизились за последние три десятилетия, данная патология продолжает оставаться одной из ведущих причин смертности среди хронических респираторных заболеваний, занимая второе место после хронической обструктивной болезни легких [1]. Известно, что БА отличается комплексной этиологией и гетерогенностью патогенетических механизмов, ввиду чего эффективность широко используемых в настоящее время терапевтических подходов оказывается не всегда оптимальной. В связи с этим ведется непрерывный поиск новых молекулярных нарушений и выделение на их основе специфических эндотипов заболевания, что, в

свою очередь, позволяет персонализировать терапию, сосредоточившись на коррекции патогенетических особенностей, характерных для того или иного эндотипа [2].

Исследования, проведенные с начала текущего века, указывают на перспективную роль рецепторов горького вкуса (taste 2 receptors, TAS2R) в качестве новых мишеней для терапии БА. Данное семейство рецепторов экспрессируется не только в ротовой полости, но и во множестве других органов и тканей организма, в том числе в респираторном тракте. Наиболее ярко потенциал применения агонистов TAS2R был продемонстрирован в работе P. Sharma et al., которые установили, что аэрозольное введение горьких соединений (хлорохина или хинина), предшествующее ингаляционной сенсibilизации мышей овальбумином или клещами домашней пыли, значительно снижало количество лейкоцитов в бронхоальвеолярном лаваже, по-

давяло продукцию цитокинов (интерлейкина (IL)-4, IL-5, IL-13, IL-17, CXCL1 (chemokine (C-X-C motif) ligand 1), эотаксина), ингибировало фиброз и гиперплазию гладкомышечных клеток в бронхиальных стенках, продукцию слизи и формирование гиперреактивности дыхательных путей в ответ на метахолин. Хлорохин и хинин также дозозависимо снижали хемотаксис человеческих нейтрофилов, индуцированный IL-8, в условиях *in vitro* [3].

Несмотря на перспективы терапевтического применения агонистов TAS2R, к настоящему моменту особенности экспрессии данных рецепторов в респираторном тракте больных БА остаются слабо изученными. В ранее выполненном пилотном исследовании, используя метод секвенирования нового поколения (NGS), мы впервые провели анализ уровней экспрессии различных TAS2R в назальном эпителии больных БА и здоровых лиц. В результате было установлено, что TAS2R20 значимо апрегулирован при БА, а его уровень обратно коррелирует с контролем заболевания согласно вопроснику Asthma Control Test (ACT). В то же время, экспрессия TAS2R4 и TAS2R5 была взаимосвязана с проходимость дыхательных путей. Мы также обнаружили, что наиболее высокие уровни нормализованной экспрессии были характерны для TAS2R20, TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R38 и TAS2R31 [4]. Учитывая, что уровень экспрессии мРНК TAS2R в эпителиальных клетках в целом невысок (в десятки раз ниже, по сравнению с геном  $\beta_2$ -адренорецепторов – ADRB2) и в некоторых случаях может с трудом поддаваться определению, гены TAS2R20, TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R38 и TAS2R31 были выбраны в качестве наиболее перспективных кандидатов для дальнейшего изучения.

Целью настоящего исследования было определить взаимосвязь экспрессии TAS2R в назальном эпителии с контролем заболевания, маркерами воспаления, проходимость и ремоделированием дыхательных путей у больных БА.

#### 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 года. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

В исследование были включены 173 больных БА. Критериями включения являлись: подтвержденный диагноз персистирующей БА, возраст от 18 до 70 лет. Критериями исключения были: обострение БА, эндокринные, острые (в течение 1 месяца до обследования)

или хронические инфекционные, онкологические заболевания, а также другая респираторная патология, за исключением хронического ринита вне обострения. Средний возраст обследованных составил  $46,0 \pm 1,13$  лет, 60% имели женский пол. Преобладали больные с персистирующей БА легкой (56,4%) и средней (41,3%) тяжести, тогда как лишь 2,3% имели тяжелое течение заболевания. Среди обследованных 25% являлись активными курильщиками, а 11% курили в прошлом. Медианный индекс массы тела (ИМТ) составил 27,8 (23,7; 32,8)  $\text{кг}/\text{м}^2$ , ожирением страдали 37,6% больных. Контроль заболевания определяли с помощью вопросника ACT, 71% обследованных имели неконтролируемое течение БА.

С целью оценки степени бронхиальной обструкции всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария), при этом оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), величины объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ), соотношение  $\text{ОФВ}_1$  к ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость на уровнях 50% ФЖЕЛ ( $\text{МОС}_{50}$ ), 75% ФЖЕЛ ( $\text{МОС}_{75}$ ), а также среднюю объемную скорость ( $\text{СОС}_{25-75}$ ). Обратимость бронхиальной обструкции ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) определяли в тесте с ингаляцией 400 мкг сальбутамола.

С целью определения морфометрических характеристик бронхов 148 больным БА на фоне действия бронхолитика и при задержке дыхания на вдохе была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной полости на аппарате Canon Aquilion Lightning (Япония). Полученные DICOM-данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Slicer CIP 1.0. Для анализа были выбраны сегментарные бронхи В1 (верхушечный бронх верхней доли) и В10 (заднебазальный бронх нижней доли) правого легкого, как бронхи, имеющие наиболее перпендикулярный ход к аксиальной плоскости и, вследствие этого, позволяющие произвести наиболее достоверные измерения. Измеряли наружный (OD, мм) и внутренний (ID, мм) диаметр бронхов, с вычислением средней толщины (WT, мм) и относительной площади (по отношению к общей площади стенки и просвета бронха, WA, %) бронхиальной стенки.

Концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, интерферона (IFN)- $\gamma$ , фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , IL-17A, IL-17F, IL-22 в сыворотке крови определяли с помощью набора LEGENDplex HU Th Cytokine Panel (12-plex) (Biolegend, США) на точном цитометре FACSCanto II (BD Biosciences, США). Уровень общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами IgE общий-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия). Измерения цитокинов и IgE были проведены у 165 больных БА с соблюдением требований фирм производителей и с учетом инструкций к наборам реагентов.

Образцы эпителия получали методом браш-биопсии из нижней носовой раковины. Перед проведением манипуляции больные выполняли очистку носовых ходов. Немедленно после взятия клетки смывали в RTL-буфер (Magen, КНР) и образец замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента выделения РНК. Выделение РНК производили наборами HiPure Total RNA Kit (Magen, КНР), включая этап обработки ДНКазой, согласно протоколу производителя. Качественные образцы РНК, без признаков существенной деградации по данным электрофоретического разделения, подвергали обратной транскрипции с помощью набора реагентов RNAscribe RT (Биолабмикс, Россия). Амплификацию участка кДНК для каждого гена выполняли в тройных повто-

рах в ходе количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате CFX96 (Bio-Rad, США). Смесь для ПЦР включала в себя: кДНК-матрица – 100 нг; 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen,  $\text{MgCl}_2$  – 2,5 мМ, dNTP – 0,25 мМ, праймеры прямой и обратный (табл. 1) – по 0,2 мкМ, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 10 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация –  $96^{\circ}\text{C}/1,5$  минуты, 45 циклов – денатурация  $96^{\circ}\text{C}/5$  секунд, отжиг при специфичной для каждого гена температуре (табл. 1)/10 секунд, элонгация  $72^{\circ}\text{C}/10$  секунд. В качестве референсных генов использовали *B2M* и *PPIA*.

**Таблица 1**  
**Последовательности праймеров и температура отжига, использованная в количественной ПЦР для каждого гена**

Ген	Последовательность праймеров	Температура отжига, $^{\circ}\text{C}$
<i>TAS2R4</i>	прямой 5' - CAGGGATGGATATGGGGAC -3'	59
	обратный 5' - TTTGCTGTTGTTTTTCAGTTTAGG -3'	
<i>TAS2R5</i>	прямой 5' - AGCSTATCCTTCTCTTCATTCTCTCAT -3'	63
	обратный 5' - CGAGCACACACTGTCTTCCAC -3'	
<i>TAS2R14</i>	прямой 5' - CTCTATGCCATTTTTCTCTCTGTCT -3'	60
	обратный 5' - ATAAGCCATCCCATCACCTG -3'	
<i>TAS2R20</i>	прямой 5' - ATCCATCATCCACTCATTCATTCTG -3'	61
	обратный 5' - GAGTTGACTGGTTCTGTCCTTTTG -3'	
<i>TAS2R31</i>	прямой 5' - CAGTGTGGTAGTGGTTCTATTTGTTATTG -3'	62
	обратный 5' - ACAGGTTTGTTTTCCAGACTCCC -3'	
<i>TAS2R38</i>	прямой 5' - GTCTCTGTCTCCTTTTTCTGCTTCTT -3'	63
	обратный 5' - CCAACACAAACCATCACCCSTAT -3'	
<i>B2M</i>	прямой 5' - CCGTGTGAACCATGTGACTTTGT-3'	62
	обратный 5' - TGCGGCATCTTCAAACCTCC-3'	
<i>PPIA</i>	прямой 5' - TGCTTGTAGCATATAGAGCCTCTCC -3'	62
	обратный 5' - GAAGGGTTTTTCTCAGCTTAGATTG -3'	

Основные статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Дополнительные исследования комплекса взаимосвязей между изучаемыми переменными проводили методом частных наименьших квадратов в моделях структурных уравнений (PLS-SEM), используя программное обеспечение SmartPLS 4 (SmartPLS GmbH, Германия). Расчеты сравнительных уровней экспрессии выполняли по методу  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  с помощью программы REST 2009 (Corbett Research Pty Ltd, Германия). Дополнительно рассчитывали индивидуальные показатели нормализованной экспрессии *TAS2R* для каждого пациента ( $\Delta\text{Ct}$ ), выраженные как разность между сред-

ним арифметическим пороговых циклов референсных генов и пороговым циклом каждого из генов *TAS2R*. Количественные данные представлены в формате  $M \pm m$  – среднее арифметическое и его стандартная ошибка или  $Me (Q1-Q3)$  – медиана и межквартильный интервал. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. С целью коррекции ассоциаций на ковариаты использовали множественную линейную регрессию. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение**

За исключением *TAS2R4*, уровни экспрессии про-

чих генов *TAS2R* достоверно коррелировали друг с другом (табл. 2).

**Таблица 2**

**Корреляции между экспрессией ( $\Delta Ct$ ) различных генов *TAS2R***

	$\Delta Ct$ <i>TAS2R5</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R14</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R20</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R31</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R38</i>
$\Delta Ct$ <i>TAS2R4</i>	$\rho = 0,14$ $p = 0,07$	$\rho = 0,10$ $p = 0,20$	$\rho = 0,12$ $p = 0,12$	$\rho = 0,12$ $p = 0,13$	$\rho = 0,06$ $p = 0,42$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R5</i>		$\rho = 0,76$ $p < 0,001$	$\rho = 0,80$ $p < 0,001$	$\rho = 0,85$ $p < 0,001$	$\rho = 0,79$ $p < 0,001$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R14</i>			$\rho = 0,86$ $p < 0,001$	$\rho = 0,68$ $p < 0,001$	$\rho = 0,84$ $p < 0,001$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R20</i>				$\rho = 0,67$ $p < 0,001$	$\rho = 0,91$ $p < 0,001$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R31</i>					$\rho = 0,66$ $p < 0,001$

*Примечание:* здесь и далее: значимые ассоциации выделены серым цветом.

Курение не оказывало существенного влияния на экспрессию *TAS2R* – ее уровень не имел отличий у активных курильщиков по сравнению с никогда не курившими пациентами (*TAS2R4* – ниже в 1,03 раза,  $p = 0,88$ ; *TAS2R5* – выше в 1,27 раза,  $p = 0,30$ ; *TAS2R14* – выше в 1,08 раза,  $p = 0,71$ ; *TAS2R20* – выше в 1,23 раза  $p = 0,43$ ; *TAS2R31* – выше в 1,48 раза,  $p = 0,10$ ; *TAS2R38* – выше в 1,06 раза,  $p = 0,82$ ). Взаимосвязь экспрессии *TAS2R* с интенсивностью курения (индекс пачка-лет) также не прослеживалась на уровне корреляций (*TAS2R4*  $\rho = 0,08$ ,  $p = 0,61$ ; *TAS2R5*  $\rho = -0,01$ ,  $p = 0,95$ ; *TAS2R14*  $\rho = -0,17$ ,  $p = 0,27$ ; *TAS2R20*  $\rho = -0,11$ ,  $p = 0,50$ ; *TAS2R31*  $\rho = -0,05$ ,  $p = 0,76$ ; *TAS2R38*  $\rho = -0,08$ ,  $p = 0,60$ ).

Экспрессия *TAS2R* достоверно не отличалась у больных с неконтролируемым течением БА по сравнению с теми, кто имел частичный или полный контроль заболевания (*TAS2R4* – выше в 1,38 раза,  $p = 0,19$ ; *TAS2R5* – ниже в 1,04 раза,  $p = 0,87$ ; *TAS2R14* – выше в 1,25 раза,  $p = 0,31$ ; *TAS2R20* – выше в 1,33 раза  $p = 0,28$ ; *TAS2R31* – выше в 1,07 раза,  $p = 0,79$ ; *TAS2R38* – выше в 1,56 раза,  $p = 0,10$ ). Тем не менее, были обнаружены значимые обратные корреляционные взаимосвязи

между уровнем экспрессии некоторых *TAS2R* и контролем БА (*TAS2R4*  $\rho = 0,04$ ,  $p = 0,61$ ; *TAS2R5*  $\rho = -0,13$ ,  $p = 0,10$ ; *TAS2R14*  $\rho = -0,19$ ,  $p = 0,01$ ; *TAS2R20*  $\rho = -0,24$ ,  $p = 0,002$ ; *TAS2R31*  $\rho = -0,14$ ,  $p = 0,06$ ; *TAS2R38*  $\rho = -0,25$ ,  $p < 0,001$ ). После коррекции на пол, возраст, ИМТ, индекс курения, ОФВ<sub>1</sub> и уровень IgE методом множественной регрессии взаимосвязь с контролем БА оставалась значимой для генов *TAS2R20* ( $R^2 = 0,12$ ,  $F(7,156) = 2,98$ ,  $p = 0,006$ ;  $\beta = -0,20$ ,  $p = 0,03$ ) и *TAS2R38* ( $R^2 = 0,11$ ,  $F(7,156) = 2,68$ ,  $p = 0,01$ ;  $\beta = -0,20$ ,  $p = 0,02$ ).

Состояние вентиляционной функции легких по данным спирометрии, а также реакция на сальбутамол не имели какой-либо взаимосвязи с экспрессией *TAS2R*. У больных с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> < 60%) экспрессия *TAS2R4* была увеличена в 1,05 раза ( $p = 0,88$ ), *TAS2R5* – в 1,23 раза ( $p = 0,47$ ), *TAS2R14* – в 1,007 раза ( $p = 0,98$ ), *TAS2R20* – в 1,06 раза ( $p = 0,86$ ), *TAS2R31* – в 1,41 раза ( $p = 0,20$ ), *TAS2R38* – в 1,19 раза ( $p = 0,58$ ). Значимые корреляции между показателями вентиляционной функции легких и экспрессией *TAS2R* отсутствовали (табл. 3).

**Таблица 3**

**Корреляционные взаимосвязи между экспрессией *TAS2R* и некоторыми показателями вентиляционной функции легких**

	ФЖЕЛ, % должн.	ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> сальб., %
$\Delta Ct$ <i>TAS2R4</i>	$\rho = 0,11$ , $p = 0,16$	$\rho = 0,07$ , $p = 0,37$	$\rho = -0,05$ , $p = 0,49$	$\rho = 0,16$ , $p = 0,06$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R5</i>	$\rho = -0,06$ , $p = 0,44$	$\rho = -0,03$ , $p = 0,66$	$\rho = -0,008$ , $p = 0,92$	$\rho = 0,02$ , $p = 0,84$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R14</i>	$\rho = -0,08$ , $p = 0,29$	$\rho = -0,04$ , $p = 0,56$	$\rho = 0,02$ , $p = 0,81$	$\rho = -0,06$ , $p = 0,48$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R20</i>	$\rho = -0,09$ , $p = 0,22$	$\rho = -0,01$ , $p = 0,90$	$\rho = 0,07$ , $p = 0,36$	$\rho = -0,04$ , $p = 0,65$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R31</i>	$\rho = -0,09$ , $p = 0,23$	$\rho = -0,08$ , $p = 0,32$	$\rho = -0,07$ , $p = 0,36$	$\rho = 0,13$ , $p = 0,14$
$\Delta Ct$ <i>TAS2R4</i>	$\rho = -0,12$ , $p = 0,12$	$\rho = -0,07$ , $p = 0,35$	$\rho = 0,003$ , $p = 0,96$	$\rho = -0,05$ , $p = 0,59$

Тем не менее, мы обнаружили высоко значимые корреляции между уровнями экспрессии генов *TAS2R* (за исключением *TAS2R4*) и показателями морфометрии сегментарных бронхов, отражающими ремоделирование дыхательных путей. Например,  $ID_{B1}$  коррелировал с *TAS2R5* ( $\rho = -0,25$ ,  $p = 0,002$ ), *TAS2R14* ( $\rho = -0,17$ ,  $p = 0,04$ ), *TAS2R20* ( $\rho = -0,24$ ,  $p = 0,003$ ), *TAS2R31* ( $\rho = -0,19$ ,  $p = 0,02$ ),  $ID_{B10}$  – с *TAS2R5* ( $\rho = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R14* ( $\rho = -0,29$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R20* ( $\rho = -0,31$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R31* ( $\rho = -0,38$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R38* ( $\rho = -0,23$ ,  $p = 0,004$ ), а  $WA_{B10}$  – с *TAS2R5* ( $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,007$ ), *TAS2R14* ( $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,008$ ), *TAS2R20* ( $\rho = 0,3$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R31* ( $\rho = 0,18$ ,  $p = 0,03$ ), *TAS2R38* ( $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,007$ ). С целью определить, с

каким *TAS2R* признаки ремоделирования ассоциированы в наибольшей степени, был применен анализ PLS-SEM, при этом переменные  $ID_{B1}$ ,  $OD_{B1}$ ,  $ID_{B10}$ ,  $OD_{B10}$  и  $WT_{B1}$ ,  $WA_{B1}$ ,  $WT_{B10}$ ,  $WA_{B10}$  были объединены в латентные переменные «размер бронхов» и «утолщение бронхиальной стенки» соответственно. В результате, значимые взаимосвязи были получены для всех генов, кроме *TAS2R4*. Анализ коэффициентов детерминации ( $R^2$ ) позволил установить, что по уровню ассоциации экспрессии с ремоделированием дыхательных путей исследуемые гены могут быть ранжированы в следующем порядке: *TAS2R5* > *TAS2R20* > *TAS2R31* > *TAS2R14* > *TAS2R38* (табл. 4).

Таблица 4

Независимые ассоциации показателей ремоделирования бронхов с экспрессией генов *TAS2R* в моделях PLS-SEM

	$\Delta Ct$ <i>TAS2R4</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R5</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R14</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R20</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R31</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R38</i>
Общая характеристика модели	$R^2 = 0,03$ , $p = 0,32$	$R^2 = 0,17$ , $p = 0,002$	$R^2 = 0,12$ , $p = 0,02$	$R^2 = 0,15$ , $p = 0,006$	$R^2 = 0,14$ , $p = 0,008$	$R^2 = 0,10$ , $p = 0,03$
Размер бронхов	$\beta = -0,15$ $p = 0,14$	$\beta = -0,33$ , $p < 0,001$	$\beta = -0,19$ $p = 0,02$	$\beta = -0,17$ $p = 0,04$	$\beta = -0,33$ $p < 0,001$	$\beta = -0,11$ $p = 0,22$
Утолщение бронхиальной стенки	$\beta = -0,18$ , $p = 0,23$	$\beta = 0,14$ , $p = 0,39$	$\beta = 0,21$ , $p = 0,30$	$\beta = 0,29$ , $p = 0,22$	$\beta = 0,1$ , $p = 0,52$	$\beta = 0,26$ , $p = 0,25$

Примечание: здесь и далее:  $\beta$  – стандартизованные коэффициенты путей.

При анализе взаимосвязей экспрессии *TAS2R* с уровнями цитокинов в сыворотке крови больных БА, наиболее часто корреляции обнаруживались с IL-5 (для *TAS2R5* ( $\rho = 0,24$ ,  $p = 0,002$ ), *TAS2R14* ( $\rho = 0,21$ ,  $p = 0,008$ ), *TAS2R20* ( $\rho = 0,26$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R31* ( $\rho = 0,23$ ,  $p = 0,003$ ), *TAS2R38* ( $\rho = 0,24$ ,  $p = 0,002$ )) и IL-17A (для *TAS2R5* ( $\rho = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R14* ( $\rho = 0,19$ ,  $p = 0,01$ ), *TAS2R20* ( $\rho = 0,30$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R31* ( $\rho = 0,30$ ,  $p < 0,001$ ), *TAS2R38* ( $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,004$ )), реже – с IL-6 (для *TAS2R20* ( $\rho = 0,21$ ,  $p = 0,006$ ), *TAS2R31* ( $\rho = 0,20$ ,  $p = 0,01$ )) и IL-9 (для *TAS2R5* ( $\rho = 0,17$ ,  $p = 0,03$ ), *TAS2R20* ( $\rho = 0,16$ ,  $p = 0,04$ ), *TAS2R31* ( $\rho = 0,18$ ,  $p = 0,02$ )). Значимых корреляций экспрессии *TAS2R* с уровнем общего IgE обнаружено не было. Учитывая высокую мультиколлинеарность, характерную для концентраций цитокинов в сыворотке крови, с целью выявления наиболее существенных ассоциаций уровней цитокинов с экспрессией *TAS2R* был проведен анализ PLS-SEM. При этом цитокины были распределены в латентные переменные согласно Th-типу воспалительного ответа (Th1 – IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ; Th2 – IL-4, IL-5, IL-10, IL-13; Th9 – IL-9, IL-10, IL-13; Th17 – IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22; Th22 – IL-22, IL-13, TNF- $\alpha$ ) [5–9] и рассматривались как предикторы, а уровни экспрессии генов *TAS2R* – как зависимые переменные. В результате было установлено, что экспрессия большинства генов (за исклю-

чением *TAS2R4*) была взаимосвязана с концентрациями цитокинов; по степени данной взаимосвязи ( $R^2$ ) гены составляли следующий ряд: *TAS2R5* > *TAS2R20* > *TAS2R31* > *TAS2R38* > *TAS2R14*. Достоверная ассоциация отмечалась только с Th17 воспалением (табл. 5), причем, единственным значимым индикатором с наибольшим весовым коэффициентом ( $w = 1,43$ ,  $p = 0,003$ ) в данной латентной переменной являлся уровень IL-17A.

Применив аналогичный подход, мы проанализировали взаимосвязь цитокинов с признаками ремоделирования дыхательных путей. При этом латентные переменные, описывающие Th-тип воспаления, являлись независимыми, а переменные, отражающие размер бронхов и утолщение бронхиальной стенки – зависимыми. Цитокиновый профиль был значимо ассоциирован как с размером бронхов, так и с утолщением бронхиальной стенки. Как и ранее, единственной латентной переменной, показавшей достоверную ассоциацию с ремоделированием, было Th17 воспаление (табл. 6), а ее наиболее значимым компонентом являлся IL-17A (весовой коэффициент  $w = 1,62$ ,  $p < 0,001$ ). Интересно, что компонент, представленный IL-17F, был также значим, но имел отрицательный весовой коэффициент ( $w = -0,86$ ,  $p = 0,008$ ).

Таблица 5

Независимые ассоциации сывороточных концентраций цитокинов с экспрессией генов *TAS2R* с в моделях PLS-SEM

	$\Delta Ct$ <i>TAS2R4</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R5</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R14</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R20</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R31</i>	$\Delta Ct$ <i>TAS2R38</i>
Общая характеристика модели	$R^2 = 0,04,$ $p = 0,29$	$R^2 = 0,13,$ $p = 0,002$	$R^2 = 0,06,$ $p = 0,10$	$R^2 = 0,13,$ $p = 0,002$	$R^2 = 0,10,$ $p = 0,02$	$R^2 = 0,08,$ $p = 0,02$
Th1	$\beta = -0,04,$ $p = 0,82$	$\beta = 0,20,$ $p = 0,18$	$\beta = 0,13,$ $p = 0,32$	$\beta = 0,11,$ $p = 0,39$	$\beta = 0,12,$ $p = 0,46$	$\beta = 0,06,$ $p = 0,62$
Th2	$\beta = -0,13,$ $p = 0,56$	$\beta = 0,07,$ $p = 0,59$	$\beta = 0,21,$ $p = 0,17$	$\beta = 0,26,$ $p = 0,12$	$\beta = 0,08,$ $p = 0,60$	$\beta = 0,23,$ $p = 0,13$
Th9	$\beta = -0,06,$ $p = 0,83$	$\beta = -0,28,$ $p = 0,14$	$\beta = -0,29,$ $p = 0,13$	$\beta = -0,30,$ $p = 0,15$	$\beta = -0,15,$ $p = 0,44$	$\beta = -0,24,$ $p = 0,20$
Th17	$\beta = 0,02,$ $p = 0,86$	$\beta = 0,40,$ $p = 0,01$	$\beta = 0,26,$ $p = 0,05$	$\beta = 0,41,$ $p = 0,01$	$\beta = 0,33,$ $p = 0,03$	$\beta = 0,33,$ $p = 0,02$
Th22	$\beta = 0,20,$ $p = 0,32$	$\beta = -0,02,$ $p = 0,85$	$\beta = -0,05,$ $p = 0,69$	$\beta = -0,10,$ $p = 0,47$	$\beta = -0,03,$ $p = 0,85$	$\beta = -0,08,$ $p = 0,51$

Таблица 6

Независимые ассоциации сывороточных концентраций цитокинов с ремоделированием дыхательных путей в моделях PLS-SEM

	Размер бронхов	Утолщение бронхиальной стенки
Общая характеристика модели	$R^2 = 0,44, p < 0,001$	$R^2 = 0,14, p = 0,01$
Th1	$\beta = 0,11, p = 0,33$	$\beta = -0,11, p = 0,40$
Th2	$\beta = -0,31, p = 0,37$	$\beta = 0,02, p = 0,97$
Th9	$\beta = 0,00, p = 0,99$	$\beta = 0,19, p = 0,73$
Th17	$\beta = -0,57, p < 0,001$	$\beta = 0,34, p = 0,05$
Th22	$\beta = 0,09, p = 0,57$	$\beta = -0,10, p = 0,67$

Таким образом, мы установили, что экспрессия *TAS2R* увеличивается в назальном эпителии больных БА по мере снижения контроля заболевания и развития признаков ремоделирования дыхательных путей, отражающих необратимый компонент бронхиальной обструкции. При этом, по всей видимости, основным гуморальным фактором, ответственным как за ремоделирование, так и за повышение транскрипции *TAS2R*, является IL-17A. Зафиксированные изменения экспрессии в верхних дыхательных путях, происходящие на фоне ремоделирования нижних дыхательных путей, отражают единство патологических процессов на всем протяжении респираторного тракта и описываются концепцией «единых дыхательных путей» [10]. Не исключено, что схожие изменения экспрессии могут иметь место и в других типах клеток, например, в гладкой мускулатуре дыхательных путей.

Основываясь на немногочисленных известных фактах, можно утверждать, что наблюдаемая повышенная регуляция *TAS2R* в эпителиальных клетках носит компенсаторный характер и отражает протекающие сано-

генетические процессы, вероятно, в некоторой степени замедляющие ремоделирование и/или другие сопутствующие патологические явления в дыхательных путях больных БА. Так, известно, что *TAS2R* способны ингибировать пролиферацию и сокращение гладкомышечных клеток, подавлять IgE-опосредованную активацию тучных клеток, способствовать продукции оксида азота и повышать активность цилиарного аппарата в эпителии дыхательных путей, а также тормозить секрецию провоспалительных медиаторов мононуклеарами периферической крови [11]. Тем не менее, компенсаторный эффект гиперэкспрессии *TAS2R*, очевидно, не способен кардинальным образом повлиять на прогрессирование заболевания. Ключевой проблемой для объяснения данной особенности могут являться ограниченные знания об эндогенных агонистах *TAS2R*. На сегодняшний день известно лишь о том, что потенциальными лигандами *TAS2R* могут служить желчные кислоты [12], для которых также была продемонстрирована способность ослаблять аллергическое воспаление и гиперреактивность дыхательных путей в

модели БА у мышей [13]; не исключено, что данные эффекты частично опосредованы *TAS2R*.

Несмотря на то, что в более раннем исследовании был экспериментально показан активирующий эффект Th2 воспаления (IL-4, IL-5, IL-13) на транскрипцию *TAS2R* [14], мы обнаружили наиболее сильную взаимосвязь IL-17A с экспрессией данных генов. IL-17A – провоспалительный цитокин, в норме играющий ключевую роль в антибактериальном и противогрибковом иммунитете. Он преимущественно продуцируется Th17 клетками, популяция которых дифференцируется из наивных CD4+ Т-клеток (Th0) при одновременном действии на них трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$  и IL-6, и в дальнейшем поддерживается IL-23 и IL-1 $\beta$ . Фактически, данные цитокины являются прямыми индукторами синтеза IL-17. При этом главным транскрипционным фактором, регулирующим образование IL-17, является – ROR $\gamma$ t [15,16].

Помимо Th17 клеток, IL-17A может продуцироваться CD8+ Т-клетками,  $\gamma\delta$  Т-клетками, естественными киллерами (NK) и врожденными лимфоидными клетками. IL-17A оказывает свой эффект, связываясь с гетеродимерным рецептором, состоящим из IL-17RA и IL-17RC субъединиц, что активирует сигнальные пути ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), янус-киназы/транскрипционных факторов трансдукции сигнала и активации транскрипции (JAK/STAT), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы B (Akt), митоген-активируемой протеинкиназы, ССААТ/энхансер-связывающих белков. В результате увеличивается продукция цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), матриксных металлопротеаз, хемокинов CCL1/CCL2 и антимикробных пептидов. Таким образом, учитывая описанную ранее чувствительность *TAS2R* к бактериальным компонентам и их роль в неспецифической антибактериальной защите [17], можно выдвинуть гипотезу, что IL-17A-опосредованная индукция данных рецепторов является физиологически обоснованным элементом иммунного ответа на микробные патогены.

Роль IL-17 в патогенезе БА изучена достаточно хорошо. Повышенные уровни данного интерлейкина обнаруживались в сыворотке крови, мокроте, а также в назальных и бронхиальных биоптатах, полученных от больных лиц. При этом концентрации IL-17 были более высокими у больных средней и тяжелой БА. Ключевым признаком БА с высоким вкладом в патогенез Th17 клеток является нейтрофильное воспаление, которое, в отличие от более типичного – эозинофильного, плохо контролируется ингаляционными глюкокортикоидами. Известно, что Th2 и Th17 клетки находятся в антагонистических отношениях: например, IL-13 ингибирует продукцию IL-17, а IL-17 подавляет экспрессию генов, индуцируемых IL-13. Тем не менее, супрессивный эффект IL-17 не ограничивается

только IL-13, но затрагивает и другие Th2-ассоциированные сигнальные пути. Выявленные нами взаимосвязи между сывороточной концентрацией IL-17A и ремоделированием бронхов по данным КТ поддерживаются более ранними наблюдениями. Так, было показано, что IL-17A может индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход в эпителиальных клетках бронхов, стимулировать гиперплазию бокаловидных клеток и секрецию муцина MUC5AC, способствовать продукции TGF- $\beta$ 1 и коллагена фибробластами легких, повышать гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток в стенке дыхательных путей [18]. Интересно, что мы обнаружили признаки обратной взаимосвязи IL-17F с ремоделированием бронхов. Данная особенность может быть обусловлена тем, что IL-17F является менее сильным индуктором различных факторов транскрипции и IL-8 по сравнению с IL-17A, но связывается с теми же рецепторами, блокируя их для дальнейшего взаимодействия [19]. Кроме того, показана возможность образования гетеродимеров IL-17A/F, которые также будут обладать сниженной функциональной активностью и ослаблять совокупный эффект от продуцируемого IL-17A [20].

Согласно полученным нами данным, гены рецепторов *TAS2R5* и *TAS2R20* являются наиболее восприимчивыми к повышенной регуляции у тех больных БА, заболевание у которых сопровождается Th17 воспалением и ремоделированием бронхов. Более высокая экспрессия *TAS2R20* также была ассоциирована с плохим контролем заболевания, и, таким образом, был фактически воспроизведен результат, полученный нами ранее на выборке меньшей численности [4].

Среди ограничений проведенного исследования можно отметить тот факт, что различия в экспрессии генов *TAS2R* между больными БА и здоровыми лицами остались нераскрытыми. Проведенное нами ранее исследование [4] и наблюдения других авторов позволяют предполагать, что экспрессия *TAS2R* при БА может быть увеличена [14, 21]. Тем не менее, опираясь на полученные результаты, можно ожидать, что повышенная регуляция соответствующих генов будет наблюдаться не у всех больных, а лишь у тех, кто имеет прогрессирующее течение БА или тяжелую форму заболевания с резистентностью к терапии ингаляционными глюкокортикоидами. Кроме этого, мы не проводили оценку ассоциации экспрессии *TAS2R* с постбронходилатационными значениями показателей вентиляционной функции легких. Несмотря на то, что КТ-морфометрия позволяет получить более точную информацию о структурных нарушениях бронхиальной стенки, данный метод является трудоемким и сопряжен с лучевой нагрузкой на пациента. В то же время спирометрическое исследование широко распространено и могло бы служить более стандартизированным методом, позволяющим заподозрить повышенную экспрессию *TAS2R* в случае выявления необратимой бронхиальной обструкции. Наконец, хотя экспрессия

функциональных TAS2R в эпителии дыхательных путей была продемонстрирована ранее [17], в настоящей работе мы не измеряли уровень белка данных рецепторов. В целом, содержание белка TAS2R должно соответствовать уровню транскрипции генов, однако полностью исключить возможный эффект посттранскрипционной регуляции не представляется возможным.

### Выводы

В проведенном исследовании мы впервые обнаружили ассоциацию экспрессии генов *TAS2R* в назальном эпителии с контролем заболевания, сывороточным уровнем IL-17A и ремоделированием бронхов у больных БА. Экспрессия *TAS2R20* и *TAS2R38* возрастала по мере снижения контроля БА, после поправок на различные кофакторы. Th17 воспаление, опосредованное, прежде всего, IL-17A, и сопутствующие признаки ремоделирования сегментарных бронхов по данным КТ сопровождалась увеличением экспрессии *TAS2R5*, *TAS2R20* и, в меньшей степени, других генов *TAS2R*. Единственным геном, показавшим наименьшую ассоциацию с изучаемыми клинико-функциональными, биохимическими и морфологическими особенностями, был *TAS2R4*. Хотя направленность причинно-следственных взаимосвязей ремоделирования и *TAS2R* остается неисследованной, представляется наиболее вероятным, что активация транскрипции *TAS2R* происходит вторично, на фоне увеличения IL-17A, и может

носить компенсаторный характер. Если данное предположение верно, то *TAS2R5* и *TAS2R20* могут являться наиболее перспективными терапевтическими мишенями для лечения БА, в том числе тяжелой, стероид-резистентной формы заболевания. Дальнейшие исследования, прежде всего, должны быть направлены на определение фактической возможности апрегуляции *TAS2R* под влиянием IL-17A и уточнение функциональных последствий активации рецепторов *TAS2R5* и *TAS2R20* на эпителии дыхательных путей в аспекте изменения продукции таких медиаторов, как TGF- $\beta$ 1, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), металлопротеазы (MMP) и их ингибиторы (TIMP), способствующих эпителиально-мезенхимальному переходу, фиброзу, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток.

### 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 Российского научного фонда (проект №23-15-00372)

### Funding Sources

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Yuan L., Tao J., Wang J., She W., Zou Y., Li R., Ma Y., Sun C., Bi S., Wei S., Chen H., Guo X., Tian H., Xu J., Dong Y., Ma Y., Sun H., Lv W., Shang Z., Jiang Y., Lv H., Zhang M. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021 // *EClinical-Medicine*. 2025. Vol.80. Article number:103051. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>
2. Zhang W., Zhang Y., Li L., Chen R., Shi F. Unraveling heterogeneity and treatment of asthma through integrating multi-omics data // *Front. Allergy*. 2024. Vol.5. Article number:1496392. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1496392>
3. 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>
4. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Конев А.В., Перельман Ю.М. Анализ экспрессии рецепторов горького вкуса TAS2R в назальном эпителии больных бронхиальной астмой методом секвенирования нового поколения // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2025. Вып.95. С.8–17. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-95-8-17>
5. Zeng G., Zhang G., Chen X. Th1 cytokines, true functional signatures for protective immunity against TB? // *Cell. Mol. Immunol.* 2018. Vol.15, Iss.3. P.206–215. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.113>
6. Webster H.C., Gamino V., Andrusaitis A.T., Ridgewell O.J., McCowan J., Shergold A.L., Heieis G.A., Milling S.W.F., Maizels R.M., Perona-Wright G. Tissue-based IL-10 signalling in helminth infection limits IFN $\gamma$  expression and promotes the intestinal Th2 response // *Mucosal Immunol.* 2022. Vol.15, Iss.6. P.1257–1269. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00513-y>
7. Roostaee A., Yaghobi R., Afshari A., Jafarinia M. Regulatory role of T helper 9/interleukin-9: transplantation view // *Heliyon*. 2024. Vol.10, Iss.4. Article number: e26359. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26359>
8. Guglani L., Khader S.A. Th17 cytokines in mucosal immunity and inflammation // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2010. Vol.5, Iss.2. P.120–127. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328335c2f6>
9. Zhang K., Chen L., Zhu C., Zhang M., Liang C. Current knowledge of Th22 Cell and IL-22 functions in infectious diseases // *Pathogens*. 2023. Vol.12, Iss.2. Article number:176. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020176>
10. Fokkens W., Reitsma S. Unified airway disease: a contemporary review and introduction // *Otolaryngol. Clin.*

North Am. 2023. Vol.56, Iss.1. P.1–10. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.09.001>

11. Camoretti-Mercado B., Lockey R.F. Bitter taste receptors in the treatment of asthma: opportunities and challenges // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol.146, Iss.4. P.776–779. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.036>

12. Ziegler F., Steuer A., Di Pizio A., Behrens M. Physiological activation of human and mouse bitter taste receptors by bile acids // *Commun. Biol.* 2023. Vol.6, Iss.1. Article number:612. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04971-3>

13. Nakada E.M., Bhakta N.R., Korwin-Mihavics B.R., Kumar A., Chamberlain N., Bruno S.R., Chapman D.G., Hoffman S.M., Daphtary N., Aliyeva M., Irvin C.G., Dixon A.E., Woodruff P.G., Amin S., Poynter M.E., Desai D.H., Anathy V. Conjugated bile acids attenuate allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by inhibiting UPR transducers // *JCI Insight.* 2019. Vol.4, Iss.9. Article number:e98101. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98101>

14. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa // *Clin. Exp. Allergy.* 2016. Vol.46, Iss.4. P.584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>

15. Song M., Liang J., Wang L., Li W., Jiang S., Xu S., Tang L., Du Q., Liu G., Meng H., Zhai D., Shi S., Yang Y., Zhang L., Zhang B. IL-17A functions and the therapeutic use of IL-17A and IL-17RA targeted antibodies for cancer treatment // *Int. Immunopharmacol.* 2023. Vol.123. Article number:110757. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110757>

16. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology // *Nat. Rev. Immunol.* 2023. Vol.23, Iss.1. P.38–54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>

17. Freund J.R., Lee R.J. Taste receptors in the upper airway // *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2018. Vol.4, Iss.1. P.67–76. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.004>

18. Rahmawati S.F., Te Velde M., Kerstjens H.A.M., Dömling A.S.S., Groves M.R., Gosens R. Pharmacological rationale for targeting IL-17 in asthma // *Front. Allergy.* 2021. Vol.2. Article number:694514. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.694514>

19. Zhou Y., Toh M.L., Zrioual S., Miossec P. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells // *Cytokine.* 2007. Vol.38, Iss.3. P.157–164. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.06.002>

20. Goedken E.R., Su Z., Lipovsky A., Kannan A., Chu K.L., Ciura S., Foley S.E., Frank K.E., Goess C.A., Gopalakrishnan S., Greszler S.N., Khan H.A., Leys L.J., King J.J., Mathieu S.L., Panchal S.C., Paulsboe S., Perham M., Ramos A.L., Slivka P.F., Srikumaran M., Webster M.P., Wambeke E.L., Zhu H., Scott V.E., McGaraughty S., Honore P. Small molecule interleukin (IL) 17A/A antagonists and antibodies blocking both IL17A/A and IL17A/F demonstrate equivalent degrees of efficacy in preclinical models of skin and joint inflammation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2025. Vol.392, Iss.4. Article number:103525. <https://doi.org/10.1016/j.jpvet.2025.103525>

21. 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>

## REFERENCES

1. Yuan L., Tao J., Wang J., She W., Zou Y., Li R., Ma Y., Sun C., Bi S., Wei S., Chen H., Guo X., Tian H., Xu J., Dong Y., Ma Y., Sun H., Lv W., Shang Z., Jiang Y., Lv H., Zhang M. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *EClinical-Medicine* 2025; 80:103051. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>

2. Zhang W., Zhang Y., Li L., Chen R., Shi F. Unraveling heterogeneity and treatment of asthma through integrating multi-omics data. *Front. Allergy* 2024; 5:1496392. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1496392>

3. 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>

4. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perelman J.M. [Analysis of TAS2R bitter taste receptors expression in the nasal epithelium of asthma patients by next generation sequencing]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 95:8–17 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-95-8-17>

5. Zeng G., Zhang G., Chen X. Th1 cytokines, true functional signatures for protective immunity against TB? *Cell. Mol. Immunol.* 2018; 15(3):206–215. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.113>

6. Webster H.C., Gamino V., Andrusaitė A.T., Ridgewell O.J., McCowan J., Shergold A.L., Heieis G.A., Milling S.W.F., Maizels R.M., Perona-Wright G. Tissue-based IL-10 signaling in helminth infection limits IFN $\gamma$  expression and promotes the intestinal Th2 response. *Mucosal Immunol.* 2022; 15(6):1257–1269. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00513-y>

7. Roostae A., Yaghobi R., Afshari A., Jafarinia M. Regulatory role of T helper 9/interleukin-9: transplantation view. *Heliyon* 2024; 10(4):e26359. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26359>

8. Guglani L., Khader S.A. Th17 cytokines in mucosal immunity and inflammation. *Curr. Opin. HIV AIDS* 2010; 5(2):120–127. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328335c2f6>

9. Zhang K., Chen L., Zhu C., Zhang M., Liang C. Current knowledge of Th22 cell and IL-22 functions in infectious diseases. *Pathogens* 2023; 12(2):176. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020176>
10. Fokkens W., Reitsma S. Unified airway disease: a contemporary review and introduction. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2023; 56(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.09.001>
11. Camoretti-Mercado B., Lockey R.F. Bitter taste receptors in the treatment of asthma: opportunities and challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(4):776–779. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.036>
12. Ziegler F., Steuer A., Di Pizio A., Behrens M. Physiological activation of human and mouse bitter taste receptors by bile acids. *Commun. Biol.* 2023; 6(1):612. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04971-3>
13. Nakada E.M., Bhakta N.R., Korwin-Mihavics B.R., Kumar A., Chamberlain N., Bruno S.R., Chapman D.G., Hoffman S.M., Daphtary N., Aliyeva M., Irvin C.G., Dixon A.E., Woodruff P.G., Amin S., Poynter M.E., Desai D.H., Anathy V. Conjugated bile acids attenuate allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by inhibiting UPR transducers. *JCI Insight.* 2019; 4(9):e98101. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98101>
14. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa. *Clin. Exp. Allergy* 2016; 46(4):584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>
15. Song M., Liang J., Wang L., Li W., Jiang S., Xu S., Tang L., Du Q., Liu G., Meng H., Zhai D., Shi S., Yang Y., Zhang L., Zhang B. IL-17A functions and the therapeutic use of IL-17A and IL-17RA targeted antibodies for cancer treatment. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 123:110757. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110757>
16. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23(1):38–54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
17. Freund J.R., Lee R.J. Taste receptors in the upper airway. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 4(1):67–76. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.004>
18. Rahmawati S.F., Te Velde M., Kerstjens H.A.M., Dömling A.S.S., Groves M.R., Gosens R. Pharmacological rationale for targeting IL-17 in asthma. *Front. Allergy* 2021; 2:694514. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.694514>
19. Zhou Y., Toh M.L., Zrioual S., Miossec P. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells. *Cytokine* 2007; 38(3):157–164. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.06.002>
20. Goedken E.R., Su Z., Lipovsky A., Kannan A., Chu K.L., Ciura S., Foley S.E., Frank K.E., Goess C.A., Gopalakrishnan S., Greszler S.N., Khan H.A., Leys L.J., King J.J., Mathieu S.L., Panchal S.C., Paulsboe S., Perham M., Ramos A.L., Slivka P.F., Srikumaran M., Webster M.P., Wambeke E.L., Zhu H., Scott V.E., McGaraughty S., Honore P. Small molecule interleukin (IL) 17A/A antagonists and antibodies blocking both IL17A/A and IL17A/F demonstrate equivalent degrees of efficacy in preclinical models of skin and joint inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2025; 392(4):103525. <https://doi.org/10.1016/j.jpvet.2025.103525>
21. 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>

**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

**Андрей Викторович Конеv**, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов 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: andrkonev@vk.com

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

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

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

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

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

**Андрей Валерьевич Ильин**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: alero82@yandex.ru

**Andrey V. Ilyin**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: alero82@yandex.ru

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

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

**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

**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

**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

**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

*Поступила 03.07.2025  
Принята к печати 07.08.2025*

*Received July 03, 2025  
Accepted August 07, 2025*

УДК 616.248(616-23:616-008.6:616-073.96)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-45-56

## К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

А.В.Юренко, М.В.Антонюк, Е.Е.Минеева

*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. Цель.** Оценить функциональное состояние малых дыхательных путей с использованием метода бодиплетизмографии и определить степень нарушения проводящей функции малых дыхательных путей (МДП) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) легкой степени тяжести. **Материалы и методы.** Обследован 191 пациент с легкой БА. Группу контроля составили 36 условно здоровых добровольцев. С помощью бодиплетизмографии оценивали статические легочные объемы и емкости: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), соотношение ООЛ/ОЕЛ. Критерием дисфункции МДП считали ООЛ более 140%, ООЛ/ОЕЛ более 125%, ФОЕ более 130% от должных значений. Для оценки степени дисфункции МДП ориентировались на показатели в % отклонений от должных величин и значение z-score. **Результаты.** У 44 пациентов с БА выявлялась дисфункция МДП. Пациенты с дисфункцией МДП, с использованием кластерного анализа по параметрам, отражающим состояние МДП (ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ) были классифицированы на 3 группы. Были установлены статистически значимые различия между кластерами по уровням ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и показателю z-score для ООЛ и ООЛ/ОЕЛ. Для 1 кластера было характерно повышение ООЛ и ООЛ/ОЕЛ. У пациентов во 2-м кластере при сравнении с 1 кластером на фоне высоких уровней ООЛ и ООЛ/ОЕЛ в 50% случаев диагностировалось увеличение ФОЕ. В 3 кластере по сравнению с 1 и 2 кластерами отмечалось увеличение ОЕЛ на фоне высоких показателей ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и ФОЕ в 55% случаев. По данным спирометрии установили снижение проходимости дыхательных путей, тестируемой величинами объема форсированного выдоха за первую секунду и максимальных объемных скоростей выдоха. Нарастание бронхиальной обструкции привело к уменьшению ЖЕЛ во 2 и 3 кластерах. Было показано, что нарушение функции МДП сопровождалось повышением уровней ООЛ, ООЛ/ОЕЛ. **Заключение.** Дисфункция МДП при легкой БА диагностирована в 23% случаев и сопровождается более выраженным снижением показателей, характерных для бронхообструктивного синдрома, в том числе, на уровне дистальных бронхов, наличием «воздушных ловушек». Установлены показатели, позволяющие определять степень нарушения функции МДП. Основными критериями степени дисфункции МДП у пациентов с БА легкой степени тяжести являются изменения показателей ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и степень этих изменений по z-score.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, малые дыхательные пути, нарушение функции малых дыхательных путей, бодиплетизмография.

## ON THE DIAGNOSIS OF SMALL-AIRWAY DYSFUNCTION IN MILD ASTHMA

A.V.Yurenko, M.V.Antonyuk, E.E.Mineeva

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

### Контактная информация

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач-терапевт, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г. E-mail: yurenko\_alla@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Alla V. Yurenko, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: yurenko\_alla@mail.ru

### Для цитирования:

Юренко А.В., Антонюк М.В., Минеева Е.Е. К вопросу диагностики нарушения функции малых дыхательных путей при легкой бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.45–56. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-45-56

### For citation:

Yurenko A.V., Antonyuk M.V., Mineeva E.E. On the diagnosis of small-airway dysfunction in mild asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):45–56 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-45-56

**SUMMARY. Aim.** To assess the functional status of the small airways by bodyplethysmography and to determine the degree of small-airway dysfunction (SAD) in patients with mild asthma. **Materials and methods.** We examined 191 patients with mild asthma. The control group consisted of 36 healthy volunteers. Using bodyplethysmography, we evaluated functional residual capacity (FRC), residual volume (RV), total lung capacity (TLC) and the RV/TLC ratio. SAD was defined as  $RV > 140\%$  predicted,  $RV/TLC > 125\%$  predicted or  $FRC > 130\%$  predicted. The severity of SAD was graded by percentage deviation from predicted values and z-scores. **Results.** SAD was detected in 44 asthma patients. Cluster analysis based on RV, RV/TLC and FRC divided these patients into three clusters. Statistically significant differences between clusters were found for RV, RV/TLC and their z-scores. Cluster 1 was characterised by elevated RV and RV/TLC. In Cluster 2, compared with Cluster 1, high RV and RV/TLC were accompanied by an FRC increase in 50% of cases. Cluster 3 showed high RV, RV/TLC and FRC, along with a TLC increase in 55% of cases. Spirometry demonstrated a progressive decline in airway patency, reflected by reduced  $FEV_1$  and maximum expiratory flow rates (MEF); worsening obstruction resulted in reduced VC in Clusters 2 and 3. SAD was consistently accompanied by elevated RV and RV/TLC, indicating marked air-trapping. **Conclusion.** SAD occurred in 23% of patients with mild asthma and was accompanied by a pronounced decrease in indices characteristic of bronchial-obstructive syndrome, including distal airways. RV, RV/TLC and their z-scores constitute the primary criteria for grading SAD in this patient population.

*Key words:* asthma, small airways, small-airway dysfunction, bodyplethysmography.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, поражающее дыхательные пути (ДП) и характеризующееся воспалительной инфильтрацией и ремоделированием бронхиального дерева. В последнее время изменился традиционный взгляд на астму, как заболевание крупных и средних бронхов. В литературе активно обсуждается роль нарушений функции (дисфункция) малых дыхательных путей (МДП) в патогенезе бронхиальной астмы [1]. МДП начинаются приблизительно с 8-й генерации, состоят из небольших проводящих (терминальных) респираторных бронхиол, альвеолярных протоков, характеризующихся отсутствием хряща в их стенках и определяются как дыхательные пути с внутренним диаметром  $< 2$  мм [2]. Нарушение функции МДП имеет фундаментальное значение при астме, так как тесно связано с воспалением, гиперреактивностью дыхательных путей, риском потери контроля или обострениями БА [3].

В различных исследованиях показано, что дисфункция МДП является признаком не только тяжелой астмы, но также может присутствовать у пациентов с легкой формой астмы, у которых сохранен контроль над заболеванием и показатели спирометрии (объем форсированного выдоха за первую секунду,  $ОФВ_1$ ) находятся в пределах нормы [4, 5]. Несмотря на то, что БА легкой степени не считается большой проблемой для врача и пациента, в реальной практике нередко встречаются случаи тяжелого обострения заболевания и даже астматического статуса [6].

В настоящее время границы нормы и патологии, степень тяжести нарушений вентиляционной функции легких все еще являются предметом дискуссии. В практической работе пользуются критериями, разработанными отечественными авторами [7, 8]. Некоторые исследователи делают выбор в пользу системы, предложенной совместной рабочей комиссией Американского торакального и Европейского респираторного обществ [9]. Комплексная оценка состояния с использованием различных методов (спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллография) и выявление дисфункции МДП у пациентов с астмой проведена в

крупнейшем многоцентровом исследовании ATLANTIS. По результатам которого предложено классифицировать дисфункцию МДП на две степени: более легкая и более тяжелая [10]. Однако многие вопросы диагностики дисфункции МДП и определения ее степени остаются открытыми. Надо отметить, что в настоящее время не существует золотого стандарта для оценки функции МДП, и поэтому все параметры являются скорее ориентировочными, чем окончательными [4].

Нарушение функции дыхания на уровне МДП у пациентов с БА может приводить к изменению структуры статических объемов в сторону гипервоздушности легких. Бодиплетизмография рассматривается как один из инструментов для исследования дисфункции МДП и их ремоделирования. Она используется для выявления «воздушных ловушек», гиперинфляции, но не дает полноценной информации о степени нарушения функции МДП [11]. В связи с этим дальнейшая разработка диагностических критериев нарушения функции МДП весьма актуальна. Раннее выявление дисфункции МДП позволит врачу начать лечение, нацеленное на восстановление контроля над БА.

Цель исследования: оценить функциональное состояние малых дыхательных путей с использованием метода бодиплетизмографии и определить степень нарушения проводящей функции малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ на условиях добровольного информированного согласия всех включенных пациентов и добровольцев в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) и было одобрено локальным этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ. В исследование были включены 191 пациент с БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения в возрасте от 25 до 65 лет (средний воз-

раст  $52,84 \pm 13,34$  лет), из них мужчин – 73, женщин – 118. Группу контроля составили 36 условно здоровых добровольцев обоего пола, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой.

Критерии включения в исследование для основной группы пациентов: возраст обследуемых от 25 до 65 лет, БА легкой степени тяжести, стабильного течения на фоне приема базисной терапии в течение не менее 3 месяцев до начала исследования. Критерии включения в контрольную группу: добровольцы в возрасте 25–65 лет с нормальной массой тела, отсутствие хронической и острой патологии органов дыхания, отрицательный аллергический анамнез, хронические заболевания неинфекционной этиологии вне обострения.

Критерии исключения из исследования: БА в стадии обострения, неконтролируемого течения, БА средней и тяжелой степени тяжести, хроническая обструктивная болезнь легких и другие хронические заболевания легких, в том числе эмфизема легких, профессиональные заболевания бронхолегочной системы, эндокринные заболевания, пациенты с алиментарно-конституционным ожирением 3 и 4 степени (индекс массы тела более  $40 \text{ кг/м}^2$ ), заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации. Критерии исключения были общие для всех пациентов, включенных в исследование.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторное и функциональное исследования в соответствии со стандартом обследования пациентов с БА. Диагноз БА выставляли в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2024). Для оценки субъективного состояния пациентов, определения уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Количество баллов теста ACQ-5 от 0,75 до 1,5 подтверждало частичный контроль над заболеванием [12]. При помощи пикфлоуметра определялась пиковая скорость выдоха (ПСВ) в л/мин, уровень которой коррелирует со степенью бронхиальной обструкции и позволяет определить необходимость коррекции лечения. При оценке результатов ориентировались на индивидуальные показатели по отклонению в % от рекомендуемых стандартных значений в зависимости от пола, возраста и роста пациента: ПСВ = 80–100% от стандартных значений расценивается как зеленая зона, ПСВ от 60% до 80% – желтая зона, ПСВ ниже 60% – красная зона [13].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Master Screen Body (Германия). По данным спирометрии оценивали в % от должных величин жизненную емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха (Евд.), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ), максимальную объемную скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ ( $\text{МОС}_{25}$ ), максимальную объемную скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ ( $\text{МОС}_{50}$ ), максимальную объемную скорость после выдоха 75%

ФЖЕЛ ( $\text{МОС}_{75}$ ), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25% до 75% ФЖЕЛ ( $\text{СОС}_{25-75}$ ), а также выраженные в процентах соотношения  $\text{ОФВ}_1$  к ЖЕЛ ( $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ ) и  $\text{ОФВ}_1$  к ФЖЕЛ ( $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ ). Для исследования обратимости обструкции использовали пробу с сальбутамолом (400 мкг) [14].

С помощью бодиплетизмографии оценивали статические легочные объемы и емкости в % от должных величин: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ) и соотношение  $\text{ООЛ}/\text{ОЕЛ}$  [15]. Критерием дисфункции МДП по данным бодиплетизмографии принято считать  $\text{ООЛ}$  более 140% и доли  $\text{ООЛ}$  в структуре  $\text{ОЕЛ}$  – более 125% от должных значений, как признак наличия «воздушных ловушек» и ФОЕ более 130% от должного, как признак гиперинфляции [16].

Результаты ФВД по данным бодиплетизмографии оценивали в % и по z-оценке (z-score) (<https://www.inchcalculator.com/z-score-calculator>). По z-оценке определяли, насколько измеренная величина показателя отличается от его должного значения, при этом мерой отклонения является показатель SD (стандартное отклонение). Уровни z-score служат универсальным средством оценки выраженности выявленных отклонений от нормы. Значения z-score от -1,645 до +1,645 соответствуют диапазону нормальных значений для всех показателей [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.1 для Windows. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и критерия согласия Пирсона  $\chi^2$ . Дескриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm SD$  (при нормальном распределении признака, где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение) и  $\text{Med} (H_{\text{кв}}, V_{\text{кв}})$  (при распределении, не соответствующему нормальному, где  $\text{Med}$  – медиана,  $H_{\text{кв}}$  – нижний квартиль,  $V_{\text{кв}}$  – верхний квартиль). Статистически значимое различие между альтернативными количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае – с помощью двухвыборочного критерия Уилкоксона, критерия Манна-Уитни, Колмогорова. Исследование взаимосвязи между парами признаков проводилось с помощью критерия корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Использовались методы многомерной статистики: кластерный анализ, который позволяет группировать пациентов по исходным анализируемым признакам.

#### Результаты исследования и их обсуждение

На основании данных по наличию/отсутствию признака дисфункции МДП с учетом параметров бодиплетизмографии пациенты были разделены на две группы (табл. 1). Нарушение функции МДП выявля-

лось у 44 пациентов, что составило 23% от всех обследованных больных с легкой БА. Пациенты с БА и дисфункцией МДП составили 1-ю группу. Средний возраст пациентов – 53,46 ± 11,38 лет, из них мужчин – 19, женщин – 25. Это согласуется с данными ранее проведенного нами исследования, по результатам которого дисфункция МДП при легкой БА была диагно-

стирована в 18% случаев [17]. По данным литературы частота встречаемости дисфункции МДП, выявляемой методом плетизмографии, варьирует от 20 до 64% [18]. Во 2-ю группу вошли 147 пациентов с БА без нарушения функции МДП (женщин – 93, мужчин – 54, средний возраст 50,39 ± 13,91 лет).

Таблица 1

Клинико-функциональные параметры при легкой бронхиальной астме в зависимости от состояния МДП

Параметры	Группа контроля, n = 36	1-я группа, n = 44	2-я группа, n = 147
АСQ 5- тест, баллы	-	1 (0,8; 1,43)	0,8 (0,4; 1,2)
ПСВ, % от должного	-	76,65 (64,2; 91,1) p1-2 < 0,001	96,5 (93; 99,75)
ЖЕЛ, % от должного	107,15 (96,48; 118,1)	93,69 (82,28; 102,4) рк-1 < 0,001, p1-2 < 0,001	110,95 (102,23; 120,9)
ФЖЕЛ, % от должного	106,15 (97,03; 117,68)	93,35 (80,58; 99,21) рк-1 < 0,001, p1-2 < 0,001	110,7 (103; 120,05)
ОФV <sub>1</sub> , % от должного	104,4 (90,28; 108,95)	75,55 (65,28; 82,81) рк-1 < 0,001, p1-2 < 0,001	98,95 (91,1; 110,8)
ОФV <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	76,69 (73,6; 83,79)	67,89 (56,97; 76,01) рк-1 = 0,002, p1-2 = 0,001	79,03 (71,96; 88,78)
ОФV <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	79,12 (74,73; 83,92)	66,69 (61,63; 74,83) рк-1 = 0,001, p1-2 = 0,020	76,87 (72,04; 80,45)
МОС <sub>25</sub> , % от должного	95,75 (86,9; 102,93)	47,15 (30,23; 66,23) рк-1 < 0,001, p1-2 < 0,001	89,5 (72,05; 110,03)
МОС <sub>50</sub> , % от должного	82,65 (66,1; 96,73)	31,55 (23,65; 58,28) рк-1 < 0,001, p1-2 < 0,001	66,9 (50,43; 84,65)
МОС <sub>75</sub> , % от должного	49,6 (41,5; 71,13)	27,3 (16,38; 61,83) рк-1 = 0,01, p1-2 = 0,024	45,1 (33,73; 64,25)
СОС <sub>25-75</sub> , % от должного	69,7 (58,88; 89,1)	26,15 (19,83; 56,3) p1-2 < 0,001	61,1 (45,7; 76,25) рк-2 < 0,001
ФОЕ, % от должного	104,2 (93,5; 116,4)	128,9 (113,6; 147,2) p1-2 < 0,001	99,65 (88,33; 114,78) рк-2 < 0,001
ООЛ, % от должного	98,2 (87,8; 114,2)	149,2 (143,98; 178,38) рк-1 < 0,001, p1-2 < 0,001	101,2 (86,68; 111,9)
ОЕЛ, % от должного	98 (91,7; 109,4)	117 (108,43; 125,93) рк-1 = 0,03, p1-2 = 0,03	100,8 (90,9; 107,08)
ООЛ/ОЕЛ, %	91,8 (87,5; 100,4)	134,35 (128,73; 144,58) рк-1 < 0,001, p1-2 < 0,001	95,6 (90,9; 104,45)

Примечание: рк-1 – уровень значимости различий между 1-й группой и группой контроля, p1-2 – между 1-й и 2-й группами, рк-2 – между 2-й группой и группой контроля. Приведены значения только для p < 0,05.

Значения, полученные по результатам АСQ-5 теста в баллах, в обеих группах не превышали 1,5 балла по верхнему квартилю, что свидетельствовало о частичном контроле над астмой. Уровни его составили 0,8 (0,4; 1,2) и 1,0 (0,8; 1,43) баллов у пациентов без дисфункции МДП и с дисфункцией МДП соответственно. Показатель ПСВ по данным пикфлоуметрии у пациентов 1-й группы был снижен на 18% (p < 0,001) по

сравнению с пациентами без дисфункции.

При сравнительном анализе результатов спирометрии и бодиплетизмографии между группами были установлены статистически значимые различия по всем показателям, отражающим наличие нарушения проходимости дыхательных путей, в том числе на уровне МДП (табл. 1).

По данным бодиплетизмографии для пациентов с

дисфункцией МДП (1-я группа), как и ожидалось, характерным явилось значимое повышение показателей, отражающих формирование «воздушных ловушек». У этих пациентов по сравнению с контролем и с группой без дисфункции ООЛ превысил на 51% ( $p < 0,001$ ) и 47% ( $p < 0,001$ ), соотношение ООЛ/ОЕЛ – на 46% ( $p < 0,001$ ) и 40% ( $p < 0,001$ ), ФОЕ – на 23% ( $p < 0,001$ ) и 29% ( $p < 0,001$ ), соответственно. Величина показателя ОЕЛ у всех больных БА оставалась в пределах должных значений, но при развитии дисфункции МДП статистически значимо увеличилась по сравнению с группой контроля на 19% и на 16% – с группой без дисфункции.

При сравнительном анализе показателей спирометрии между 1-й и 2-й группами отмечалось снижение в 1-й группе уровней ЖЕЛ и ФЖЕЛ на 15% ( $p < 0,001$ ), но при этом показатели находились в пределах референсных значений. Было отмечено уменьшение  $ОФВ_1$  на 23% ( $p < 0,001$ ),  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  – на 14% ( $p = 0,001$ ),  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  – на 13% ( $p = 0,020$ ),  $МОС_{25}$  – в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ),  $МОС_{50}$  – в 2 раза ( $p < 0,001$ ),  $МОС_{75}$  – на 39% ( $p = 0,024$ ) и  $СОС_{25-75}$  – в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ). Соотношение  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , а также максимальная объемная скорость на разных уровнях ФЖЕЛ 75%, 50%, 25% и от 25% до 75% ФЖЕЛ ( $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{75}$  и  $СОС_{25-75}$ ) являются критериями обструктивных нарушений вентиляции легких [19]. Максимальная объемная скорость на уровне 50%, 25% и от 25% до 75% ФЖЕЛ рассматриваются рядом авторов как признаки дисфункции МДП [20]. При этом генерализованная бронхиальная обструкция в этой группе была выявлена в 55% случаев, в то время как в 45% случаев проходимость дыхательных путей находилась в пределах нормальных значений. У пациентов без дисфункции МДП (2-я группа) уровни  $ОФВ_1$ , ЖЕЛ, ФЖЕЛ,  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  были в пределах нормы. Показатели бодиплетизмографии в этой группе также оставались в диапазоне должных значений. Таким образом, дисфункция МДП имела место в 23% случаев среди всех пациентов с легкой БА и сопровождалась более выраженным снижением показателей, характерных для бронхобструктивного синдрома, в том числе и на уровне дистальных бронхов, наличием «воздушных ловушек».

Пациентов с легкой БА, имеющих дисфункцию МДП, классифицировали с использованием кластерного анализа (методом k-средних с заданным числом кластеров, равным трем) по параметрам, отражающим состояние МДП – ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ, на 3 кластера. Был проведен сравнительный анализ данных бодиплетизмографии в кластерах (табл. 2). Для определения степени нарушения функции МДП ориентировались на уровни показателей в % отклонений от должных величин и показатель z-score.

В 1-й кластер вошли 19 пациентов с БА, их средний возраст составлял 54,35 (45,5; 57,25) года. У этих пациентов по данным пикфлоуметрии ПСВ находилась в диапазоне от 89% до 95% от должных значений, АСQ-

тест – от 0,6 до 1 балла. Уровень ООЛ по медиане (146,4% от должных величин) превысил на 44% ( $p < 0,001$ ) и на 49% ( $p < 0,001$ ) аналогичный показатель 2-й и контрольной групп соответственно. Показатель ООЛ/ОЕЛ установили в диапазоне от 128,35% до 135,4% от должных величин и по медиане (132,2%) он был выше на 38% и 44% ( $p < 0,001$ ) во 2-й и контрольной группах соответственно. Уровни ФОЕ и ОЕЛ находились в пределах рекомендуемых границ. Значения z-score ООЛ и ООЛ/ОЕЛ были установлены в границах от +1,8 до +3,0, что превысило их уровни во 2-й и контрольной группах. Изменения у данных пациентов были расценены как легкая степень дисфункции МДП.

Во 2-й кластер были включены 14 пациентов с БА. Средний возраст составил 56,6 (50,5; 59,4) лет, ПСВ по данным пикфлоуметрии – 88 (87; 92) % от должного, АСQ-тест – 1,2 (1; 1,5) баллов. Уровень ООЛ по медиане был равен 160,85% от должных значений и превысил на 9,8% ( $p = 0,034$ ) показатель в 1-м кластере, на 58% ( $p < 0,001$ ) и на 63% ( $p < 0,001$ ) значения в 2-й и контрольной группах. Медиана ООЛ/ОЕЛ составила 143,75% от должных значений и на 8,7% превышала значение в 1-м кластере ( $p = 0,003$ ). ФОЕ находился в диапазоне от 128,15% до 134,47% от должных величин и превысил по медиане показатели в 1-м кластере, во 2-й и контрольной группах. Уровень ОЕЛ не отличался от нормальных значений, z-score ООЛ составила  $3,43 \pm 0,43$  и z-score ООЛ/ОЕЛ –  $3,59 \pm 0,38$ , данные показатели находились в пределах от +3,0 до +4,0 и достоверно превышали аналогичные параметры в 1 кластере, во 2-й и контрольной группах. Показатель z-score ФОЕ не превышал +1,8. У пациентов 2-го кластера в 50% случаев диагностировали повышение трех показателей (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и ФОЕ) одновременно. Изменения у пациентов, вошедших во 2-й кластер, классифицировали как средняя степень дисфункции МДП.

В 3-й кластер вошли 11 пациентов. Средний возраст – 57,5 (51,5; 60,2) лет, ПСВ по данным пикфлоуметрии – 87 (74; 91)% от должных значений, АСQ-тест – 1,35 (0,75; 1,6) баллов. Данный кластер характеризовался сочетанным повышением параметров, отражающих состояние МДП, при их сравнении между 1-м и 2-м кластерами. Так, ООЛ находился в диапазоне от 178,85% до 207,25% от должных величин, превышая их уровни на 30% и 18% ( $p < 0,001$ ) в 1-м и 2-м кластерах соответственно. Доля ООЛ в структуре ОЕЛ составила 155,4% от должных величин. Было отмечено его увеличение на 17% ( $p < 0,001$ ) и 8% ( $p = 0,042$ ) по сравнению с параметрами в обоих кластерах соответственно. Уровень ФОЕ по медиане (151,5%) на 40% ( $p < 0,001$ ) и 14% ( $p = 0,002$ ) превысил уровни в 1-м и 2-м кластерах соответственно. Медиана ОЕЛ равнялась 122,9% и была выше на 13% ( $p = 0,004$ ) и 12% ( $p = 0,002$ ) медиан в 1-м и 2-м кластерах. Значения z-score для всех показателей статистически значимо превышали соответствующие значения в 1 и 2 кластерах. При этом z-score ООЛ и ООЛ/ОЕЛ превысила +4. Уровни

z-score ФОЕ и ОЕЛ находились в диапазоне от +1,5 до +3,5. Надо отметить, что у всех пациентов этой группы были выявлены сочетанные изменения по трем показателям бодиплетизмографии (ФОЕ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ),

при этом в 55% случаев отмечалось повышение четырех показателей (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ). Установленные нарушения в 3 кластере были определены как нарушения функции МДП тяжелой степени.

Таблица 2

**Функциональная характеристика пациентов с легкой бронхиальной астмой в выделенных кластерах по данным бодиплетизмографии**

Показатели	Группа контроля, n=36	1-я группа			2-я группа, n = 147
		1-й кластер, n = 19	2-й кластер, n = 14	3-й кластер, n = 11	
ФОЕ, % от должного	104,2 (93,5; 116,4)	107,5 (104,45; 115,95)	132,85 (128,15;134,47) рк-2 < 0,001 рс-2 = 0,001 р1-2 < 0,001	151,5 (146,63; 155,45) рк-3 < 0,001 рс-3 < 0,001 р1-3 < 0,001 р2-3 = 0,002	99,65 (88,33; 114,78)
z-score ФОЕ	0,0002 ± 0,99	0,32 ± 0,75	1,44 ± 0,28 рк-2 < 0,001 рс-2 < 0,001 р1-2 < 0,001	2,63 ± 1,16 рк-3 < 0,001 рс-3 < 0,001 р1-3 < 0,001 р2-3 = 0,001	-0,22 ± 0,96
ООЛ, % от должного	98,2 (87,8; 114,2)	146,4 (140,4; 149,2) рк-1 < 0,001 рс-1 < 0,001	160,85 (151,15;166,68) рк-2 < 0,001 рс-2 < 0,001 р1-2 = 0,034	190,6 (178,85;207,25) рк-3 < 0,001 рс-3 < 0,001 р1-3 < 0,001 р2-3 < 0,001	101,2 (86,68; 111,9)
z-score ООЛ	0,0005±1,00	2,48 ± 0,61 рк-1 < 0,001 рс-1 < 0,001	3,43 ± 0,43 рк-2 < 0,001 рс-2 < 0,001 р1-2 = 0,032	5,32 ± 1,44 рк-3 < 0,001 рс-3 < 0,001 р1-3 < 0,001 р2-3 < 0,001	0,25 ± 1,15
ОЕЛ, % от должного	98 (91,7; 109,4)	106,85 (103,4; 108,9)	109,1 (104,2; 113,5)	122,9 (118,28; 134,38) рс-3 = 0,004 р1-3 = 0,004 р2-3 = 0,002	100,8 (90,9; 107,08)
z-score ОЕЛ	0,003 ± 1,005	0,43 ± 0,39	0,62 ± 0,63 рк-2 = 0,015	2,11 ± 1,68 рс-3 < 0,001 р1-3 < 0,001 р2-3 < 0,001	0,27 ± 1,02
ООЛ/ОЕЛ, % от должного	91,8 (87,5; 100,4)	132,2 (128,35;135,4) рк-1 < 0,001 рс-1 < 0,001	143,75 (137,2; 145,3) рк-2 < 0,001 рс-2 < 0,001 р1-2 = 0,003	155,4 (151,1;178,1) рс-3 < 0,001 р1-3 < 0,001 р2-3 = 0,042	95,6 (91,1; 106,7)
z-score ООЛ/ОЕЛ	0,0003±1,002	2,81 ± 0,25 рк-1 < 0,001 рс-1 < 0,001	3,59 ± 0,38 рс-2 < 0,001 рк-2 < 0,001 р1-2 = 0,002	4,82 ± 0,84 р1-3 < 0,001 р2-3 = 0,035 рс-3 < 0,001 рк-3 < 0,001	0,16 ± 1,13

Примечание: здесь и далее: рк-1, рк-2, рк-3 – уровень значимости различий между группой контроля и кластерами 1, 2, 3; рс-1, рс-2, рс-3 – между 2-й группой и кластерами 1, 2, 3; р1-2, 1-3, 2-3 – между кластерами 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 соответственно. Приведены значения только для  $p < 0,05$ .

Таким образом, были установлены статистически значимые различия между кластерами по уровням ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и показателя z-score. Ориентируясь на диапазон изменений параметров ООЛ и ООЛ/ОЕЛ у пациентов с легкой БА, а также сочетанное изменение с другими показателями, можно говорить о трех степенях нарушений функции МДП.

Была проведена сравнительная характеристика показателей спирометрии у пациентов в выделенных кластерах (табл. 3). У пациентов 1-го кластера относительно 2-й группы на фоне нормальных значений  $ОФВ_1$ , ЖЕЛ и ФЖЕЛ отмечалось снижение показателей  $МОС_{25}$  на 18% ( $p = 0,001$ ),  $МОС_{50}$  – на 15% ( $p = 0,032$ ).

Таблица 3

**Сравнительная характеристика состояния функции внешнего дыхания по данным спирографии у пациентов с легкой бронхиальной астмой в выделенных кластерах**

Показатели	1-я группа			2-я группа, n = 147
	1-й кластер, n = 19	2-й кластер, n = 14	3-й кластер, n = 11	
ЖЕЛ, % от должного	110,55 (101,275; 121,375)	92,1(81,9; 96,1) pc-2 < 0,001 p1-2 = 0,001	93,3 (83,78; 102,4) pc-3 = 0,001 p1-3 = 0,016	113,25(104,75; 121,98)
ФЖЕЛ, % от должного	107,8 (94,6; 112,6)	84,5 (83,45; 96,72) pc-2 < 0,001 p1-2 = 0,001	82 (74,2; 99,15) pc-3 = 0,001 p1-3 = 0,005	106,95(98,05; 115,88)
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	98,5 (81,3; 103,8)	78,3(53,4;79,9) pc-2 = 0,001 p1-2 = 0,002	63,4 (51,7; 72,7) pc-3 < 0,001 p1-3 = 0,002	97,55 (81,6; 108,05)
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	67,57 (59,41; 71,47)	57,01 (45,51; 61,26) pc-2 = 0,004 p1-2 = 0,041	53,1 (46,94; 65,42) pc-3 = 0,004 p1-3 = 0,043	70,1 (65,75; 74,83)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	72,72 (66,64; 74,46)	60,01 (54,45; 62,58) pc-2 = 0,003 p1-2 = 0,023	58,94 (53,2; 68,15) pc-3 < 0,001 p1-3 = 0,004	76,76 (71,31; 79,71)
МОС <sub>25</sub> , % от должного	63,4 (45,9; 87,45) pc-1 = 0,031	34,6 (23,2; 66,2) pc-2 < 0,001 p1-2 = 0,012	27,05 (18,95; 54,4) pc-3 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,041	78,1 (59,35; 104,93)
МОС <sub>50</sub> , % от должного	48,3 (31,6; 60,4) pc-1 = 0,032	25,5 (18,8; 28,8) pc-2 < 0,001 p1-2 < 0,001	22,1 (12,4; 38,8) pc-3 < 0,001 p1-3 < 0,001	56,9 (42,08; 68,23)
МОС <sub>75</sub> , % от должного	32,2 (19,5; 46,33)	23,1 (21,8; 31,3) pc-2 = 0,014 p1-2 = 0,012	12,1 (7; 18,3) pc-3 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,002	33,9 (25,43; 45,85)
СОС <sub>25-75</sub> , % от должного	45,7 (26,45; 56,0)	24,5 (15,7; 28,4) pc-2 = 0,001 p1-2 = 0,032	18,2 (8,6; 34,8) pc-3 < 0,001 p1-3 < 0,001 P2-3 = 0,012	51,1 (36,85; 60,8)

Во 2-м кластере уровни ЖЕЛ и ФЖЕЛ находились в пределах должных значений. При этом было зарегистрировано их снижение по сравнению с показателями в 1 кластере: для ЖЕЛ – на 16% ( $p = 0,001$ ), ФЖЕЛ – на 21% ( $p = 0,005$ ). У пациентов этого кластера было установлено уменьшение  $ОФВ_1$  на 20% ( $p = 0,002$ ),  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  – на 15% ( $p = 0,041$ ),  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  – на 17% ( $p = 0,023$ ) и величин  $МОС_{25}$  – на 45% ( $p <$

$0,001$ ),  $МОС_{50}$  – на 47% ( $p < 0,001$ ),  $МОС_{75}$  – на 28% ( $p = 0,014$ ) и  $СОС_{25-75}$  – на 46% ( $p < 0,001$ ).

Наибольшие различия спирометрических показателей были зарегистрированы в 3-м кластере. При сравнении с данными в 1-м кластере было отмечено снижение ЖЕЛ на 15% ( $p = 0,026$ ), ФЖЕЛ – на 23% ( $p = 0,005$ ),  $ОФВ_1$  – на 35% ( $p = 0,002$ ), но при этом их уровни оставались в пределах рекомендуемой нижней

границы нормы для каждого параметра. Было зарегистрировано также понижение  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  на 21% ( $p = 0,031$ ),  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  – на 18% ( $p = 0,041$ ) и  $МОС_{50}$  – на 54% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с 1 кластером. Было установлено изменение относительно величин в 1-м и 2-м кластерах уровней  $МОС_{25}$  в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) и на 21% ( $p = 0,041$ ),  $МОС_{75}$  – в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) и на 47% ( $p = 0,002$ ),  $СОС_{25-75}$  – в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) и на 25% ( $p = 0,012$ ) соответственно. Данные спирометрии показали, что вентиляционная функция легких характеризуется неуклонным снижением проходимости дыхательных путей, тестируемой величинами  $ОФВ_1$  и максимальных скоростей выдоха. Постепенное нарастание бронхиальной обструкции у больных привело к

уменьшению уровней ЖЕЛ во 2 и 3 кластерах. Однако, следует отметить, что эти показатели в наибольшей степени зависят от обструкции в крупных и средних дыхательных путях и не всегда достоверно указывают на наличие дисфункции МДП [18].

На основании полученных нами данных были установлены параметры и градация их отклонений, позволяющие, по нашему мнению, определять наличие дисфункции МДП и степень нарушения функции МДП (табл. 4). Было показано, что степень нарушения функции МДП связана с выраженностью отклонения от должных величин показателей ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и, как правило, с сочетанным изменением показателей спирометрии.

Таблица 4

**Градация по степени функциональных нарушений малых дыхательных путей при бронхиальной астме**

Показатели	Норма, контроль	1 легкая степень дисфункции МДП	2 средняя степень дисфункции МДП	3 тяжелая степень дисфункции МДП
ООЛ, % от должных величин	< 140%	$\geq 140\%$ и $\leq 150\%$	$> 150\%$ и $\leq 170\%$	$> 170\%$
z-score ООЛ	< +1,65	$> +1,65$ и $< +3,0$	$> +3,0$ и $< +4,0$	$> +4,0$
ООЛ/ОЕЛ, % от должных величин	< 125%	$\geq 125\%$ и $\leq 135\%$	$> 135\%$ и $\leq 145\%$	$> 145\%$
z-score ООЛ/ОЕЛ	< +1,65	$> +1,65$ и $< +3,0$	$> +3,0$ и $< +4,0$	$> +4,0$

Таким образом, характерным признаком (маркером), по которому можно судить о выраженности нарушения функции МДП у пациентов с легкой БА, можно считать ООЛ. Увеличение ООЛ, как проявление развития «воздушных ловушек», представляет собой маркер гиперинфляции и задержки воздуха, что предложено в качестве раннего признака заболевания периферических дыхательных путей [16]. В работах других авторов также показано, что ООЛ и доля ООЛ в структуре ОЕЛ являются более чувствительными показателем гиперинфляции легких, чем ФОЕ. При этом прогрессирование дисфункции МДП приводит к нарастанию гиперинфляции и повышению показателей ФОЕ и ОЕЛ [21]. Для определения степени функциональных нарушений МДП наряду с общепринятыми диапазонами отклонений показателей, в том числе z-score, от нормы [8], по результатам проведенного исследования авторами предложены уточненные критерии степени нарушения проводящей функции МДП у пациентов с легкой БА стабильного течения.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые указывают, что часть пациентов с астмой имеют повышенный уровень ООЛ и соотношение ООЛ/ОЕЛ при нормальных уровнях  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  и  $ОФВ_1$ . Снижение ЖЕЛ связывают с увеличением остаточного объема легких, которое обусловлено эффектом «воздушной ловушки» [16, 22]. Развитие бронхиальной обструкции характеризуется постепенным снижением  $ОФВ_1$  по отношению к

ФЖЕЛ, и на ранних стадиях заболевания значение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  может оставаться в пределах должных величин. Точность соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  при диагностике дисфункции МДП остается спорной, и нарушение функции МДП не всегда возможно диагностировать методом спирометрии, но при этом увеличение периферического сопротивления воздушному потоку может быть в несколько раз выше даже у пациентов с бессимптомной астмой, у которых  $ОФВ_1$  в норме [21, 18]. Следует отметить, что возможными причинами гиперинфляции могут быть такие обструктивные заболевания легких, как хроническая обструктивная болезнь лёгких, БА, эмфизема легких, бронхиолиты, муковисцидоз и др. При проведении исследования авторы исключили пациентов с БА в стадии обострения, неконтролируемого течения, БА средней и тяжелой степени тяжести, хронической обструктивной болезнью легких и другими хроническими заболеваниями легких, в том числе с подтвержденной эмфиземой легких. Нормальные данные спирометрии и увеличение ООЛ указывают на изолированную дисфункцию МДП. Изолированная обструкция малых дыхательных путей минимально сказывается на общем сопротивлении дыхательных путей и может длительное время протекать бессимптомно, что и определило условное название МДП «немой зоной легких». Кроме того, нарушение функции периферических дыхательных путей, как правило, не дает явных признаков обструкции при спирометрии,

поскольку вклад их в общее сопротивление дыханию невелик и не превышает 20 процентов [23].

### Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести частично контролируемого течения дисфункция МДП диагностируется в 23% случаев, при этом только в 55% случаев она сочетается с генерализованной обструкцией дыхательных путей. Нарушение функции МДП при легкой БА является наряду с гиперреактивностью бронхов ключевым компонентом патофизиологии астмы, приводящее к увеличению сопротивления периферических дыхательных путей и ограничению потока воздуха с развитием «воздушных ловушек».

Выделено три степени нарушения функции МДП, которые отличаются по функциональным параметрам спирометрии и бодиплетизмографии. Показатели ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и z-score можно использовать как основные маркеры диагностики дисфункции МДП и определения степени нарушения функции МДП у пациентов с легкой БА. Учитывая, что нарушение функции МДП не обязательно эквивалентно тяжести БА [24, 25], необходимо своевременное выявление этих нарушений, так как это может являться одной из причин недостаточного контроля заболевания. Использование критериев для идентификации степени нарушения функции МДП при легкой БА, может способствовать индиви-

дуализации лечебной тактики у пациентов с астмой и повышению эффективности их лечения.

Следует отметить, что интерпретация результатов применительно к диагностике дисфункции МДП при легкой бронхиальной астме ограничена отсутствием согласованных параметров и соответствующих пороговых значений. Не существует на сегодняшний день золотого стандарта для оценки функции МДП, и поэтому все параметры являются скорее ориентировочными, чем окончательными. Определенным ограничением исследования является то, что оно проводилось на группе пациентов с легкой бронхиальной астмой, частично контролируемой, стабильного течения на фоне базисной терапии. В результате эти данные могут быть нерепрезентативными для пациентов с астмой более тяжелого течения и при обострении заболевания.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Braido F., Scichilone N., Lavorini F., Usmani O.S., Dubuske L., Boulet L.P., Mosges R., Nunes C., Sanchez-Borges M., Ansotegui I.J., Ebisawa M., Levi-Schaffer F., Rosenwasser L.J., Bousquet J., Zuberbier T., Canonica G.W., Cruz A., Yanez A., Yorgancioglu A., Deleanu D., Rodrigo G., Berstein J., Ohta K., Vichyanond P., Pawankar R., Gonzalez-Diaz S.N., Nakajima S., Slavyanskaya T., Fink-Wagner A., Loyola C.B., Ryan D., Passalacqua G., Celedon J., Ivancevich J.C., Dobashi K., Zernotti M., Akdis M., Benjaponpitak S., Bonini S., Burks W., Caraballo L., El-Sayed Z.A., Fineman S., Greenberger P., Hossny E., Ortega-Martell J.A., Saito H., Tang M., Zhang L. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association – GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) // World Allergy Organ. J. 2016. Vol.9, №1. Article number:37. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0123-2>. Erratum in: World Allergy Organ. J. 2022. Vol.15, №2. Article number:100596. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100596>
2. Van den Bosch W.B., James A.L., Tiddens H.A.W.M. Structure and function of small airways in asthma patients revisited // Eur. Respir. Rev. 2021. Vol.30, №15. Article number:200186. <https://doi.org/10.1183/16000617.0186-2020>
3. King G.G., Chung L.P., Usmani O.S., Nilsen K., Thompson B.R. Improving asthma outcomes: clinicians' perspectives on peripheral airways // J. Allergy Clin. Immunol. Glob. 2024. Vol.3, №2. Article number:100228. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100228>
4. Van der Wiel E., ten Hacken N.H., Postma D.S., van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol.131, №3. P.646–657. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1567>
5. Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Захарова И.А., Александрова Е.А. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой молодого возраста // Практическая медицина. 2013. Т.5, №74. С.113–115. EDN: RKNYEL.
6. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбайсов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее // Пульмонология. 2018. Т.28, №1. С.84–95. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>
7. Савушкина О.И., Черняк А.В. Бодиплетизмография: теоретические и клинические аспекты // Медицинский алфавит. 2018. Т.2, №23(306). С.13–17. EDN: YPUSXB.

8. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // Пульмонология. 2023. Т.33, №3. С.307–340. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
9. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B., Aliverti A., Barjaktarevic I., Cooper B.G., Culver B., Derom E., Hall G.L., Hallstrand T.S., Leuppi J.D., MacIntyre N., McCormack M., Rosenfeld M., Swenson E.R. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests // Eur. Respir. J. 2022. Vol.60, №1. Article number:2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
10. Kraft M., Richardson M., Hallmark B., Billheimer D., Van den Berge M., Fabbri L.M., Van der Molen T., Nicolini G., Papi A., Rabe K.F., Singh D., Brightling C., Siddiqui S. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study // Lancet Respir. Med. 2022. Vol.10, №7. P.661–668. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1)
11. Luo J., Liu D., Chen G., Liang B., Liu C. Clinical roles of lung volumes detected by body plethysmography and helium dilution in asthmatic patients: a correlation and diagnosis analysis // Sci. Rep. 2017. Vol.7. Article number: 40870. <https://doi.org/10.1038/srep40870>
12. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. The GOAL Committee. Identifying ‘well-controlled’ and ‘not well-controlled’ asthma using the asthma control questionnaire // Respir. Med. 2006. Vol.100, №4. P.616–621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
13. BTS/SIGN 158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. (Update 2019). URL: [chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcglclefindmkaj/https://heswrespiratory.com/wp-content/uploads/2019/07/bts\\_sign-guideline-for-the-management-of-asthma-2019.pdf](chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcglclefindmkaj/https://heswrespiratory.com/wp-content/uploads/2019/07/bts_sign-guideline-for-the-management-of-asthma-2019.pdf)
14. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25. №5. P.948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
15. Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Новые подходы к дифференциальной диагностике синдромов вентиляционных нарушений // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 65. С.8–15. [https://doi.org/10.12737/article\\_59aca3bd1aa8e8.39408462](https://doi.org/10.12737/article_59aca3bd1aa8e8.39408462)
16. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 60. С.117–124. <https://doi.org/10.12737/20131>
17. Минеева Е.Е., Антонюк, М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 78. С.76–83. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-76-83>
18. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review // Respir. Med. 2016. Vol.116. P.19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>
19. Каменева М.Ю. Спирометрия: как оценить результаты? // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 83. С.91–99. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-91-99>
20. Toumpanakis D., Usmani O.S. Small airways in asthma: pathophysiology, identification and management // Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med. 2023. Vol.1, №3. P.171–180. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.07.002>
21. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction // Respir. Med. 2013. Vol.107, №11. P.1667–1674. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.009>
22. Черняк А.В. Функциональные методы диагностики патологии мелких дыхательных путей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №1. С.36–41. EDN: QOUBCV.
23. Стручков П.В., Каменева М.Ю., Маничев И.А., Щербицкий В.Г., Рудникова Н.А., Бондаренко Н.Л., Петемкин А.В., Борисова О.Е. Подходы к ранней диагностике бронхиальной обструкции // Медицинский алфавит. 2018. Т.4, №36(373). С.23–28. EDN: YXZOKT.
24. Contoli M., Kraft M., Hamid Q., Bousquet J., Rabe K.F., Fabbri L.M., Papi A. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof // Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol.42, №8. P.1150–1160. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03963>
25. Gonem S., Natarajan S., Desai D., Corkill S., Singapuri A., Bradding P., Gustafsson P., Costanza R., Kajekar R., Parmar H., Brightling C.E., Siddiqui S. Clinical significance of small airway obstruction markers in patients with asthma // Clin. Exp. Allergy. 2014. Vol.44, №4. P.499–507. <https://doi.org/10.1111/cea.12257>

## REFERENCES

1. Braido F., Scichilone N., Lavorini F., Usmani O.S., Dubuske L., Boulet L.P., Mosges R., Nunes C., Sanchez-Borges

- M., Ansotegui I.J., Ebisawa M., Levi-Schaffer F., Rosenwasser L.J., Bousquet J., Zuberbier T., Canonica G.W., Cruz A., Yanez A., Yorgancioglu A., Deleanu D., Rodrigo G., Berstein J., Ohta K., Vichyanond P., Pawankar R., Gonzalez-Diaz S.N., Nakajima S., Slavyanskaya T., Fink-Wagner A., Loyola C.B., Ryan D., Passalacqua G., Celedon J., Ivancevich J.C., Dobashi K., Zernotti M., Akdis M., Benjaponpitak S., Bonini S., Burks W., Caraballo L., El-Sayed Z.A., Fineman S., Greenberger P., Hossny E., Ortega-Martell J.A., Saito H., Tang M., Zhang L. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). *World Allergy Organ. J.* 2016; 9(1):37. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0123-2>. Erratum in: *World Allergy Organ. J.* 2022; 15(2):100596. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100596>
2. Van den Bosch W.B., James A.L., Tiddens H.A.W.M. Structure and function of small airways in asthma patients revisited. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(159):200186. <https://doi.org/10.1183/16000617.0186-2020>
  3. King G.G., Chung L.P., Usmani O.S., Nilsen K., Thompson B.R. Improving asthma outcomes: Clinicians' perspectives on peripheral airways. *J. Allergy Clin. Immunol. Glob.* 2024; 3(2):100228. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100228>
  4. van der Wiel E., ten Hacken N.H., Postma D.S., van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(3):646–657. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1567>
  5. Ignatova G.L., Rodionova O.V., Zakharova I.A., Aleksandrova E.A. [Comparative analysis of respiratory function in young patients with asthma]. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2013; 5(74):113–115 (in Russian).
  6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Kulbaisov A.M., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. [Mild bronchial asthma: the present and the future]. *Russian Pulmonology* 2018; 28(1):84–95 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>
  7. Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Bodyplethysmography: theoretical and clinical aspects]. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2018; 2(23-360):13–17 (in Russian).
  8. Kameneva M.Yu., Chernyak A.V., Aysanov Z.R., Avdeyev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten' N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.YU., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Russian Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
  9. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B., Aliverti A., Barjaktarevic I., Cooper B.G., Culver B., Derom E., Hall G.L., Hallstrand T.S., Leuppi J.D., MacIntyre N., McCormack M., Rosenfeld M., Swenson E.R. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(1):2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
  10. Kraft M., Richardson M., Hallmark B., Billheimer D., Van den Berge M., Fabbri L.M., Van der Molen T., Nicolini G., Papi A., Rabe K.F., Singh D., Brightling C., Siddiqui S. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10(7):661–668. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1)
  11. Luo J., Liu D., Chen G., Liang B., Liu C. Clinical roles of lung volumes detected by body plethysmography and helium dilution in asthmatic patients: a correlation and diagnosis analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7:40870. <https://doi.org/10.1038/srep40870>
  12. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. The GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the asthma control questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100(4):616–621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
  13. BTS/SIGN 158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. (Update 2019). Available at: [chrome-extension://efaidnbmninnibpacjpcglclefindmkaj/https://hewswrespiratory.com/wp-content/uploads/2019/07/bts\\_sign-guideline-for-the-management-of-asthma-2019.pdf](chrome-extension://efaidnbmninnibpacjpcglclefindmkaj/https://hewswrespiratory.com/wp-content/uploads/2019/07/bts_sign-guideline-for-the-management-of-asthma-2019.pdf)
  14. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 25(5):948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
  15. Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I. [New approaches to differential diagnostics of syndromes of ventilation disorders]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (65):8–15 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_59aca3bd1aa8e8.39408462](https://doi.org/10.12737/article_59aca3bd1aa8e8.39408462)
  16. Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 60:117–124 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/20131>
  17. Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A., Uksumenko A.A. [Small airways dysfunction and the state of lung function in mild asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; 78:76–83 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-76-83>

18. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>
19. Kameneva M.Yu. [Spirometry: how to evaluate the results?] *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 83:91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-91-99>
20. Toumpanakis D., Usmani O.S. Small airways in asthma: Pathophysiology, identification and management. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2023; 1(3):171–180. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.07.002>
21. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir. Med.* 2013; 107(11):1667–1674. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.009>
22. Chernyak A.V. [Functional diagnostic methods for small airway disease]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya = Atmosphere* 2013; 1:36–41 (in Russian).
23. Struchkov P.V., Kameneva M.Yu., Manichev I.A., Shcherbitskiy V.G., Rudnikova N.A., Bondarenko N.L., Petemkin A.V., Borisova O.E. [Methodical approaches to the early diagnosis of bronchial obstruction]. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2018; 4(36-373):23–28 (in Russian).
24. Contoli M., Kraft M., Hamid Q., Bousquet J., Rabe K.F., Fabbri L.M., Papi A. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42(8):1150–1160. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x>
25. Gonem S., Natarajan S., Desai D., Corkill S., Singapuri A., Bradding P., Gustafsson P., Costanza R., Kajekar R., Parmar H., Brightling C.E., Siddiqui S. Clinical significance of small airway obstruction markers in patients with asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44(4):499–507. <https://doi.org/10.1111/cea.12257>

**Информация об авторах:**

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

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

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

**Author information:**

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

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

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

Поступила 18.11.2024  
Принята к печати 07.07.2025

Received November 18, 2024  
Accepted July 07, 2025

УДК 578.835.1Enterovirus:616.327.3-002(001.8):(571.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-57-68

## ЭНТЕРОВИРУСЫ – ВОЗБУДИТЕЛИ ГЕРПАНГИНЫ У НАСЕЛЕНИЯ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ

Л.В.Бутакова, Е.Ю.Сапега, О.Е.Троценко

*Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д.2*

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) имеет глобальное распространение и широкий спектр клинических проявлений. Одной из наиболее часто регистрируемых специфических форм ЭВИ является герпангина. **Цель.** Оценить вклад герпангины в структуру клинических форм энтеровирусной инфекции в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) и установить вызывающие её типы энтеровирусов. **Материалы и методы.** Для анализа заболеваемости герпангиной использовали статистические отчеты управлений Роспотребнадзора Дальневосточного федерального округа. Тип энтеровируса определяли с помощью секвенирования фрагмента гена капсидного белка VP1. Филогенетический анализ проведен для частичных нуклеотидных последовательностей штамма КВ-А2. **Результаты.** Анализ структуры клинических форм ЭВИ у населения ДФО за период с 2015 по 2024 гг. показал, что герпангина является одним из ведущих проявлений инфекции со средним удельным весом 33,4%. При обследовании 398 человек с герпангиной заболевание было выявлено в 92,5% случаев у детей до 6 лет. Были установлены 24 типа энтеровирусов, среди которых преобладали КВ-А10 (25,1%), КВ-А6 (24,6%), КВ-А5 (12,6%) и КВ-А2 (7,5%). При этом в разные годы доминировали разные энтеровирусы: в 2015-2016 гг., 2019 и 2023 гг. герпангину на Дальнем Востоке вызывал в основном КВ-А6; в 2017 и 2024 гг. – КВ-А10; в 2018 г. – КВ-А16; в 2021 г. – КВ-А5. В некоторых случаях вирус выявляли в респираторных образцах, взятых с 5 по 12 день от начала заболевания, что свидетельствовало о возможности длительного присутствия энтеровирусов в носоглотке и могло способствовать высокой заразности герпангины. Филогенетический анализ показал генетическое разнообразие популяции КВ-А2 и циркуляцию в ДФО генетических линий С и Е в один и тот же период. **Заключение.** Герпангина занимает значительную долю среди всех регистрируемых форм ЭВИ в ДФО. Возбудителями заболевания в большинстве случаев являются энтеровирусы вида *Enterovirus alphacoxsackie*. Для предотвращения распространения инфекции и возникновения вспышек заболевания необходимо уделять особое внимание профилактическим мероприятиям.

*Ключевые слова:* энтеровирусная инфекция, энтеровирусы, герпангина, молекулярное типирование, филогенетический анализ.

## ENTEROVIRUSES AS CAUSATIVE AGENTS OF HERPANGINA IN THE POPULATION OF THE RUSSIAN FAR EAST

L.V.Butakova, E.Yu.Sapega, O.E.Trotsenko

*Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation*

### Контактная информация

Людмила Васильевна Бутакова, научный сотрудник, Дальневосточный региональный научно-методический центр по изучению энтеровирусных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: evi.khv@mail.ru:

### Correspondence should be addressed to

Liudmila V. Butakova, Staff Scientist, Far Eastern Regional Scientific and Methodological Center for the Study of Enterovirus Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation. E-mail: evi.khv@mail.ru

### Для цитирования:

Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. Энтеровирусы – возбудители герпангины у населения Дальнего Востока России // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.57–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-57-68

### For citation:

Butakova L.V., Sapega E.Yu., Trotsenko O.E. Enteroviruses as causative agents of herpangina in the population of the Russian Far East. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniá* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):57–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-57-68

**SUMMARY. Introduction.** Enterovirus infection (EVI) is globally distributed and manifests in a wide range of clinical forms. Herpangina is one of the most frequently recorded specific manifestations of EVI. **Aim.** To evaluate the contribution of herpangina to the overall clinical spectrum of EVI in the Far Eastern Federal District (FEFD) and to identify the enterovirus types responsible for the disease. **Materials and methods.** Morbidity data for herpangina were obtained from statistical reports of Rospotrebnadzor offices in the FEFD. Enterovirus typing was performed by sequencing a fragment of the VP1 capsid-protein gene. Phylogenetic analysis was conducted using partial nucleotide sequences of Coxsackievirus A2 (CV-A2). **Results.** Analysis of EVI clinical forms in the FEFD from 2015 to 2024 revealed that herpangina was one of the leading manifestations, with an average proportion of 33.4%. Among 398 patients with herpangina, 92.5% were children under six years of age. Twenty-four enterovirus types were detected, predominantly CV-A10 (25.1%), CV-A6 (24.6%), CV-A5 (12.6%) and CV-A2 (7.5%). Dominant types varied by year: CV-A6 in 2015–2016, 2019 and 2023; CV-A10 in 2017 and 2024; CV-A16 in 2018; CV-A5 in 2021. In several cases the virus was found in respiratory samples collected on days 5–12 of illness, indicating possible prolonged persistence of enteroviruses in the nasopharynx and contributing to the high transmissibility of herpangina. Phylogenetic analysis demonstrated genetic diversity within the CV-A2 population and concurrent circulation of lineages C and E in the FEFD during the same period. **Conclusion.** Herpangina constitutes a significant proportion of all recorded EVI forms in the FEFD. In most cases the causative agents are enteroviruses of species *Enterovirus alphacoxsackie*. Strengthened preventive measures are essential to limit transmission and prevent outbreaks.

*Key words:* enterovirus infection, enteroviruses, herpangina, molecular typing, phylogenetic analysis.

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) имеет глобальное распространение и широкий спектр клинических проявлений: от бессимптомного течения и кратковременной лихорадки до тяжелого поражения нервной системы и полиорганной недостаточности с летальным исходом [1]. В странах с умеренным климатом ЭВИ имеет четкую сезонность: количество регистрируемых случаев резко возрастает в летне-осенний период [2]. ЭВИ болеют люди любого возраста, но чаще всего дети до 5 лет, что связано с незрелостью их иммунной системы [3]. Основным механизмом передачи энтеровирусной инфекции является фекально-оральный, однако, так как репликация энтеровирусов происходит не только в слизистой оболочке кишечника, но и ротоглотки, возможен аэрозольный путь передачи при наличии катарального синдрома [4].

Известно более 100 различных типов энтеровирусов, которые могут вызывать инфекцию у человека. В соответствии с новой классификацией Международного комитета по таксономии вирусов (<https://ictv.global>) 4 вида энтеровирусов, ранее обозначавшиеся как *Enterovirus A*, *B*, *C* и *D*, теперь называются *Enterovirus alphacoxsackie*, *Enterovirus betacoxsackie*, *Enterovirus coxsackiepol* и *Enterovirus deconjuncti*, соответственно.

Герпангина (B08.5 энтеровирусный везикулярный фарингит согласно МКБ-10) – одна из часто выявляемых специфических форм энтеровирусной инфекции. Заболевание имеет средний инкубационный период от 3 до 5 дней, обычно проявляется внезапной болью в горле и лихорадкой, а также множественными везикулярными или язвенными поражениями на задней поверхности глотки, включая глоточно-небную дужку, мягкое небо, язычок и миндалины, и, как правило, имеет благоприятное течение. В редких случаях, особенно у детей до 3 лет, могут наблюдаться постоянная и трудно купируемая лихорадка, нервозность, тремор конечностей, учащенное дыхание и сердцебиение, а также другие осложнения: фебрильные судороги, эн-

цефалит, острый вялый паралич, тяжелое поражение легких. Дифференциальную диагностику герпангины проводят с гингивостоматитами при инфицировании вирусом простого герпеса 1 типа; язвенным стоматитом, вызванным грамположительными бактериями; ветряной оспой; кандидозом полости рта и др. [5-8]. Герпангину часто регистрируют в странах Восточной Азии: Китае, Южной Корее, Японии, Тайване [9-13]. Заболевание вызывают преимущественно вирусы вида *Enterovirus alphacoxsackie* [14].

Цель исследования: оценить вклад герпангины в структуру клинических форм энтеровирусной инфекции в Дальневосточном федеральном округе и установить вызывающие её типы энтеровирусов.

#### Материалы и методы исследования

Для оценки структуры заболеваемости энтеровирусными инфекциями в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в 2015-2024 гг. использовали материалы, предоставленные территориальными органами Роспотребнадзора в рамках взаимодействия с Дальневосточным региональным научно-методическим центром по изучению энтеровирусных инфекций, государственные формы статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Из анализа исключен 2020 г. в связи с резким снижением регистрации случаев ЭВИ на фоне жестких противоэпидемических мероприятий по предотвращению распространения коронавируса SARS-CoV-2.

Аmplификацию фрагмента гена капсидного белка VP1, необходимого для определения типа энтеровирусов у лиц с диагнозом «Энтеровирусная инфекция» и положительным результатом на наличие РНК энтеровирусов в клинических образцах методом полимеразной цепной реакции, проводили в соответствии с руководством ВОЗ [15], используя отечественные реагенты (ЗАО Евrogen). Постановку секвенирующей реакции проводили с помощью набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific;

США) в соответствии с протоколом производителя. Нуклеотидные последовательности вирусов получали на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (Thermo Scientific, США). Идентификацию типа энтеровируса осуществляли с помощью онлайн-инструмента BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), служащего для быстрого поиска последовательностей в банках данных по гомологии (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Для анализа этиологической структуры герпангины сопоставляли сведения, предоставленные в направлении на исследование (диагноз «герпангина» или «энтеровирусный везикулярный фарингит»), и результаты секвенирования образца. Кроме того, для работы использовали такие данные из направлений, как возраст и пол обследованного, дата заболевания, вид и дата взятия клинического материала.

Филогенетический анализ частичных нуклеотидных последовательностей участка VP1 коксакивируса A2 (KB-A2) проводили с использованием алгоритма Монте-Карло с марковскими цепями (Markov chain Monte Carlo – MCMC), реализованного в программном пакете BEAST2 [16]. Для построения филогенетического дерева использовали модель нуклеотидных замен НКУ+G и модель расслабленных молекулярных часов с логнормальным распределением скоростей эволюции. Запуск состоял из  $6 \times 10^7$  генераций для 168 нуклеотидных последовательностей. Выходные данные BEAST анализировали с помощью Tracer v1.7.2. [17], значение эффективного размера выборки составило больше 200. Суммирование выборки филогенетических деревьев, созданных BEAST, в дерево с максимальным доверием к кладам проводили посредством программы TreeAnnotator с дальнейшей визуализацией в программе FigTree v1.4.4 (<https://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>). В качестве референсных последовательностей использовали сиквенсы из баз данных GenBank

и VGARus.

Статистическую обработку проводили в программе Excel (Microsoft Office 2016), вычисляя интенсивные (0/0000) и экстенсивные показатели (%), доверительные границы относительных величин (95%ДИ), коэффициент ранговой корреляции Спирмена для установления связи между изучаемыми признаками ( $\rho$ ). Коэффициент корреляции считали достоверным при  $t \geq 3$ . Для оценки достоверности различий между полученными показателями рассчитывали критерий соответствия  $\chi^2$  (хи-квадрат). Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Дальневосточный федеральный округ является одним из лидеров по заболеваемости энтеровирусными инфекциями среди других территорий Российской Федерации. Показатели заболеваемости ЭВИ в ДФО в среднем более чем в 3 раза превышают общероссийские [18]. Как представлено на рисунке 1, динамика заболеваемости герпангиной в целом повторяет динамику общей заболеваемости ЭВИ в ДФО, демонстрируя тенденцию к росту. Вычисление коэффициента корреляции Спирмена показало, что рост заболеваемости ЭВИ в ДФО оказывает положительное влияние на уровень заболеваемости герпангиной ( $\rho = 0,817$ ,  $t > 3$ ,  $p = 0,7$ ), в то же время взаимосвязь между ростом общей заболеваемости ЭВИ и, например, энтеровирусным менингитом не является достоверной ( $\rho = 0,217$ ,  $t < 1$ ). В этиологической структуре ЭВИ на Дальнем Востоке с 2015 по 2024 гг. преобладали энтеровирусы вида *Enterovirus alphacoxsackie*, в среднем составляя 60,3% (95%ДИ: 58,6-62,0) от общего количества типированных вирусов. Энтеровирусы этого вида являются основными возбудителями герпангины и экзантемных форм ЭВИ [14].

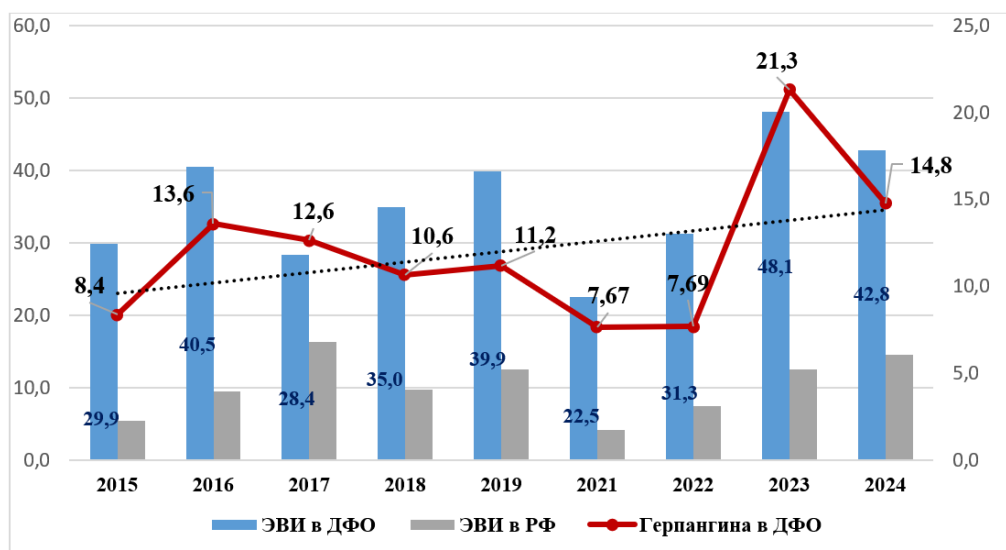


Рис. 1. Динамика заболеваемости энтеровирусными инфекциями и герпангиной в Дальневосточном федеральном округе ( $\%_{0000}$ ).

Анализ структуры клинических форм энтеровирусной инфекции у населения ДФО за период с 2015 по 2024 гг. (рис. 2) показал, что герпангина является одним из ведущих проявлений инфекции со средним удельным весом 33,4% (95%ДИ: 32,9-34,1). В отдельные годы в ДФО лидирующую позицию занимали другие формы ЭВИ, что, вероятнее всего, было связано со сменой доминирующих типов или появлением новых

геновариантов энтеровирусов. Так, в 2015 г. среди установленных форм ЭВИ преобладал менингит, когда экзавирус 30 типа вызвал вспышку заболевания на территории Хабаровского края. Существенный рост заболеваемости экзантемными формами ЭВИ в 2019 и 2022 гг. был обусловлен активной циркуляцией в нескольких субъектах округа КВ-А6 и КВ-А16, соответственно.

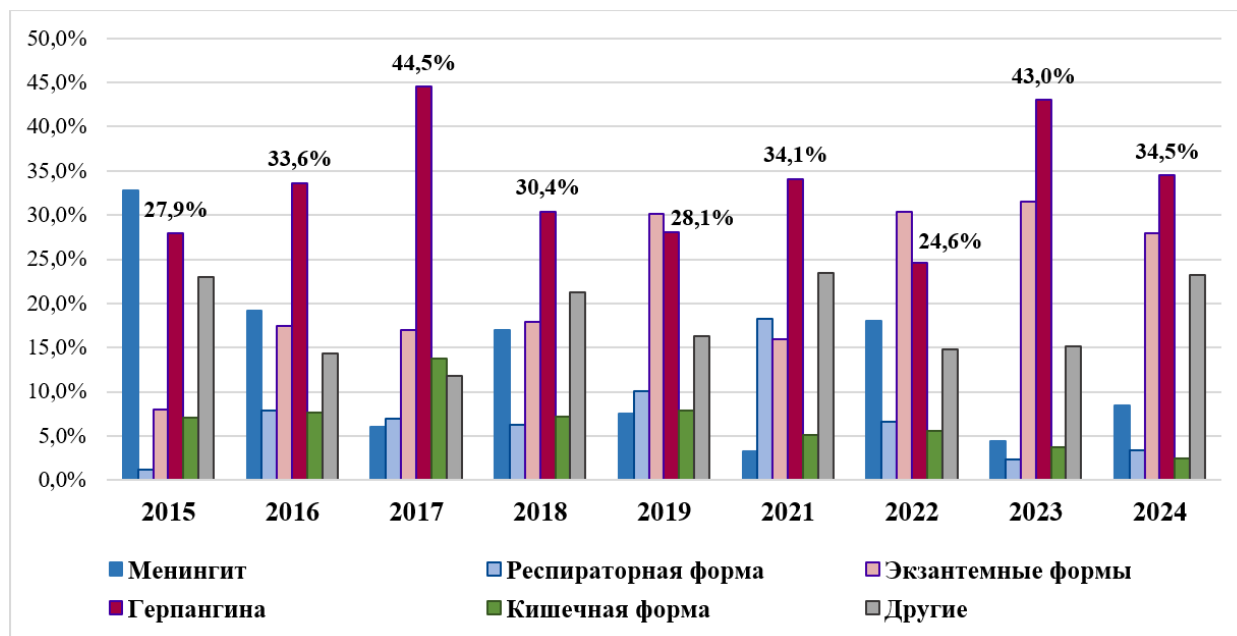


Рис. 2. Структура клинических форм энтеровирусной инфекции в Дальневосточном федеральном округе (%).

Учет только общего количества зарегистрированных случаев ЭВИ и энтеровирусного менингита в государственных формах статистического наблюдения не позволяет провести сравнительный анализ заболеваемости герпангиной в ДФО с другими округами Российской Федерации. В целом по стране согласно ежегодным Государственным докладам «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» (<https://www.rospotrebnadzor.ru>) основной клинической формой ЭВИ до 2017 г. являлся серозный менингит. В последующие годы доминирующую позицию заняли формы ЭВИ без неврологической симптоматики, что связано с увеличением интенсивности циркуляции энтеровирусов вида *Enterovirus alphacoxsackie* [19]. В 2022-2024 гг. в Российской Федерации преобладали экзантемные формы энтеровирусной инфекции [20-22].

Анализ направлений на исследование клинических образцов, поступавших из субъектов ДФО в Дальневосточный региональный научно-методический центр по изучению энтеровирусных инфекций с 2015 по 2024 гг. с целью молекулярно-генетического мониторинга энтеровирусов, и результатов секвенирования позволил выявить 398 человек с диагнозом «герпангина» или «везикулярный фарингит», у которых был установлен тип вируса. Такое небольшое число пациентов свя-

зано с тем, что в направлениях часто указывался общий диагноз «энтеровирусная инфекция» без уточнения клинической формы заболевания.

Среди обследованных 398 человек с герпангиной на долю детей до 6 лет пришлось 92,5% (368/398; 95%ДИ: 89,7-94,9). Внутри этой категории удельный вес детей до года оказался минимальным и составил  $4,8 \pm 1,1\%$  (19/398). Доли детей возрастных групп 1-2 года и 3-6 лет оказались практически одинаковыми: 42,2% (168/398) и 45,5% (181/398) соответственно ( $\chi^2 = 0,862$ ;  $p = 0,354$ ). Преобладание детей с 1 года до 6 лет среди заболевших герпангиной можно связать с незрелостью иммунной системы, ростом числа социальных контактов в связи с посещением игровых площадок и детских образовательных организаций, а также легкой передачей возбудителя контактно-бытовым и, вероятно, воздушно-капельным, путями с носоглоточными выделениями из-за неразвитых в этом возрасте гигиенических навыков. На долю детей 7-17 лет и взрослых пришлось 6,3% (25/398) и 1,2% (5/398), соответственно.

Гендерное соотношение (м/ж) составило 1,3:1, что соответствует общей тенденции к преобладанию ЭВИ среди лиц мужского пола [23].

Большинство обследованных пациентов заболело герпангиной в самые теплые месяцы года, в июле и ав-

густе, – 283 человека (71,1%; 95%ДИ: 66,6-75,4). Пробы были представлены носоглоточными мазками/смывами (46,0%; 95%ДИ: 40,9-51,4) и образцами фекалий (54,0%; 95%ДИ: 48,6-59,1). Анализ направлений на исследование, в которых были указаны и дата заболевания, и дата взятия респираторного образца ( $n = 71$ ), показал, что у  $18,3 \pm 4,6\%$  детей пробы были взяты не ранее 5 дня от начала заболевания, из которых у 1 ребенка тип энтеровируса удалось установить в образце, взятом на 12 день от начала заболевания. Данный факт обращает на себя внимание тем, что длительное присутствие вируса в носоглотке в сочетании с недиагностированной ЭВИ и несвоевременной изоляцией заболевшего способствуют распространению инфекции.

За анализируемый период времени у 398 пациентов с герпангиной в ДФО выявлено 24 типа неполиомиелитных энтеровирусов (табл.). Большинство типированных вирусов принадлежало виду *Enterovirus alphacoxsackie* – 85,9% (342/398; 95%ДИ: 82,3–89,1). Второе место заняли представители вида *Enterovirus betacoxsackie* (51/398; 12,8%), показавшие наибольшее типовое разнообразие, среди которых преобладал KB-B5 (16/51; 31,4%). У двух человек были выявлены энтеровирусы вида *Enterovirus coxsackiepol*: KB-A1 и KB-A19. В трех случаях герпангины был обнаружен энтеровирус D68, хотя обычно этот вирус ассоциируется с респираторными заболеваниями, нередко сопровождающимися неврологическими осложнениями [24].

Несмотря на то, что среди возбудителей герпангины в ДФО в 2015-2024 гг. практически в равных долях преобладали KB-A10 (25,1%; 100/398) и KB-A6 (24,6%; 98/398), стоит отметить, что большинство KB-A10 были обнаружены в 2017 г. (31 штамм) и 2024 г. (47 штаммов), по всей видимости за счет увеличения активности этого вируса на территории региона в указанные годы. В то же время KB-A6 постоянно циркулирует на Дальнем Востоке, вызывая как вспышечную, так и спорадическую заболеваемость ЭВИ. Наше исследование штаммов KB-A6, выделенных в 2014-2019 гг., показало циркуляцию различных рекомбинантных форм вируса в субъектах ДФО [25]. Кроме того, KB-A6 с 2014 г. доминирует среди энтеровирусов, выявляемых у больных экзантемными формами ЭВИ и герпангиной в России, в том числе в очагах групповой заболеваемости [26].

Исследования, выполненные в Японии и Китае, продемонстрировали, что доминирующие генотипы энтеровирусов у пациентов с герпангиной меняются

ежегодно [13, 27]. Результаты молекулярно-генетического мониторинга энтеровирусов, проводимого Урало-Сибирским региональным научно-методическим центром по изучению ЭВИ, показали, что в 2022 г. среди возбудителей герпангины в Уральском федеральном округе и Западной Сибири преобладали KB-A6 и KB-A10 [28], а в 2023 г. – KB-A2 [29]. Анализ данных нашего исследования выявил похожую тенденцию к смене типа вируса: в 2015-2016 гг., 2019 и 2023 гг. герпангину в ДФО вызывал преимущественно KB-A6; в 2017, 2024 гг. – KB-A10; в 2018 г. лидировал KB-A16; в 2021 г. – KB-A5. В 2022 г. всего в 5 случаях в направлениях на исследование был указан диагноз «герпангина», поэтому выявить лидирующий тип вируса не представилось возможным.

Так же, как и KB-A6, коксакивирус A2 в отличие от других выявленных *Enterovirus alphacoxsackie* ежегодно обнаруживался среди возбудителей герпангины на Дальнем Востоке в 2015-2024 гг. Филогенетический анализ показал, что штаммы KB-A2 можно разделить на 5 генетических линий, которые, опираясь на исследования Yang Q. и соавт. [30, 31], мы условно обозначили А–Е (рис. 3). Среднее расстояние между линиями составило 23,1%. Линия А была представлена прототипным штаммом NC038306\_Fleetwood (1947 г.), линия В – китайскими штаммами 2008-2009 гг. Большинство российских штаммов KB-A2 (в том числе дальневосточных), выделенных с 2005 по 2024 г., принадлежали наиболее географически разнообразной генетической линии С. В группу D вошли в основном восточноазиатские KB-A2 2009-2023 гг. и четыре российских штамма (три – дальневосточных 2015-2019 гг. и один нижегородский KB-A2 2022 г.). Генетическая линия Е была представлена российскими штаммами KB-A2 2017-2024 гг., а также европейскими штаммами 2016-2022 гг. и штаммами, циркулировавшими в Японии в 2017 г. и в Китае в 2024 г. Штаммы KB-A2, выделенные нами от пациентов с герпангиной в ДФО в 2015-2024 гг., принадлежали генетическим линиям С и Е. Обращает на себя внимание то, что в одни и те же годы (2018, 2023-2024 гг.) в округе была отмечена одновременная циркуляция KB-A2 обеих линий. Проведенный нами ранее филогенетический анализ дальневосточных штаммов KB-A10 [32] и KB-A6 [25] также показал циркуляцию разных геновариантов этих вирусов в один и тот же временной период. В основе этой особенности скорее всего лежат миграционные процессы, обеспечивающие разные и независимые пути импортации энтеровирусов на территорию Дальнего Востока.

Таблица

Типы энтеровирусов, выявленные у пациентов с герпангиной в Дальневосточном федеральном округе в  
2015-2024 гг. (n = 398)

Тип энтеровируса		Абс.	%
<i>Enterovirus alphacoxsackie</i>			
1	Коксакивирус А10	100	25,1%
2	Коксакивирус А6	98	24,6%
3	Коксакивирус А5	50	12,6%
4	Коксакивирус А2	30	7,5%
5	Коксакивирус А16	27	6,8%
6	Коксакивирус А4	19	4,8%
7	Коксакивирус А8	16	4,0%
8	Энтеровирус А71	2	0,5%
Всего		342	85,9% (95%ДИ: 82,3–89,1)
<i>Enterovirus betacoxsackie</i>			
1	Коксакивирус В5	16	4,0%
2	Е7	9	2,3%
3	Коксакивирус В4	6	1,5%
4	Е30	5	1,3%
5	Коксакивирус В2	3	0,75%
6	Коксакивирус В3	2	0,5%
7	Е6	2	0,5%
8	Е9	2	0,5%
9	Е11	2	0,5%
10	Коксакивирус А9	1	0,25%
11	Е3	1	0,25%
12	Е16	1	0,25%
13	Е18	1	0,25%
Всего		51	12,8% (95%ДИ: 9,7–16,3)
<i>Enterovirus coxsackiepol</i>			
1	Коксакивирус А1	1	0,25%
2	Коксакивирус А19	1	0,25%
Всего		2	0,5% (95%ДИ: 0,05–1,4)
<i>Enterovirus deconjuncti</i>			
1	Энтеровирус D68	3	0,8%
Всего		3	0,8% (95%ДИ: 0,2–1,9)

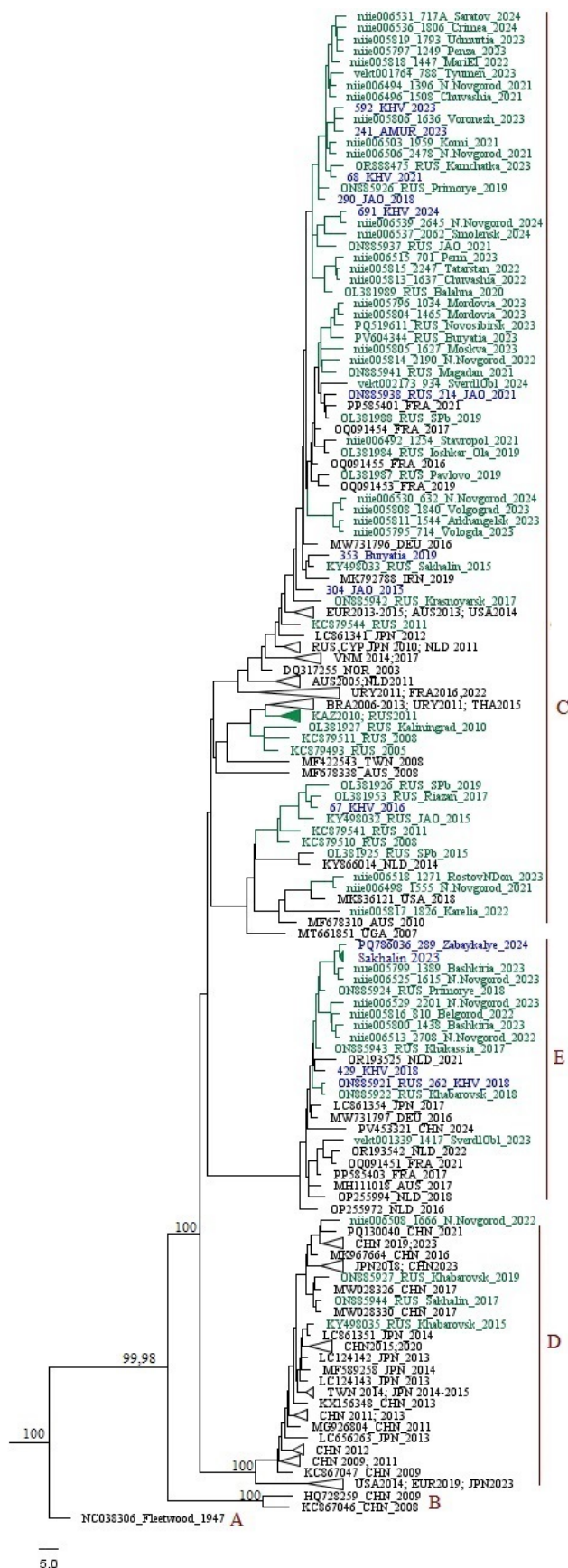


Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичных нуклеотидных последовательностей гена VP1 KB-A2. Зеленым цветом выделены штаммы KB-A2, выявленные в России (в т. ч. в ДФО) при разных формах ЭВИ, синим – штаммы KB-A2 – у пациентов с герпангиной на Дальнем Востоке.

### Заключение

Таким образом, преобладание среди циркулирующих энтеровирусов в Дальневосточном федеральном округе в 2015-2024 гг. представителей вида *Enterovirus alphacoxsackie* оказало влияние на структуру клинических проявлений ЭВИ на современном этапе. Герпангина занимает значительную долю среди всех регистрируемых форм инфекции. Доминирующими возбудителями герпангины на Дальнем Востоке являются КВ-А10, КВ-А6, КВ-А5 и КВ-А2. Филогенетический анализ показал генетическое разнообразие популяции КВ-А2 и циркуляцию в ДФО генетических линий С и Е в один и тот же период.

С учетом того, что заболевание преимущественно диагностируют в наиболее уязвимой к ЭВИ возрастной группе детей до 6 лет и, в некоторых случаях возможно длительное присутствие энтеровирусов в носоглотке, в период сезонного подъема заболеваемости ЭВИ, когда имеется высокий риск возникновения вспышек

в организованных коллективах, особое значение имеют профилактические мероприятия. Необходимо вводить утренний осмотр в детских учреждениях (образовательных и оздоровительных) для отстранения от посещения или временной изоляции детей с признаками инфекционного заболевания, регулярно проводить дезинфекционные мероприятия, обучать детей правилам личной гигиены и создавать условия для их соблюдения.

#### **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. Pallansch M.A., Roos R.P. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses // Field's Virology / Knipe D.M., Howley P.M. (Eds.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 840–893.
2. Khetsuriani N., LaMonte-Fowlkes A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Enterovirus surveillance – United States, 1970–2005 // MMWR Surveill. Summ. 2006. Vol.55, №8. P.1–20.
3. Li P., Rui J., Niu Y., Xie F., Wang Y., Li Z., Liu C., Yu S., Huang J., Luo L., Deng B., Liu W., Yang T., Li Q., Chen T. Analysis of HFMD transmissibility among the whole population and age groups in a large city of China // Front. Public Health. 2022. Vol.10. Article number:850369. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.850369>
4. Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases // Infect. Genet. Evol. 2013. Vol.14. P.282–293. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
5. Yu H., Li X.W., Liu Q.B., Deng H.L., Liu G., Jiang R.M., Deng J.K., Ye Y.Z., Hao J.H., Chen Y.H., Nong G.M., Shen Z.B., Liu C.S., Zou Y.X., Wu J.Z., Wu X.D., Chen B.Q., Luo R.P., Lin A.W., Chen Y., Liu X.D. Diagnosis and treatment of herpangina: Chinese expert consensus // World J. Pediatr. 2020. Vol.16, №2. P.129–134. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00277-9>
6. Takechi M., Fukushima W., Nakano T., Inui M., Ohfuji S., Kase T., Ito K., Kondo K., Maeda A., Shimizu H., Hirota Y. Nationwide survey of pediatric inpatients with hand, foot, and mouth disease, herpangina, and associated complications during an epidemic period in Japan: estimated number of hospitalized patients and factors associated with severe cases // J. Epidemiol. 2019. Vol.29, №9. P.354–362. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20180060>
7. Zhang X., Jia W., Li P., Song C. Severe pulmonary hemorrhage in herpangina // Pediatr. Infect. Dis. J. 2023. Vol.42, №4. P.e135–e136. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003836>
8. Légeret C., Furlano R. Oral ulcers in children – a clinical narrative overview // Ital. J. Pediatr. 2021. Vol.47, №1. Article number:144. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01097-2>
9. Li W., Gao H.H., Zhang Q., Liu Y.J., Tao R., Cheng Y.P., Shu Q., Shang S.Q. Large outbreak of herpangina in children caused by enterovirus in summer of 2015 in Hangzhou, China // Sci. Rep. 2016. Vol.6. Article number:35388. <https://doi.org/10.1038/srep35388>
10. Chen Y., Sun W., Ren X., Gu X., Song K., Wang P., Cao Y., Jiang J., Miao Z. Characteristics and timeliness of intervention in 47 school-based enterovirus outbreaks in Zhejiang Province, China // Front. Public Health. 2025. Vol.13. Article number:1559637. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1559637>
11. Kim M.J., Lee J.E., Kim K.G., Park D.W., Cho S.J., Kim T.S., Kee H.Y., Kim S.H., Park H.J., Seo M.H., Chung J.K., Seo J.J. Long-term sentinel surveillance of enteroviruses in Gwangju, South Korea, 2011–2020 // Sci. Rep. 2023. Vol.13, №1. Article number:2798. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29461-8>
12. Yang T.O., Arthur Huang K.Y., Chen M.H., Chen P.C., Huang W.T. Comparison of nonpolio enteroviruses in children with herpangina and hand, foot and mouth disease in Taiwan // Pediatr. Infect. Dis. J. 2019. Vol.38, №9. P.887–893. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002351>
13. Ujiie M., Nakamoto T., Iwamoto N., Tsuzuki S. Large-scale resurgence of herpangina in Japan, following the easing of COVID-19 measures // IJID Reg. 2023. Vol. 10. P.15–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.11.008>

14. Xie Z., Khamrin P., Maneekarn N., Kumthip K. Epidemiology of enterovirus genotypes in association with human diseases // *Viruses*. 2024. Vol.16, №7. Article number:1165. <https://doi.org/10.3390/v16071165>
15. Enterovirus surveillance guidelines. World Health Organization. URL: [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82809/cdc\\_82809\\_DS1.pdf](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82809/cdc_82809_DS1.pdf)
16. Bouckaert R., Heled J., Kühnert D., Vaughan T., Wu C.H., Xie D., Suchard M.A., Rambaut A., Drummond A.J. BEAST 2: a software platform for Bayesian evolutionary analysis // *PLoS Comput. Biol.* 2014. Vol.10, №4. Article number:e1003537. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003537>
17. Rambaut A., Drummond A.J., Xie D., Baele G., Suchard M.A. Posterior summarization in Bayesian phylogenetics using Tracer 1.7. // *Syst. Biol.* 2018. Vol.67, №5. P.901–904. <https://doi.org/10.1093/sysbio/syy032>
18. Сапега Е. Ю., Бутакова Л. В., Троценко О. Е., Зайцева Т.А., Курганова О.П., Игнатъева М.Е., Фунтусова О.А., Копылов П.В., Семенихин А.В., Детковская Т.Н., Господарик Я.Н., Корсунская С.А., Лапа С.Э., Савиных Д.Ф., Ханхареев С.С., Романова Т.Г., Горяев Д.В., Щучинов Л.В., Салчак Л.К. Специфика проявлений энтеровирусной инфекции в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. Молекулярно-генетические особенности актуальных типов энтеровирусов // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2020. №39. С.50–59. EDN: ANWCXZ.
19. Голицына Л. Н., Зверев В. В., Селиванова-Фомина С. Г., Пономарева Н.В., Кашников А.Ю., Созонов Д.В., Сашина Т.А., Елифанова Н.В., Евплова И.А., Резайкин А.В., Сапега Е.Ю., Новикова Н.А., Ефимов Е.И. Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в Российской Федерации в 2017-2018 гг. // *Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО*. 2019. Т.317, №8. С.30–38. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38>
20. Михайлова Ю.М., Черепанова Е.А. Энтеровирусная (неполио) инфекция в Российской Федерации в 2022 г. // *Заболееваемость, этиологическая структура энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. Нижний Новгород: Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной, 2023. Вып.10. С.3–5.*
21. Голицына Л.Н., Кашникова А.Д., Полянина А.В., Зайцева Н.Н., Михайлова Ю.М., Черепанова Е.А. Энтеровирусная (неполио) инфекция в Российской Федерации в 2023 г. // *Заболееваемость, этиологическая структура энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. Нижний Новгород: Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной, 2024. Вып.11. С.3–8. EDN: QTYIZZ.*
22. Голицына Л.Н., Кашникова А.Д., Полянина А.В., Зайцева Н.Н., Михайлова Ю.М., Черепанова Е.А. Энтеровирусная (неполио) инфекция в Российской Федерации в 2024 г. // *Заболееваемость, этиологическая структура энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. Нижний Новгород: Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной, 2025. Вып.12. С.3–10.*
23. Jubelt B., Lipton H.L. Enterovirus/picornavirus infections // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. Vol.123. P.379–416. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00018-3>
24. Esposito S., Bosis S., Niesters H., Principi N. Enterovirus D68 infection // *Viruses*. 2015. Vol.7, №11. P.6043–6050. <https://doi.org/10.3390/v7112925>
25. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. Анализ циркуляции коксакивируса А6 в субъектах Дальневосточного федерального округа Российской Федерации в 2014-2019 годах // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Т.100, №5. С.358–368. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-366>
26. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Черкасская И.В., Кириллова Л.П., Батаева А.Ю., Барышникова А.С., Новикова Н.А. Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. // *Журнал инфектологии*. 2017. Т.9, №3. С.98–108. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>
27. Xie M.Z., Chen L.Y., Yang Y.N., Cui Y., Zhang S.H., Zhao T.S. Molecular epidemiology of herpangina children in Tongzhou District, Beijing, China, during 2019-2020 // *Front. Med. (Lausanne)*. 2022. №9. Article number:822796. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.822796>
28. Itani T.M., Chalapa V.I., Slautin V.N., Bykov R.O., Imangaliev B.S., Starikova P.K., Sergeev A.G., Semenov A.V. Non-polio enterovirus surveillance in the Ural Federal District and Western Siberia, 2022: Is there a need for a vaccine? // *Vaccines (Basel)*. 2023. Vol.11, №10. Article number:1588. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101588>
29. Itani T.M., Chalapa V.I., Slautin V.N., Imangaliev B.S., Kungurtseva M.S., Patrusheva A.K., Sergeev A.G., Semenov A.V. Circulation of non-polio enteroviruses in the Ural Federal District and Western Siberia in 2023: the return of an old foe? // *Arch. Virol.* 2025. Vol.170, №5. Article number:110. <https://doi.org/10.1007/s00705-025-06284-8>
30. Yang Q., Zhang Y., Yan D., Zhu S., Wang D., Ji T., Li X., Song Y., Gu X., Xu W. Two genotypes of coxsackievirus A2 associated with hand, foot, and mouth disease circulating in China since 2008 // *PLoS One*. 2016. Vol.11, №12. Article number:e0169021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169021>
31. Yang Q., Gu X., Zhang Y., Wei H., Li Q., Fan H., Xu Y., Li J., Tan Z., Song Y., Yan D., Ji T., Zhu S., Xu W. Persistent

circulation of genotype D coxsackievirus A2 in mainland of China since 2008 // PLoS One. 2018. Vol.13, №9. Article number: e0204359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204359>

32. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е. Молекулярно-эпидемиологические особенности циркуляции энтеровируса Коксаки А10 в Дальневосточном федеральном округе // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т. 97, № 4. С. 324–330. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-4>

## REFERENCES

1. Pallansch M.A., Roos R.P. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., editors. *Field's Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 840–893.

2. Khetsuriani N., LaMonte-Fowlkes A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Enterovirus Surveillance – United States, 1970–2005. *MMWR Surveill. Summ.* 2006; 55(8):1–20.

3. Li P., Rui J., Niu Y., Xie F., Wang Y., Li Z., Liu C., Yu S., Huang J., Luo L., Deng B., Liu W., Yang T., Li Q., Chen T. Analysis of HFMD transmissibility among the whole population and age groups in a large city of China. *Front. Public Health.* 2022; 10:850369. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.850369>

4. Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 14:282–293. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>

5. Yu H., Li X.W., Liu Q.B., Deng H.L., Liu G., Jiang R.M., Deng J.K., Ye Y.Z., Hao J.H., Chen Y.H., Nong G.M., Shen Z.B., Liu C.S., Zou Y.X., Wu J.Z., Wu X.D., Chen B.Q., Luo R.P., Lin A.W., Chen Y., Liu X.D. Diagnosis and treatment of herpangina: Chinese expert consensus. *World J. Pediatr.* 2020; 16(2):129–134. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00277-9>

6. Takechi M., Fukushima W., Nakano T., Inui M., Ohfuji S., Kase T., Ito K., Kondo K., Maeda A., Shimizu H., Hirota Y. Nationwide survey of pediatric inpatients with hand, foot, and mouth disease, herpangina, and associated complications during an epidemic period in Japan: estimated number of hospitalized patients and factors associated with severe cases. *J. Epidemiol.* 2019; 29(9):354–362. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20180060>

7. Zhang X., Jia W., Li P., Song C. Severe pulmonary hemorrhage in Herpangina. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2023; 42(4):e135–e136. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003836>

8. Légeret C., Furlano R. Oral ulcers in children – a clinical narrative overview. *Ital. J. Pediatr.* 2021; 47(1):144. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01097-2>

9. Li W., Gao H.H., Zhang Q., Liu Y.J., Tao R., Cheng Y.P., Shu Q., Shang S.Q. Large outbreak of herpangina in children caused by enterovirus in summer of 2015 in Hangzhou, China. *Sci. Rep.* 2016; 6:35388. <https://doi.org/10.1038/srep35388>

10. Chen Y., Sun W., Ren X., Gu X., Song K., Wang P., Cao Y., Jiang J., Miao Z. Characteristics and timeliness of intervention in 47 school-based enterovirus outbreaks in Zhejiang Province, China. *Front. Public Health.* 2025; 13:1559637. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1559637>

11. Kim M.J., Lee J.E., Kim K.G., Park D.W., Cho S.J., Kim T.S., Kee H.Y., Kim S.H., Park H.J., Seo M.H., Chung J.K., Seo J.J. Long-term sentinel surveillance of enteroviruses in Gwangju, South Korea, 2011–2020. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):2798. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29461-8>

12. Yang T.O., Arthur Huang K.Y., Chen M.H., Chen P.C., Huang W.T. Comparison of nonpolio enteroviruses in children with herpangina and hand, foot and mouth disease in Taiwan. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019; 38(9):887–893. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002351>

13. Ujiie M., Nakamoto T., Iwamoto N., Tsuzuki S. Large-scale resurgence of herpangina in Japan, following the easing of COVID-19 measures. *IJID Reg.* 2023; 10:15–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.11.008>

14. Xie Z., Khamrin P., Maneekarn N., Kumthip K. Epidemiology of enterovirus genotypes in association with human diseases. *Viruses* 2024; 16(7):1165. <https://doi.org/10.3390/v16071165>

15. Enterovirus surveillance guidelines. World Health Organization. Available at: [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82809/cdc\\_82809\\_DS1.pdf](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82809/cdc_82809_DS1.pdf)

16. Bouckaert R., Heled J., Kühnert D., Vaughan T., Wu C.H., Xie D., Suchard M.A., Rambaut A., Drummond A.J. BEAST 2: a software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS Comput. Biol.* 2014; 10(4):e1003537. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003537>

17. Rambaut A., Drummond A.J., Xie D., Baele G., Suchard M.A. Posterior summarization in Bayesian phylogenetic using tracer 1.7. *Syst. Biol.* 2018; 67(5):901–904. <https://doi.org/10.1093/sysbio/syy032>

18. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Зайтсева Т.А., Курганова О.П., Игнатиева М.Е., Фунтусова О.А., Копилов П.В., Семенikhин А.В., Детковская Т.Н., Господарик Я.Н., Косунская С.А., Лапа С.Е., Савиних Д.Ф., Ханк-хареєв С.С., Романова Т.Г., Горьаєв Д.В., Шучинов Л.В., Салчак Л.К. [Special nature of enterovirus infection in the Far Eastern and Siberian federal districts. Molecular-genetic peculiarities of relevant enterovirus types]. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii = The Far Eastern Journal of Infectious Pathology* 2020. 39:50–59 (in Russian).

19. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Selivanova S.G., Ponomareva N.V., Kashnikov A.Yu., Sozonov D.V., Sashina T.A.,

Epifanova N.V., Evplova I.A., Rezaykin A.V., Sapega E.Yu., Novikova N.A., Efimov E.I. [Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017-2018]. *Public Health and Life Environment - PH&LE* 2019; 317(8):30–38 (in Russian). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38>

20. Mikhaylova Yu. M., Cherepanova E.A. [Enterovirus (non-polio) infection in the Russian Federation in 2022. In: Morbidity, etiologic structure of enterovirus (non-polio) infection (Vol.10)]. Nizhny Novgorod; 2023 (in Russian).

21. Golitsyna L.N., Kashnikova A.D., Polyana A.V., Zaytseva N.N., Mikhaylova Yu. M., Cherepanova E.A. [Enterovirus (non-polio) infection in the Russian Federation in 2023. In: Morbidity, etiologic structure of enterovirus (non-polio) infection: information bulletin (Vol.11)]. Nizhny Novgorod; 2024 (in Russian).

22. Golitsyna L.N., Kashnikova A.D., Polyana A.V., Zaytseva N.N., Mikhaylova Yu. M., Cherepanova E.A. [Enterovirus (non-polio) infection in the Russian Federation in 2024. In: Morbidity, etiologic structure of enterovirus (non-polio) infection: information bulletin (Vol.12)]. Nizhny Novgorod; 2025 (in Russian).

23. Jubelt B., Lipton H.L. Enterovirus/picornavirus infections. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 123:379–416. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00018-3>

24. Esposito S., Bosis S., Niesters H., Principi N. Enterovirus D68 infection. *Viruses* 2015; 7 (11):6043–6050. <https://doi.org/10.3390/v7112925>

25. Butakova L.V., Sapega E.Yu., Trotsenko O.E. [Analysis of coxsackievirus A6 circulation in the territories of the Far Eastern Federal district of the Russian Federation during years 2014-2019]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2023; 100(5):358–368 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-366>

26. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Cherkasskaya I.V., Kirillova L.P., Bataeva A.Yu., Baryshnikova A.S., Novikova N.A. [Non-polio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016]. *Jurnal infektologii = Journal Infectology* 2017; 9(3):98–108 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>

27. Xie M.Z., Chen L.Y., Yang Y.N., Cui Y., Zhang S.H., Zhao T.S. Molecular epidemiology of herpangina children in Tongzhou District, Beijing, China, during 2019-2020. *Front. Med. (Lausanne)* 2022; 9:822796. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.822796>

28. Itani T.M., Chalapa V.I., Slautin V.N., Bykov R.O., Imangaliev B.S., Starikova P.K., Sergeev A.G., Semenov A.V. Non-polio enterovirus surveillance in the Ural Federal District and Western Siberia, 2022: Is there a need for a vaccine? *Vaccines (Basel)* 2023; 11(10):1588. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101588>

29. Itani T.M., Chalapa V.I., Slautin V.N., Imangaliev B.S., Kungurtseva M.S., Patrusheva A.K., Sergeev A.G., Semenov A.V. Circulation of non-polio enteroviruses in the Ural Federal District and Western Siberia in 2023: the return of an old foe? *Arch. Virol.* 2025; 170(5):110. <https://doi.org/10.1007/s00705-025-06284-8>

30. Yang Q., Zhang Y., Yan D., Zhu S., Wang D., Ji T., Li X., Song Y., Gu X., Xu W. Two genotypes of coxsackievirus A2 associated with hand, foot, and mouth disease circulating in China since 2008. *PLoS One* 2016; 11(12):e0169021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169021>

31. Yang Q., Gu X., Zhang Y., Wei H., Li Q., Fan H., Xu Y., Li J., Tan Z., Song Y., Yan D., Ji T., Zhu S., Xu W. Persistent circulation of genotype D coxsackievirus A2 in mainland of China since 2008. *PLoS One* 2018; 13(9):e0204359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204359>

32. Butakova L.V., Sapega E.Yu., Trotsenko O.E. [Molecular epidemiological features of the Coxsackievirus A10 circulation in the Far Eastern Federal District of Russia]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2020; 97(4): 324–330 (In Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-4>

---

#### Информация об авторах:

**Людмила Васильевна Бутакова**, научный сотрудник, Дальневосточный региональный научно-методический центр по изучению энтеровирусных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7238-3691>; e-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

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

#### Author information:

**Liudmila V. Butakova**, Staff Scientist, Far Eastern Regional Scientific and Methodological Center for the Study of Enterovirus Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7238-3691>; e-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

**Elena Yu. Sapega**, MD, PhD (Med.), Head of Far Eastern Regional Scientific and Methodological Center for the Study of Enterovirus Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4438-6913>; e-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

---

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

**Olga E. Trotsenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Director of the Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; e-mail: [adm@hniiem.ru](mailto:adm@hniiem.ru)

---

*Поступила 24.06.2025  
Принята к печати 31.07.2025*

*Received June 24, 2025  
Accepted July 31, 2025*

УДК: 612.225/.226:616.2-053.4/-71:616.91(579.887.111+579.552.11)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-69-81

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

А.С.Манукян, А.Г.Приходько

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Рекуррентные респираторные инфекции у детей могут иметь широкий спектр клинических проявлений и вызывать долгосрочные последствия, которые требуют дополнительного изучения. **Цель:** определить клинико-функциональные особенности течения постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 103 ребенка (38 девочек и 65 мальчиков), перенесших острую респираторную инфекцию. Средний возраст детей составил  $12,2 \pm 0,34$  лет; рост  $144,3 \pm 1,88$  см, вес  $38,0 \pm 1,63$  кг. Детям проведена комплексная диагностика, включая анкетирование по расширенному опроснику API (Asthma Predictive Index), забор биологического материала из рото- и носоглотки с целью обнаружения респираторных РНК- и ДНК-вирусов, забор периферической крови для определения специфических антител класса М и G к атипичным возбудителям методом иммуноферментного анализа. Были выполнены: спирометрия (ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за первую секунду), соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ПОС (пиковая объемная скорость выдоха), МОС<sub>50</sub> (максимальная объемная скорость в момент выдоха первых 50% ФЖЕЛ), МОС<sub>75</sub> (максимальная объемная скорость в момент выдоха первых 75% ФЖЕЛ), СОС<sub>25-75</sub> (средняя объемная скорость между 25% и 75% объема ФЖЕЛ)) с проведением ингаляционной бронходилатационной пробы с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия (сальбутамол), а также бронхопровокационная проба с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ). **Результаты.** В первую группу были включены 53 ребенка с измененной реактивностью дыхательных путей на пробу ИДВ ( $\Delta$ ОФВ<sub>1 ИДВ</sub> -5,6 [-13,0; 6,5])%, а во 2 группу – 38 детей, не реагирующих на пробу с ИДВ ( $\Delta$ ОФВ<sub>1 ИДВ</sub> -2,9[-6,0; -1,6])%. Дети 1 группы имели более низкие значения спирометрических параметров в сравнении со 2 группой: ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ составил 96,0 [92,0; 102,0] и 101,0 [94,0; 104,0]% ( $p = 0,042$ ); СОС<sub>25-75</sub> 68,0 [52,0; 88,0] и 80,0 [64,0; 95,0]% ( $p = 0,029$ ), соответственно. При анализе респираторных возбудителей в 1 группе, относительно 2 группы, прослеживалась более высокая частота выявления специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* 42 и 18% ( $\chi^2 = 4,423$ ;  $p < 0,05$ ), соответственно. Кроме того, у детей 1 группы в 28% случаев определялось сочетанное инфицирование 2–4 возбудителями одновременно, в сравнении с детьми 2 группы – 8% случаев ( $\chi^2 = 4,594$ ;  $p < 0,05$ ). По результатам корреляционного анализа высокому уровню IgM к *M. pneumoniae* соответствовал более выраженный ответ мелких дыхательных путей на бронхопровокацию ИДВ ( $\Delta$ СОС<sub>25-75 ИДВ</sub>) ( $p = -0,63$ ;  $p = 0,01$ ). **Заключение.** Проведенное исследование подтверждает значительное влияние респираторных инфекций на реактивность дыхательных путей у детей, что проявляется в снижении спирометрических параметров, повышенной частоте выявления патогенспецифических антител и их связи с реакцией бронхов на осмотический стимул. Результаты нашего исследования подчеркивают важность ранней диагностики постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей.

**Ключевые слова:** реактивность дыхательных путей, респираторные инфекции у детей, РНК-вирусы, ДНК-вирусы, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, сочетанные (микст) инфекции.

## CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF POST-INFECTIOUS AIRWAY REACTIVITY FORMATION IN CHILDREN

### Контактная информация

Айкуш Славиковна Манукян, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов 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: doctor\_manukyan@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Aykush S. Manukyan, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, 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: doctor\_manukyan@mail.ru

### Для цитирования:

Манукян А.С., Приходько А.Г. Клинико-функциональные особенности течения постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.69–81. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-69-81

### For citation:

Manukyan A.S., Prikhodko A.G. Clinical and functional features of post-infectious airway reactivity formation in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):69–81 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-69-81

A.S.Manukyan, A.G.Prikhodko

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

**SUMMARY. Introduction.** Recurrent respiratory infections in children can present with a wide range of clinical manifestations and may lead to long-term consequences that require further investigation. **Aim.** To determine the clinical and functional characteristics of the post-infectious reactivity of the airways in children. **Materials and methods.** The study involved 103 children (38 girls and 65 boys) who had suffered from an acute respiratory infection. The average age of the children was  $12.2 \pm 0.34$  years; height  $144.3 \pm 1.88$  cm, weight  $38.0 \pm 1.63$  kg. A comprehensive diagnostic assessment was conducted, including a questionnaire based on the expanded Asthma Predictive Index (API), collection of biological material from the oropharynx and nasopharynx to detect respiratory RNA and DNA viruses, and collection of peripheral blood to determine specific antibodies of classes M and G to atypical pathogens using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The following tests were performed: spirometry (FVC (forced vital capacity), FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in the first second), FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, PEFR (peak expiratory flow rate), MEF<sub>50</sub> (maximum expiratory flow at the moment of exhaling the first 50% of FVC), MEF<sub>75</sub> (maximum expiratory flow at the moment of exhaling the first 75% of FVC), and MEF<sub>25-75</sub> (mean expiratory flow between 25% and 75% of FVC)) with an inhalation bronchodilator test using a short-acting  $\beta_2$ -agonist (salbutamol), as well as a bronchial provocation test with ultrasonic inhalation of distilled water (IDW). **Results.** The first group included 53 children with altered airway reactivity to the IDW test ( $\Delta$ FEV<sub>1 IDW</sub> -5.6 [-13.0; 6.5] %), while the second group consisted of 38 children who did not react to the IDW test ( $\Delta$ FEV<sub>1 IDW</sub> -2.9 [-6.0; -1.6] %). Children in the first group had lower spirometric parameters compared to the second group: FEV<sub>1</sub>/FVC was 96.0 [92.0; 102.0] and 101.0 [94.0; 104.0] % ( $p=0.042$ ); and MEF<sub>25-75</sub> was 68.0 [52.0; 88.0] and 80.0 [64.0; 95.0] % ( $p=0.029$ ), respectively. When analyzing respiratory pathogens, the first group showed a higher frequency of specific antibodies to *M. pneumoniae* at 42% compared to 18% in the second group ( $\chi^2=4.423$ ;  $p<0.05$ ). Additionally, in the first group, 28% of cases showed combined (mixed) infection with 2-4 pathogens simultaneously, compared to 8% in the second group ( $\chi^2=4.594$ ;  $p<0.05$ ). Correlation analysis indicated that a high level of IgM antibodies to *M. pneumoniae* corresponded to a more pronounced response of the small airways to bronchoprovocation with IDW ( $\Delta$ MEF<sub>25-75 IDW</sub>) ( $\rho = -0.63$ ;  $p=0.01$ ). **Conclusion.** The study confirms the significant impact of respiratory infections on airway reactivity in children, manifested by decreased spirometric parameters, an increased frequency of pathogen-specific antibodies, and their association with bronchial response to osmotic stimuli. The results of our study highlight the importance of early diagnosis of post-infectious airway reactivity in children.

*Key words: airway reactivity, respiratory infections in children, RNA viruses, DNA viruses, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, combined (mixed) infections.*

Рекуррентные респираторные инфекции у детей могут иметь широкий спектр клинических проявлений и вызывать долгосрочные последствия [1]. Факторы, определяющие их течение, являются сложными и включают в себя генетический фон ребенка, микробиом дыхательных путей, вовлеченный респираторный возбудитель, возраст на момент заражения, воздействие сигаретного дыма и другие [2]. Дети, перенесшие бронхиолит и повторные бронхиты в раннем возрасте, сталкиваются с нарушением вентиляционной функции легких и стабильно прогнозируемой гиперреактивностью бронхов в подростковом возрасте, что многократно увеличивает риск возникновения бронхиальной астмы (БА) в будущем [3].

Наиболее частой этиологической причиной, приводящей к увеличению реактивности дыхательных путей, являются респираторные вирусы [4]. К РНК-вирусам относят респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирус, метапневмовирус человека, вирусы парагриппа, гриппа и коронавирусы [4]. ДНК-вирусы, включая аденовирусы и бокавирусы, встречаются значительно реже [4]. Данные вирусы могут влиять на реактивность дыхательных путей, как путем прямого повреждающего воздействия на стенку бронхов, так и опосредованно, в результате длительного воспаления

[4, 5]. Прямое повреждение возникает за счет окислительного стресса и апоптоза эпителиоцитов [6], опосредованное формируется посредством выработки вирусспецифических антител (иммуноглобулин (Ig) E), гранулоцитарно-зависимого воспаления и усиленного высвобождения провоспалительных медиаторов [4, 5].

Помимо вирусов, такие атипичные возбудители как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* также могут служить причиной появления рецидивирующих хрипов при дыхании и способствовать формированию астмы у предрасположенных к ней детей [7]. При их длительном внутриклеточном персистировании происходит истощение эпителиоцитов, это сопровождается окислительным стрессом, формированием биопленок, продукцией экзотоксина *M. pneumoniae*, липополисахаридов и белков теплового шока *Ch. pneumoniae*, что приводит к нарушению барьерной функции эпителия, увеличению его проницаемости и бронхиальному воспалению [8-10]. Помимо того, патогены могут активировать сенсорные нервные окончания дыхательных путей, усиливая чувствительность бронхов к различным внешним триггерам и увеличивая секрецию слизи [11, 12]. Дальнейшее иммуноопосредованное повреждение возникает в результате высвобождения различных провоспалительных цито-

кинов и хемокинов, продукции патогенспецифических антител IgE, участвующих в регуляции бронхиального тонуса, прогрессировании воспаления и нарушении проходимости дыхательных путей [11, 12].

Учитывая растущее количество случаев респираторных инфекций, их потенциальные долгосрочные последствия [1, 4, 5, 11, 12], целью данного исследования стало определение клинико-функциональных особенностей течения постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие дети ( $n = 103$ ) обоих полов в возрасте от 7 до 17 лет, перенесшие острую респираторную инфекцию, в том числе часто болеющие дети.

Не включались в исследование: дети с подтвержденным диагнозом БА; дети младше 7 лет; совершеннолетние; дети, которые не могли корректно выполнить спирометрическое исследование; дети с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), острым бронхитом и острой патологией других органов и систем на момент проведения клинических исследований; дети, родители которых не подписали информи-

рованное согласие на участие в клиническом исследовании; дети, получавшие комбинированные бронходилатирующие средства, препараты, содержащие ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с  $\beta_2$  агонистами, а также блокаторы лейкотриеновых рецепторов в течение последних 6 месяцев.

Исследование было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 7 от 18 октября 2023 года), проведено в соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями, в том числе от 28 декабря 2024 года). Также учтены требования Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека, WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Все родители были ознакомлены с планом предстоящих исследований и дали письменное информированное согласие на участие детей, в котором подробно разъяснялись все аспекты исследования и его продолжительность. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1

### Дизайн клинического исследования детей

1 день	– сбор анамнеза и жалоб пациента – анкетирование – физикальный осмотр – забор биологического материала из рото- и носоглотки – забор крови для клинического, биохимического, иммуноферментного исследований – спирометрия с последующим проведением ингаляционной бронходилатационной пробы с $\beta_2$ -агонистом короткого действия (сальбутамол)
2 день	– выполнение ингаляционной бронхопровокационной пробы с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ)

Для каждого ребенка, участвующего в исследовании, была создана тематическая карта пациента, предназначенная для систематизации информации, диагностики и мониторинга состояния здоровья. Тематическая карта пациента содержала общие сведения о ребёнке, включая его антропометрические параметры, анамнез жизни и заболевания, жалобы, раннее перенесённые болезни и полученное лечение, данные объективного осмотра. В разделе жалоб особое внимание уделялось таким респираторным симптомам, как кашель, уточнялся его тип (сухой, лающий, спастический и т.д.), продолжительность и время возникновения (утренний, ночной и т.д.) с целью определения его природы и возможных триггеров. Помимо этого, выясняли, присутствуют ли у ребенка эпизоды дыхательного дискомфорта, хрипов при дыхании, время и причину их появления, дышит ребенок в основном ртом или носом, присутствует заложенность носа, храп во сне. При опросе родителя уделяли внимание частоте

заболеваний ребенка вирусными инфекциями, времени и длительности ОРЗ, его реакции на такие факторы окружающей среды, как холодный воздух и повышенная влажность. Мы также выясняли, какова физическая активность ребенка, наличие домашних аллергенов (животные, растения, плесень) и возможные реакции на них, пищевые предпочтения и непереносимость продуктов, что позволяло определить дополнительные потенциальные триггеры.

При сборе анамнеза жизни, маме задавали вопросы о течении беременности и особенностях родов, а также о возрасте ребенка на момент возникновения первого эпизода обструкции и возможных причин, которые могли его спровоцировать. Также интересовались наличием респираторных заболеваний у других детей в семье (если таковые есть) и наследственностью по заболеваниям дыхательной системы, таким как бронхиальная астма, аллергический ринит и т.д. Учитывались социальные факторы, которые могли существенно по-

влиять на здоровье ребенка, включая курение родителей, злоупотребление алкоголем одним из родителей, условия проживания.

В рамках данного научного исследования было проведено анкетирование с использованием модифицированного нами опросника предиктивного индекса астмы (Asthma Predictive Index – API), предложенного Castro-Rodríguez J.A. et al. (2000). Данный индекс широко используется для оценки предрасположенности ребенка к БА [13]. Модифицированный опросник включал два ключевых компонента (блока) – основной и дополнительный, опирающиеся на факторы риска формирования астмы. В раздел основных факторов были включены такие важные элементы, как наличие астмы у одного или обоих родителей, повышенный уровень общего IgE выше 500 МЕ/мл у ребенка, возникновение бронхообструктивного синдрома до трёхлетнего возраста, экземе или атопический дерматит, а также курение матери во время беременности. Каждый элемент из раздела основных факторов оценивался в 2 балла, а наличие астмы у обоих родителей – в 3 балла. В раздел дополнительных факторов были включены такие как – присутствие у ребёнка аллергического ринита, эозинофилии, повышенного уровня общего IgE до 499 МЕ/мл, появление бронхообструктивного синдрома после трёхлетнего возраста, одышки или кашля при физической активности, на стимулы окружающей среды (холодный воздух, повышенная влажность воздуха), пассивное курение и аденоидит. Каждому из дополнительных факторов присуждался 1 балл, кроме пассивного курения и аденоидита – по 0,5 балла. По завершении тестирования, баллы, полученные в обоих блоках, суммировались для интерпретации: 4 балла и менее оценивали как низкий риск, от 4 до 6 баллов – как высокий риск, если сумма превышала 6 баллов – то очень высокий риск формирования астмы.

С целью обнаружения РНК-вирусов (РСВ, риновирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа, гриппа и коронавируса) и ДНК-вирусов (аденовирусы и бокавирусы) выполнялись соскобы из рото- и носоглотки. Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 (Россия). Использовался набор реагентов для выявления нуклеиновых возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека (ОРВИ Комплекс) фирмы «ДНК-Технология» (Россия). За несколько часов до процедуры рекомендовалось избегать приема пищи и напитков, чтобы минимизировать риск загрязнения образцов. Также следовало воздержаться от промывания носа, очищения зубов, ополаскивания ротовой полости с использованием антисептиков и других препаратов, которые могли повлиять на получаемый результат.

С целью выявления атипичных внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*) у детей проводился забор образцов периферической крови из локтевой вены (*vena cubitalis*) в вакуумные пробирки

(вакутейнеры), содержащие антикоагулянт – этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Объем получаемой от ребенка крови составлял 5 мл, собранные образцы материала хранились при температуре  $\approx 2^{\circ}\text{C}$  до момента центрифугирования. В последующем методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись специфические антитела класса М и G к *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* в сыворотке крови с помощью набора фирмы «ВекторБест» (Россия). Для этого использовались автоматический микропланшетный промыватель Wellwash Thermo Fisher Scientific (США) и ИФА-фотометр Multiskan FC (США). Перед каждым циклом исследований проводилась калибровка анализаторов. Рассчитывался индекс поглощения (ИП) для каждого образца,  $\text{ИП} \geq 1,1$  считался положительным результатом.

С целью оценки функции внешнего дыхания детям проводили спирометрию на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Родителям рекомендовали воздержаться от приема ребенком любых лекарственных препаратов, влияющих на дыхательную систему за 24 часа до исследования. В ходе спирометрии определялись ключевые параметры кривой «поток-объем» форсированного выдоха (ПОФВ): ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких),  $\text{ОФВ}_1$  (объем форсированного выдоха за первую секунду), соотношение  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ , ПОС (пиковая объемная скорость выдоха),  $\text{МОС}_{50}$  (максимальная объемная скорость в момент выдоха первых 50 % ФЖЕЛ),  $\text{МОС}_{75}$  (максимальная объемная скорость в момент выдоха первых 75% ФЖЕЛ),  $\text{СОС}_{25-75}$  (средняя объемная скорость между 25% и 75% объема ФЖЕЛ). После определения функции дыхания методом спирометрии, с целью выявления скрытого компонента обструкции, ребёнку проводилась аэрозольная ингаляция короткодействующим  $\beta_2$ -агонитом (сальбутамол, 200 мкг). Проба считалась положительной при увеличении  $\text{ОФВ}_1$  на 12% и более, а также при увеличении объема более 200 мл [14].

Реактивность дыхательных путей оценивали с помощью бронхопровокационной пробы с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ) [15]. Тестирование пациентов проводилось в положении сидя, во время спирометрии и при ингаляции аэрозолей через небулайзер носовое дыхание перекрывали наложением специальной назальной клипсы. На первом этапе исследования после выполнения исходной спирограммы оценивали  $\text{ОФВ}_1$ . При  $\text{ОФВ}_1$  75% и выше дети вдыхали аэрозоль стерильного изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия (NaCl), производимого с помощью ультразвукового ингалятора (Вулкан 3, Россия). Ингаляция длилась 3 минуты при спокойном дыхании ребенка, затем проводилась спирометрия для оценки изменения показателей вентиляционной функции легких ( $\text{ОФВ}_1$ ). Разница между значениями до и после ингаляции фиксировалась с подсчётом в процентах от исходного значения. Если па-

дение  $ОФВ_1$  составляло 10% и более исследование заканчивалось, ребёнку вводился сальбутамол с целью купирования бронхоспазма. На следующем этапе дети ингаляровали дистиллированную воду на протяжении 3 минут при спокойном дыхании. Как и в предыдущем случае, после ингаляции проводилась спирометрия для анализа изменений параметров ПОФВ. В течение восстановительного периода, который длился 5 минут, показатели регистрировались дважды сразу после ингаляции и по истечении 5 минут. Основным критерием гиперреактивности дыхательных путей после пробы ИДВ служило падение  $ОФВ_1$  более чем на 10% от исходного значения на первой минуте и более чем на 15% на пятой минуте. В случае возникновения бронхоспазма после завершения бронхопровокационного теста детям проводилась ингаляция аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг для купирования обструкции. Реакцию дыхательных путей на сальбутамол оценивали через 15 минут после ингаляции препарата. Весь период бронхопровокационного тестирования дети находились под наблюдением медицинского персонала, который следил за их состоянием и комфортом. Все функциональные исследования проводились в строгом соответствии с федеральными и международными стандартами, что обеспечивало надежность и точность полученных результатов [14, 15].

Статистический анализ выполненных исследований был проведен с использованием стандартных методов вариационной статистики программы «Автоматизированная система диспансеризации» (собственная разработка) [16]. В случае нормального (гауссового) распределения применялся непарный критерий  $t$  (критерий Стьюдента). В случае отсутствия нормального распределения использовался критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в формате  $M \pm m$  (где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего) или в виде медианы с межквартильным размахом ( $Me [Q1; Q3]$ ). Для анализа распространенности признака в сравниваемых группах (частота

альтернативного распределения) использовался критерий  $\chi^2$  (К. Пирсона). С целью выявления зависимостей между измеренными характеристиками был выполнен корреляционный анализ по Спирмену ( $\rho$ ). Критический уровень значимости ( $p$ ) для всех расчетов был установлен 0,05 или ниже.

### Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие 103 ребенка, включая 38 девочек и 65 мальчиков, перенесших острую респираторную инфекцию. Средний возраст детей –  $12,2 \pm 0,34$  лет, рост –  $144,3 \pm 1,88$  см, вес –  $38,0 \pm 1,63$  кг. При проведении спирометрии были получены следующие показатели: ФЖЕЛ – 93,0 [84,0; 103,0]%,  $ОФВ_1$  – 91,0 [81,0; 102,0]%, соотношение  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  – 97,0 [92,0; 103,0]%. Прирост  $\Delta ОФВ_1$  после ингаляции короткодействующего  $\beta_2$ -агониста в среднем по группе – 4,0 [0,01; 8,0]%,  $\Delta ОФВ_1$  после бронхопровокационной пробы с ИДВ варьировал от -32% до 33%, составляя в среднем по группе -3,20 [-8,80; 4,63]%

При анализе респираторных возбудителей (рис. 1), зарегистрированных у пациентов, наиболее часто встречалась *M. pneumoniae*, которая была обнаружена у 33 детей (32,04%). Специфические антитела класса М в сочетании с IgG были выявлены у 27 детей (26,21%), только IgG – у остальных 6 детей (5,83%). Следующими по частоте обнаружения у детей были: риновирус – 19 человек (18,45%), SARS-CoV-2 – 9 (8,74%), *Bordetella pertussis* – 8 (7,76%). *Ch. pneumoniae* была подтверждена у 7 детей (6,89%), при этом сочетание специфических антител классов М и G было получено у 4 детей (3,9%), только IgG – у 3 детей (2,91%). Метапневмовирус и коронавирусы NL63 выявлены у 3 детей (по 2,91%, каждый), коронавирусы OC43 и аденовирус – у 2 детей (по 1,94%, каждый). РСВ, парагрипп 1 типа, коронавирусы 229Е, бокавирус и грипп А были обнаружены только в 1 случае (по 0,97%, каждый).

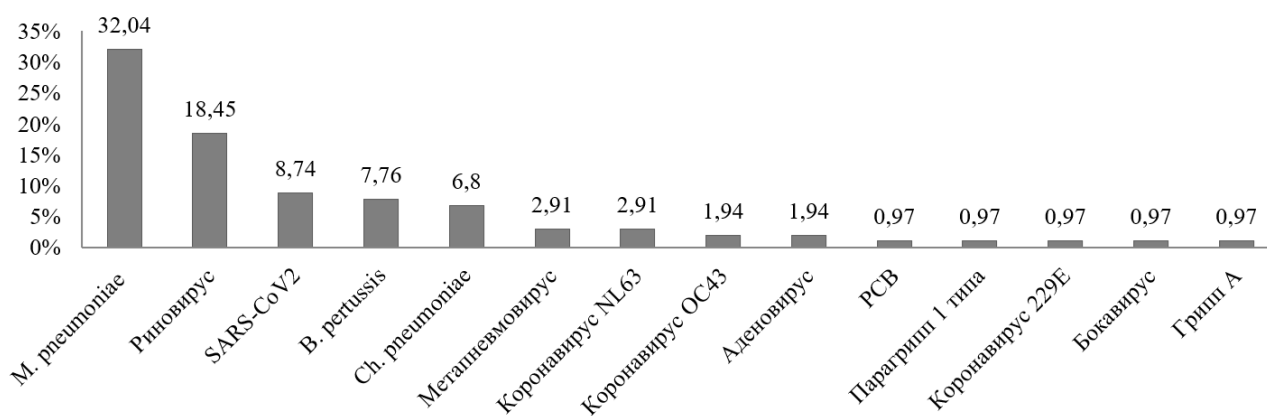


Рис. 1. Частота выявления респираторных патогенов у обследованных больных, в % от общего количества детей.

У 12 детей из общего количества обследуемых в связи с возникновением приступообразного кашля при выполнении дыхательных манёвров не удалось оценить реакцию дыхательных путей на бронхопровокационную пробу с ИДВ. Такие дети не включались в дальнейшую статистическую обработку. С учётом полученных данных после анализа результатов бронхопровокационной пробы ИДВ остальные дети ( $n = 91$ ) были разделены на две группы. В 1 группу были включены 53 ребенка с измененной реактивностью дыхательных путей. В эту группу вошли 17 детей с гиперреактивностью дыхательных путей на бронхопровокационную пробу с падением  $ОФВ_1$  в среднем на  $-13,57 \pm 2,3\%$ , 26 детей у которых отмечалось парадоксальное улучшение проходимости дыхательных путей, превышавшее пределы повторяемости показателя, прирост  $ОФВ_1$  после провокации в среднем составил  $14,4 \pm 2,1\%$ , а также 10 детей у которых проба ИДВ была прекращена сразу после ингаляции физиологического раствора (0,9% NaCl), поскольку снижение  $ОФВ_1$  составило  $-16,1 \pm 2,14\%$ . Стоит отметить, что эти дети с бронхоспазмом на ингаляцию 0,9% NaCl по своим субъективным ощущениям не испытывали никаких клинических симптомов, в том числе затрудненного дыхания. Тем не менее, реакция со стороны дыхательных путей была интерпретирована как бронхоспазм и требовала применения  $\beta_2$ -адреномиметика короткого действия (сальбутамол) в дозировке 200 мкг для купирования приступа. Во 2 группу были включены 38 детей, у которых была зарегистрирована отрицательная реакция на бронхопровокационную

пробу с ИДВ, то есть не реагирующие на данный стимул, изменения  $\Delta ОФВ_1$  после провокации были невысокими и в среднем по группе составили  $2,89 \pm 0,49\%$ .

Проведя сравнительный анализ физиологических параметров, мы не нашли различий по медиане возраста детей. Так, средний возраст детей в 1 группе составил 10 [8; 11] лет, во второй – 10 [8; 13] лет, ( $p = 0,21$ ). Однако сравнение детей по росту показало, что в 1 группе он составил 142 [134; 153] см, тогда как во 2 группе – 153 [138; 164] см. Разница между группами оказалась статистически значимой ( $p = 0,027$ ), дети из 1 группы были достоверно ниже, чем дети из 2 группы. Кроме того, медианное значение веса детей 1 группы было меньше, чем во второй, и составляло 38 [28; 45] кг против 43 [30; 64] кг ( $p = 0,023$ ) соответственно, что могло иметь клиническое значение и указывать на различия в их физическом развитии. Нами не было обнаружено существенной разницы между группами с точки зрения доношенности и патологического перинатального анамнеза. В 1 группе у одного ребёнка была выявлена бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, во 2 группе детей с данной патологией не было ( $\chi^2 = 0,028$ ,  $p > 0,05$ ).

Оценивая результаты тестирования по модифицированному опроснику API (рис. 2), мы наблюдали в группе детей с измененной реактивностью бронхов на пробу ИДВ большее число лиц с общим числом баллов свыше 4 относительно пациентов 2 группы, не реагирующих на данный триггер – 73% и 34% ( $\chi^2 = 12,45$ ;  $p < 0,001$ ) соответственно.

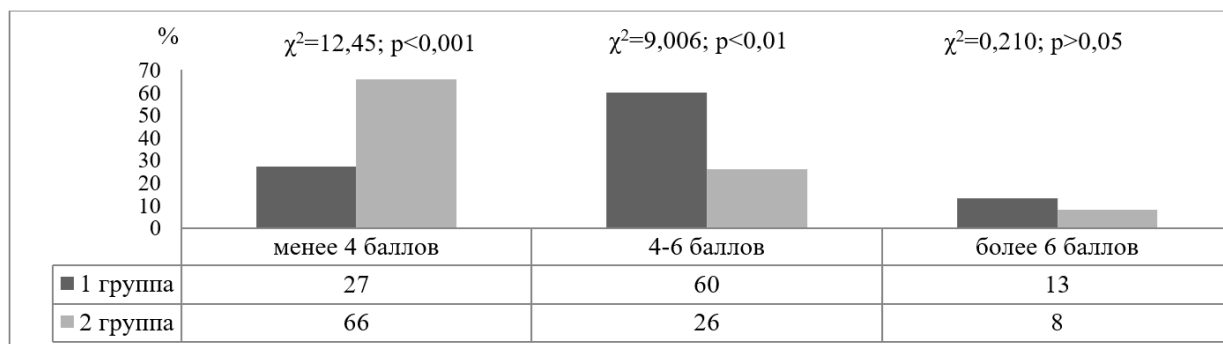


Рис. 2. Результаты тестирования обследованных больных по модифицированному опроснику API (% от числа детей в группах).

При анализе респираторных жалоб было установлено, что у 37 детей (69,9%) из 1 группы кашель продолжался более трех недель, тогда как во 2 группе такой длительный кашель был у 11 детей (29%) ( $\chi^2 = 13,223$ ;  $p < 0,001$ ). Кашель менее трёх недель был у 16 детей (30,1%) 1 группы и у 27 ребенка (71%) 2 группы ( $\chi^2 = 13,223$ ;  $p < 0,001$ ). В 1 группе у 37 больных (69,9%) кашель имел спастический характер, усиливался преимущественно в вечернее и ночное время, тогда как во 2 группе подобный кашель был у 14 детей (36,8%) ( $\chi^2 = 8,472$ ;  $p < 0,01$ ). В 1 группе у 25 детей (47%) кашель был более продуктивным, проявлялся в основном в утренние часы и в течение дня, тогда как

во 2 группе такой кашель возникал у 33 детей (86,8%) ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p < 0,001$ ).

Свистящее дыхание и дистанционные хрипы наблюдались у 33 (62%) детей в 1 группе и у 13 (34%) детей во 2 группе, что подтверждается статистически значимым различием ( $\chi^2 = 5,89$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, у 31 ребенка (58,5%) из 1 группы кашель возникал при вдыхании холодного воздуха, независимо от респираторной инфекции, в то время как во 2 группе такая реакция отмечалась лишь у 11 человек (29%) ( $\chi^2 = 4,297$ ;  $p < 0,05$ ). Также следует отметить, что затрудненное дыхание в ответ на воздействие холодного воздуха наблюдалось у 10 (19%) детей из 1 группы, в то время,

как во 2 группе подобная реакция отмечалась лишь у 1 (3%) ребенка ( $\chi^2 = 4,068$ ;  $p < 0,05$ ). После воздействия холодного воздуха в тёплом помещении случаи возникновения кашля в обеих группах встречались часто, однако, без статистически значимых различий. Эпизоды затруднённого дыхания после холода в тёплом помещении были сравнительно редкими как в 1, так и во 2

группах, и также не продемонстрировали статистической значимости. В то же время, случаи респираторных жалоб, связанных с повышенной влажностью воздуха, были более распространены в группе 1, однако не достигли уровня статистически значимого уровня (рис. 3).

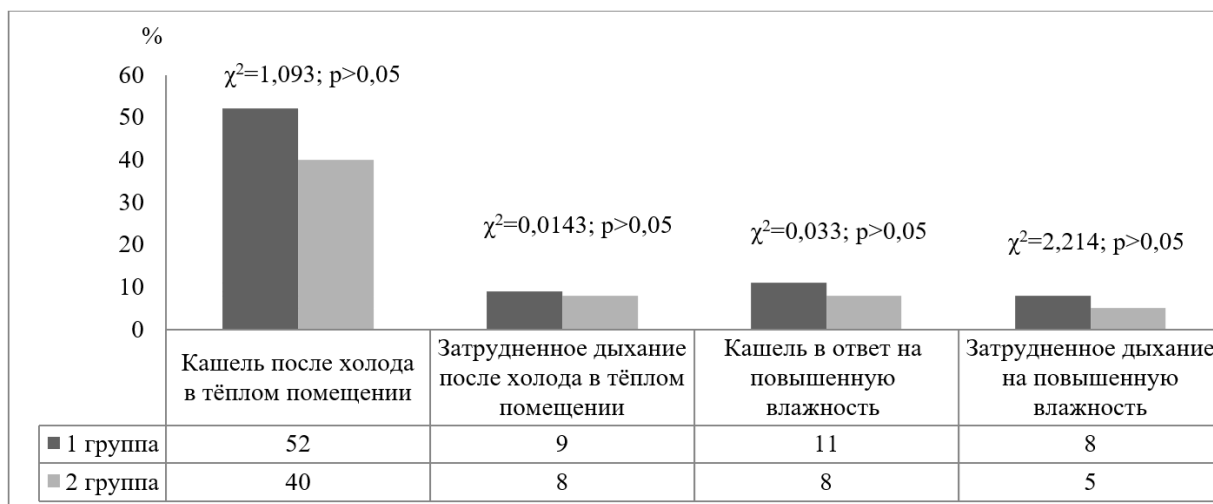


Рис. 3. Частота возникновения респираторных симптомов в ответ на стимулы окружающей среды у обследованных больных (% от числа детей в группах).

При анализе анамнестических данных было установлено, что у детей из 1 группы бронхообструктивный синдром возникал в 80% случаев (42 ребенка) до достижения трехлетнего возраста, в то время как во 2 группе этот показатель составлял 34% (13 детей) ( $\chi^2 = 16,94$ ;  $p < 0,001$ ). После трехлетнего возраста периодические эпизоды бронхообструкции сохранялись у 68% детей ( $n = 36$ ) 1 группы, а во 2 группе данный показатель остался неизменным (34%) ( $\chi^2 = 8,811$ ;  $p < 0,01$ ). Следует подчеркнуть, что в обеих группах более трети пациентов имели в анамнезе случаи аллергического ринита. В 1 группе было зарегистрировано 47% (25 детей) случаев аллергического ринита в анамнезе, во 2 группе – 37% (14 детей), однако различия не достигли статистической значимости ( $\chi^2 = 0,588$ ;  $p > 0,05$ ). Кроме того, в 1 группе атопический дерматит наблюдался чаще, чем во второй и составил 51% (27 детей) против

16% (6 детей) ( $\chi^2 = 10,362$ ; ( $p < 0,01$ ), соответственно. Рядом исследователей было показано, что повреждение барьерной функции кожи и слизистой дыхательных путей может повысить их проницаемость для аллергенов и возбудителей ОРЗ, облегчая тем самым их проникновение в организм [4, 17].

Обращает на себя внимание, что в обеих группах были получены повышенные средние значения общего IgE, которые в 1 группе составили 161 [31,2; 689,6] МЕ/мл, во второй группе – 192 [23,6; 450,65] МЕ/мл ( $p = 0,434$ ). Только у 23 детей (43,4%) 1 группы и 13 детей (34,2%) 2 группы уровень общего IgE был ниже 100 МЕ/мл ( $\chi^2 = 0,444$ ;  $p > 0,05$ ), у остальных 30 детей (56,6%) 1 группы и 25 детей (65,8%) 2 группы регистрировались высокие значения IgE, более 100 МЕ/мл (рис. 4).

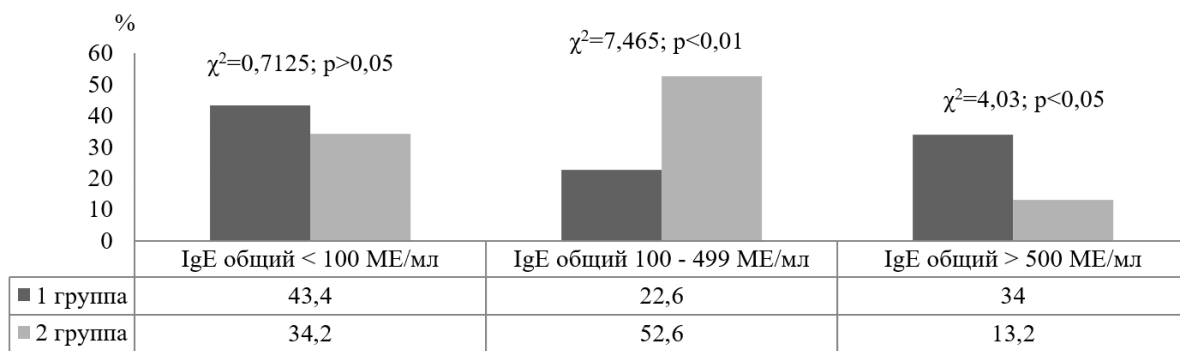


Рис. 4. Уровень общего IgE у обследованных больных (% от числа детей в группах).

При анализе респираторных возбудителей в обеих группах прослеживалась высокая частота выявления специфических антител к *M. pneumoniae*. Так в 1 группе они были обнаружены в 22 случаях (42%); в 18 случаях были определены антитела класса М, в 4 случаях – антитела класса G. Во 2 группе (с отрицатель-

ной реакцией на ИДВ) возбудитель регистрировался у 7 детей (18%), из них у 6 детей были выявлены антитела класса М, у одного ребенка – класса G ( $\chi^2 = 4,423$ ;  $p < 0,05$ ). В случае остальных инфекций статистически значимых различий по группам не было отмечено (табл. 2).

Таблица 2

Частота выявления респираторных патогенов в группах обследованных детей

Инфекции	1 группа (n=53)		2 группа (n=38)		$\chi^2$	p
	количество детей	% от числа детей в группе	количество детей	% от числа детей в группе		
<i>M. pneumoniae</i>	22	41,50	7	18,42	$\chi^2 = 4,423$	p < 0,05
Риновирус	7	13,20	8	21,00	$\chi^2 = 0,501$	p > 0,05
SARS-CoV-2	7	13,20	1	2,63	$\chi^2 = 1,909$	p > 0,05
<i>B. pertussis</i>	5	9,43	1	2,63	$\chi^2 = 0,741$	p > 0,05
<i>Ch. pneumoniae</i>	5	9,43	1	2,63	$\chi^2 = 0,741$	p > 0,05
Метапневмовирус	3	5,66	0	0,00	$\chi^2 = 2,161$	p > 0,05
Коронавирус NL63	2	3,77	0	0,00	$\chi^2 = 0,236$	p > 0,05
Коронавирус OC43	2	3,77	0	0,00	$\chi^2 = 0,236$	p > 0,05
Аденовирус	1	1,88	1	2,63	$\chi^2 = 0,028$	p > 0,05
РСВ	1	1,88	0	0,00	$\chi^2 = 0,028$	p > 0,05
Бокавирус	1	1,88	0	0,00	$\chi^2 = 0,028$	p > 0,05
Коронавирус 229E	0	0,00	1	2,63	$\chi^2 = 0,028$	p > 0,05
Грипп А	0	0,00	2	5,26	$\chi^2 = 0,929$	p > 0,05
Парагрипп 1 типа	0	0,00	0	0,00	-	-

Дальнейший анализ показал (табл. 3), что в 1 группе, у лиц с измененной реактивностью бронхов на пробу ИДВ, в 28,3% случаев (15 детей) определялось сочетанное (микст) инфицирование 2–4 возбудителями

одновременно, тогда как во 2 группе такая закономерность была обнаружена лишь у 7,9% (3 детей),  $\chi^2 = 4,594$ ; ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Распределение сочетанных инфекций по группам обследованных детей

Сочетанные инфекции	1 группа (n=53)	Сочетанные инфекции	2 группа (n=38)
<i>M. pneumoniae</i> , <i>Ch. pneumoniae</i>	2	<i>M. pneumoniae</i> , риновирус	2
<i>M. pneumoniae</i> , коронавирус OC43	2	<i>M. pneumoniae</i> , <i>B. pertussis</i> , риновирус	1
<i>M. pneumoniae</i> , SARS-CoV-2	2		
<i>M. pneumoniae</i> , коронавирус NL63	1		
<i>M. pneumoniae</i> , <i>B. pertussis</i>	1		
Метапневмовирус, SARS-CoV-2	1		
<i>B. pertussis</i> , риновирус	1		
<i>B. pertussis</i> , коронавирус NL63	1		
<i>Ch. pneumoniae</i> , риновирус	1		
<i>M. pneumoniae</i> , <i>Ch. pneumoniae</i> , <i>B. pertussis</i>	1		
<i>M. pneumoniae</i> , <i>Ch. pneumoniae</i> , бокавирус, метапневмовирус	1		
<i>B. pertussis</i> , <i>Ch. pneumoniae</i> , коронавирус NL63, риновирус	1		

Таким образом, *M. pneumoniae* является значимым патогеном у детей 1 группы, как в виде моноинфекции, так и в сочетании с другими возбудителями. Повреждение барьерной функции дыхательных путей *M. pneumoniae* увеличивает частоту сочетанных инфекций [11], что возможно способствует появлению высокой чувствительности бронхов к разным экзогенным стимулам, в том числе и осмотическому триггеру.

При анализе спирометрических показателей (табл. 4) медианные величины ФЖЕЛ между группами не отличались. Показатели кривой ПОФВ, отражающие

проходимость бронхов в 1 группе были существенно ниже, чем во второй. Мы обратили внимание на более низкие значения параметров ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, МОС<sub>50</sub> и СОС<sub>25-75</sub> в группе детей, реагирующих на ИДВ, по сравнению с детьми без таковой. Следует отметить, что после проведения бронходилатационной пробы между группами не было найдено статистически значимых различий по параметрам ΔОФВ<sub>1</sub>, ΔФЖЕЛ и ΔМОС<sub>50</sub>. Прирост ОФВ<sub>1</sub> по медианному значению показателя в обеих группах составил 4%.

Таблица 4

**Показатели вентиляционной функции легких исходно и после ингаляции β<sub>2</sub>-агониста короткого действия (сальбутамол) у обследованных детей**

Параметры	1 группа (n =53)	2 группа (n =38)	Значимость различий
ФЖЕЛ, % долж.	94 [88; 107]	94 [87; 102]	p = 0,722
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	89 [78; 101]	96 [87; 103]	p = 0,078
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, % долж.	96 [92; 102]	101 [94; 104]	p = 0,042
ПОС, % долж.	85 [77; 94]	91 [79; 103]	p = 0,282
МОС <sub>50</sub> , % долж.	66 [54; 87]	79 [63; 100]	p = 0,019
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	68 [52; 88]	80 [64; 95]	p = 0,029
Изменение показателей после применения ингаляции короткодействующего β <sub>2</sub> -агониста			
ΔОФВ <sub>1</sub> , %	4,0 [0,5; 6,0]	4,0 [2,0; 8,0]	p = 0,313
ΔФЖЕЛ, %	1,0 [-1,0; 3,0]	2,0 [-1,0; 3,0]	p = 0,430
ΔМОС <sub>50</sub> , %	12,5 [0,01; 27,0]	11,0 [0,5; 22,0]	p = 0,696

В таблице 5 отображены изменения спирометрических показателей после проведения бронхопровокационной пробы с ИДВ. Доза ингалируемой дистиллированной воды определялась путем пре- и постингаляционного взвешивания элементов небулайзера (чаши и трубки, за исключением клапана). Анализ полученных данных выявил статистически значимую разницу (p = 0,024) в объеме ингалируемого вещества

между группами. В группе детей с измененной реактивностью дыхательных путей средний объем ингалированной дистиллированной воды был меньше и составил 0,8 [0,7; 1,2] г, по сравнению с таковым в группе с отрицательной реакцией на пробу ИДВ, где данный показатель был существенно выше и составил 1,2 [0,8; 1,3] г.

Таблица 5

**Изменение показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха после бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды у обследованных детей**

Показатели	1 группа (n =53)	2 группа (n =38)	Значимость различий
ΔОФВ <sub>1 ФР</sub> , %	-1,0[-6,0; 4,0]	0,5[-2,0; 2,0]	p = 0,176
ΔОФВ <sub>1 ИДВ</sub> , %	-5,6[-13,0; 8,5]	-2,9[-6,0; -1,6]	p = 0,0003
ΔОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ <sub>ИДВ</sub> , %	-2,2[-11,0; 5,0]	-2,2[-5,0; -0,1]	p = 0,0042
ΔСОС <sub>25-75 ИДВ</sub> , %	-11,8[-29,5; 20,0]	-6,0[-13,0; 12,5]	p < 0,0001

Анализируя параметры кривой ПОФВ после пробы с ИДВ (табл. 5), мы наблюдали более значимое падение скоростных показателей ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub> у детей 1 группы относительно второй, несмотря на то, что в 1 группу вошли пациенты с парадоксальным от-

ветом на провоцирующий агент. Следует отметить, что на введение β<sub>2</sub>-агониста после бронхопровокации у детей 1 группы прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 11,0 [1,1; 20,0]%, во 2 группе – 8,0 [2,1; 8,7]% (p = 0,281).

Нами был проведен корреляционный анализ, по ре-

зультатам которого у детей с изменённой реактивностью дыхательных путей на ИДВ, была обнаружена взаимосвязь между суммой баллов, полученных по модифицированному опроснику API и специфическими антителами класса М к *M. pneumoniae* ( $\rho = -0,29$ ;  $p = 0,037$ ), а также уровнем антител класса М к *Ch. pneumoniae* ( $\rho = -0,25$ ;  $p = 0,042$ ). Кроме того, мы обратили внимание, что более высокому уровню IgM к *M. pneumoniae* соответствовал более выраженный ответ мелких дыхательных путей на бронхопровокацию с ИДВ ( $\Delta\text{СОС}_{25-75 \text{ ИДВ}}$ ) ( $\rho = -0,63$ ;  $p = 0,01$ ). Также в этой группе прослеживалась значимая корреляция с вероятностью 99,99% между уровнями антител класса М к *M. pneumoniae* и IgM к *Ch. pneumoniae* ( $\rho = 0,47$ ;  $p = 0,0001$ ). Следует отметить, что в группе детей, не показавших реакции на пробу ИДВ, была установлена связь между уровнем антител класса G к *M. pneumoniae* и  $\Delta\text{ОФВ}_1$  после бронходилатационной пробы ( $\rho = 0,34$ ;  $p = 0,0389$ ), а также уровнем антител класса М к *M. pneumoniae* и  $\Delta\text{СОС}_{25-75}$  после сальбутамола ( $\rho = 0,36$ ;  $p = 0,0276$ ), что также могло свидетельствовать о влиянии данных возбудителей на лабильность бронхов.

Мы обратили внимание на большую долю детей, инфицированных *M. pneumoniae*, особенно среди больных с чрезмерной чувствительностью бронхов на осмотический триггер. Известно, что прямое повреждение *M. pneumoniae* возникает за счет внутриклеточного нахождения патогена, выработки токсических молекул, окислительного стресса, истощения питательных веществ эпителиоцитов и инициации апоптоза [11]. Белки адгезины (P1, P30, P40/P90 и P116) облегчают присоединение к рецепторам на эпителиальных клетках дыхательных путей, вызывая воспаление с последующей колонизацией [18, 19]. Дополнительно *M. pneumoniae* вырабатывает сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ), аланин- и пируват-продуцирующие ферменты, липиды, липопротеины и гликолипиды, которые стимулируют выработку цитокинов, усугубляя воспаление и вызывая косвенные повреждения [20]. Однако ключевым фактором патогенности возбудителя является токсин внебольничного респираторного дистресс-синдрома (CARDS) [11, 18]. Токсин CARDS имеет значительное сходство в своей аминокислотной последовательности с субъединицей S1 коклюшного токсина, вызывая клинические проявления, схожие с *V. pertussis* [11]. Токсин CARDS способствует активации инфламмосом (NLRP3) и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухолей (TNF)- $\alpha$ , что приводит к повреждению эпителия, повышению проницаемости сосудов, чрезмерной активности рецепторов бронхов и, как следствие, высокой чувствительности к различным внешним триггерам [11, 18-20]. Также известно, что токсин CARDS способен вызывать 30-кратное увеличение продукции IL-4 и

IL-13, выраженную эозинофилию, накопление Т- и В-лимфоцитов [11, 18]. Эти процессы приводят к серьезным разрушениям эпителия, нарушениям функции ресничек, коррелируют с токсин-зависимой бронхиальной гиперреактивностью, продолжительным ухудшением проходимости мелких дыхательных путей и снижением легочной комплаентности [18].

Помимо этого, следует подчеркнуть, что макрофаги легких играют значительную роль в регуляции инфекции, вызванной *M. pneumoniae*. Они распознают патоген через Toll-подобный рецептор 2, который запускает сигнальный каскад, связанный с миелоидным дифференцировочным первичным ответным геном 88 (*MyD88*) и ядерным фактором  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), а также способствует фагоцитозу бактерий [20]. *MyD88*, является ключевой молекулой – сигнальным адаптером, участвующим в координации реакции макрофагов легких на *M. pneumoniae* [20]. В тоже время, активация пути NF- $\kappa\text{B}$  может одновременно стимулировать выработку активных форм кислорода, вызывать значительное воспаление, что приводит к апоптозу макрофагов, моноцитов и лимфоцитов, тем самым способствуя дисфункции иммунной системы [20]. Описанные повреждения способствуют разрушению бронхолегочного барьера, проникновению патогенных микроорганизмов, повышая риск возникновения вторичных и сочетанных инфекций [21], что отчасти было показано в нашем исследовании.

### Выводы

У детей с измененной реактивностью дыхательных путей на пробу ИДВ в 28,3% случаев наблюдается микст-инфицирование 2–4 возбудителями одновременно. Специфические антитела к *M. pneumoniae* выявляются примерно в 42% случаев, как при моноинфекции, так и в сочетании с другими микроорганизмами. Дети вышеуказанной группы имеют более низкие значения параметров бронхиальной проходимости, относительно лиц, не реагирующих на пробу ИДВ, а выраженность реакции дыхательных путей на осмотический стимул тесно связана с уровнем антител класса М к *M. pneumoniae*. Результаты нашего исследования подчеркивают важность ранней диагностики постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей.

### 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. Toivonen L., Forsström V., Waris M., Peltola V. Acute respiratory infections in early childhood and risk of asthma at age 7 years // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.143, №1. P.407–410.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.025>
2. Busse W.W. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990. Vol.85, №4. P.671–683. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90181-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90181-3)
3. Sorensen K.G., Oymar K., Dalen I., Halvorsen T., Mikalsen I.B. Lung function and bronchial hyper-reactivity from 11 to 18 years in children with bronchiolitis in infancy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. Vol.31, №1. P.57–65. <https://doi.org/10.1111/pai.13137>
4. de Jesus Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Rio-Navarro B.E., Sanchez-Solis M. Advances in the relationship between respiratory viruses and asthma // *J. Clin. Med.* 2023. Vol.12, №17. Article number:5501. <https://doi.org/10.3390/jcm12175501>
5. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol.140. P.895–906. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>
6. Bażanów B., Michalczyk K., Kafel A., Chełmecka E., Skrzep-Poloczek B., Chwirot A., Nikiel K., Olejnik A., Suchocka A., Kukla M., Bogiński B., Jochem J., Stygar D. The effects of different respiratory viruses on the oxidative stress marker levels in an in vitro model: a pilot study // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol.25, №22. Article number:12088. <https://doi.org/10.3390/ijms252212088>
7. Biscardi S., Lorrort M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Faucher B., Heilbronner C., Iniguez J., Chaussain M., Nicand E., Raymond J., Gendrel D. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children // *Clin. Infect. Diseases.* 2004. Vol.3, №10. P.1341–1346. <https://doi.org/10.1086/392498>
8. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandranki L., Baseman J.B., Kannan T.R. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, №1. Article number:11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>
9. Kalayoglu M.V., Hoerneman B., LaVerda D., Morrison S.G., Morrison P.P., Byrne B.I. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by Chlamydia pneumonia // *J. Infect. Dis.* 1999. Vol.180, №3. P.780–790. <https://doi.org/10.1086/314931>
10. Sasu S., LaVerda D., Qureshi N., Golenbock D.T., Beasley D. Chlamydia pneumoniae and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation // *Circulation Res.* 2001. Vol.89. P.244–250. <https://doi.org/10.1161/hh1501.094184>
11. Georgakopoulou V.E., Lempeis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of Mycoplasma pneumoniae (Review) // *Exp. Therap. Medicine.* 2024. Vol.28, №1. Article number:271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
12. Shimada K., Crother T.R., Ardit M. Innate immune responses to Chlamydia pneumonia infection: role of TLRs, NLRs, and the inflammasome // *Microbes Infect.* 2012. Vol.14, №14. P.1301–1307. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>
13. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.S., Wright A.L., Martinez F.D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol.162, №4(Pt.1). P.1403–1406. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9912111>
14. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // *Пульмонология.* 2023. Т.33, №3. С.307–340. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
15. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN: 978-5-8044-1220-4.
16. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing, 2014. 140 с.
17. Schleimer R.P., Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol.139, №6. P.1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.010>
18. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Winter V.T., Chaparro A., Principe M.F.R., Kannan T.R., Baseman J.B., Dube P.H. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012. Vol.46, №6. P.815–822. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0135OC>
19. Segovia J.A., Chang T.H., Winter V.T., Coalson J.J., Cagle M.P., Pandranki L., Bose S., Baseman J.B., Kannan T.R. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during Mycoplasma pneumoniae infection // *Infect. Immun.* 2017. Vol.86, Iss.1. Article number:e00548-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00548-17>
20. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandranki L., Baseman J.B., Kannan T.R. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, №1. Article number:11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>

3

21. Yuan L., Mingyue D., Zhou L. Analysis of the characteristics of mixed infections with *Mycoplasma pneumoniae* in children // *Sci. Rep.* 2025. Vol. 15, №1. Article number:9414. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94292-8>

#### REFERENCES

1. Toivonen L., Forsström V., Waris M., Peltola V. Acute respiratory infections in early childhood and risk of asthma at age 7 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(1):407–410.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.025>
2. Busse W.W. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85(4):671–683. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90181-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90181-3)
3. Sorensen K.G., Oymar K., Dalen I., Halvorsen T., Mikalsen I.B. Lung function and bronchial hyper-reactivity from 11 to 18 years in children with bronchiolitis in infancy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31(1):57–65. <https://doi.org/10.1111/pai.13137>
4. de Jesús Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Solis M. Advances in the relationship between respiratory viruses and asthma. *J. Clin. Med.* 2023; 12(17):5501. <https://doi.org/10.3390/jcm12175501>
5. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140:895–906. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>
6. Bazanow B., Michalczyk K., Kafel A., Chelmecka E., Skrzep-Poloczek B., Chwirot A., Nikiel K., Olejnik A., Suchocka A., Kukla M., Bogiński B., Jochem J., Stygar D. The effects of different respiratory viruses on the oxidative stress marker levels in an in vitro model: a pilot study. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(22):12088. <https://doi.org/10.3390/ijms252212088>
7. Biscardi S., Lorrrot M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Faucher B., Heilbronner C., Iniguez J., Chaussain M., Nicand E., Raymond J., Gendrel D. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin. Infect. Diseases.* 2004; 3(10):1341–1346. <https://doi.org/10.1086/392498>
8. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandrangi L., Baseman J.B., Kannan T.R. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>
9. Kalayoglu M.V., Hoerneman B., LaVerda D., Morrison S.G., Morrison P.P., Byrne B.I. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 1999; 180(3):780–790. <https://doi.org/10.1086/314931>
10. Sasu S., LaVerda D., Qureshi N., Golenbock D.T., Beasley D. *Chlamydia pneumoniae* and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation. *Circulation Res.* 2001; 89:244–250. <https://doi.org/10.1161/hh1501.094184>
11. Georgakopoulou V.E., Lempesis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* (Review). *Exp. Therap. Medicine.* 2024; 28(1):271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
12. Shimada K., Crother T.R., Arditi M. Innate immune responses to *Chlamydia pneumoniae* infection: role of TLRs, NLRs, and the inflammasome. *Microbes Infect.* 2012; 14(14):1301–1307. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>
13. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.S., Wright A.L., Martinez F.D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(4-1):1403–1406. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9912111>
14. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Russian Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
15. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka, 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4.
16. Ul'yanychev N.V. [Systematic research in medicine]. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing, 2014 (in Russian).
17. Schleimer R.P., Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(6):1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.010>
18. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Winter V.T., Chaparro A., Principe M.F.R., Kannan T.R., Baseman J.B., Dube P.H. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 46(6):815–822. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0135OC>
19. Segovia J.A., Chang T.H., Winter V.T., Coalson J.J., Cagle M.P., Pandrangi L., Bose S., Baseman J.B., Kannan T.R. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during *mycoplasma pneumoniae* infection. *Infect. Immun.* 2017; 86(1):e00548-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00548-17>
20. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandrangi L., Baseman J.B., Kannan T.R. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute

its biological activities. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>

21. Yuan L., Mingyue D., Zhou L. Analysis of the characteristics of mixed infections with *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Sci. Rep.* 2025; 15(1):9414. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94292-8>

---

**Информация об авторах:**

**Айкуш Славиковна Манукян**, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: doctor\_manukyan@mail.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

**Author information:**

**Aykush S. Manukyan**, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: doctor\_manukyan@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

---

Поступила 21.05.2025

Принята к печати 30.06.2025

Received May 21, 2025

Accepted June 30, 2025

---

УДК 616.831-008.6:612.118.24]578.834.1«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-82-90

## ПРОДУКТЫ ОКИЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

П.Е.Бородин

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Коронавирусная инфекция сопровождается разнообразными осложнениями со стороны нервной системы, в развитии которых определенная роль принадлежит окислительному стрессу и воспалению. **Цель** – выяснение связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием продуктов окислительного стресса и провоспалительных интерлейкинов у больных с заболеваниями нервной системы. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 158 больных с заболеваниями нервной системы. Из них 47 имели в анамнезе COVID-19. Контрольную группу составили 26 человек без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. Концентрацию в крови неокисленных и окисленных форм липидов определяли с помощью УФ-спектроскопии, содержание гидроперекисей липидов и витамина Е – колориметрическим методом. **Результаты.** Содержание продуктов окислительного стресса в крови больных с заболеваниями нервной системы увеличено по отношению к здоровым людям, но значимых различий между пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию и не переболевшими ею, не было выявлено. Только в подгруппе больных с заболеваниями центральной нервной системы у перенесших коронавирусную инфекцию по отношению к пациентам, не имеющим ее в анамнезе, на 44% было выше содержание диеновых конъюгатов ( $p = 0,019$ ), и на 56% – конъюгированных диенов и кетодиенов ( $p = 0,050$ ). Содержание в крови продуктов окисления липидов различалось между подгруппами больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, заболеваниями центральной и периферической нервной системы. У больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, не имеющих в анамнезе COVID-19, по отношению к больным с заболеваниями центральной нервной системы содержание диеновых конъюгатов было выше на 81% ( $p = 0,032$ ), конъюгированных диенов и кетодиенов – на 72% ( $p = 0,042$ ), а гидроперекисей липидов – на 45% ( $p = 0,016$ ). У больных, перенесших COVID-19, уровень гидроперекисей липидов в подгруппе с острыми нарушениями мозгового кровообращения ( $80,0 \pm 9,37$  нмоль/мл) был выше на 37% ( $p = 0,03$ ) и 32% ( $p = 0,03$ ) по отношению к подгруппам с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, в которых он составил  $59,9 \pm 7,07$  нмоль/мл и  $62,2 \pm 3,6$  нмоль/мл, соответственно. Сильные корреляции между уровнем в крови провоспалительных интерлейкинов и окислительно модифицированных липидов у больных, перенесших COVID-19, наиболее характерны для интерлейкинов 6 и 10. **Заключение.** Умеренные проявления окислительного стресса у больных с заболеваниями нервной системы в значительной мере обусловлены основным заболеванием, а не перенесенной коронавирусной инфекцией. В постковидном периоде у обследованных больных, переболевших COVID-19, сохраняется связь между проявлениями окислительного стресса и воспаления.

*Ключевые слова:* COVID-19, больные с заболеваниями нервной системы, окислительный стресс, воспаление.

## PRODUCTS OF OXIDATIVE STRESS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH NERVOUS-SYSTEM DISEASES AFTER CORONAVIRUS INFECTION

### Контактная информация

Павел Евгеньевич Бородин, врач-невролог, аспирант кафедры химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: borodin 54@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Pavel E. Borodin, Neurologist, Postgraduate Student, Department of Chemistry, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: borodin 54@mail.ru

### Для цитирования:

Бородин П.Е. Продукты окислительного стресса в крови больных с заболеваниями нервной системы, перенесших коронавирусную инфекцию // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.82–92. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-82-90

### For citation:

Borodin P.E. Products of oxidative stress in the blood of patients with nervous-system diseases after coronavirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniá* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):82–90 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-82-90

P.E.Borodin

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

**SUMMARY. Introduction.** Coronavirus infection is accompanied by various neurological complications in which oxidative stress and inflammation play a role. **Aim.** To clarify the relationship between previous coronavirus infection and the levels of oxidative-stress products and pro-inflammatory interleukins in patients with nervous-system diseases. **Materials and methods.** The study involved 158 patients with nervous-system diseases; 47 had a history of COVID-19. The comparison group consisted of 26 participants without clinical signs of acute or chronic disease, matched for age and sex. The concentrations of oxidative-stress products in blood were determined using UV spectroscopy and colorimetric methods. **Results.** Oxidative-stress products were elevated in patients with nervous-system diseases compared with healthy individuals, but no significant differences were found between patients with and without prior coronavirus infection. Only in the subgroup with central nervous-system diseases, post COVID-19 patients had diene conjugate levels 44% higher ( $p = 0.019$ ) and conjugated diene and ketodiene levels 56% higher ( $p = 0.050$ ) than patients without COVID-19. Lipid-oxidation products differed among subgroups with acute cerebrovascular accidents, central, and peripheral nervous-system diseases. In patients with acute cerebrovascular accidents and no history of COVID-19, levels of diene conjugates were 81% higher ( $p = 0.032$ ), conjugated dienes and ketodienes 72% higher ( $p = 0.042$ ), and lipid hydroperoxides 45% higher ( $p = 0.016$ ) than in central nervous-system disease. Among post COVID patients, lipid-hydroperoxide levels in the acute cerebrovascular subgroup ( $80.0 \pm 9.37 \text{ nmol mL}^{-1}$ ) were 37% ( $p = 0.03$ ) and 32% ( $p = 0.03$ ) higher than in the central and peripheral nervous-system subgroups ( $59.9 \pm 7.07$  and  $62.2 \pm 3.60 \text{ nmol mL}^{-1}$ , respectively). Strong correlations between blood levels of pro-inflammatory interleukins and oxidatively modified lipids in post-COVID patients were most significant for IL-6 and IL-10. **Conclusion.** Moderate oxidative-stress manifestations in patients with nervous-system diseases are largely attributable to the underlying disorders rather than to prior coronavirus infection. In the post COVID period, these patients retain an association between oxidative stress and inflammation.

*Key words:* COVID-19, neurological patients, oxidative stress, inflammation.

Новая коронавирусная инфекция, впервые была выявлена в 2019 г. в провинции Ухань (КНР) и приняла характер пандемии COVID-19, продлившейся с 2020 по 2023 гг. [1]. Несмотря на заявление ВОЗ в мае 2023 года о завершении чрезвычайной фазы пандемии [2], случаи заболевания, вызываемые новыми штаммами коронавируса, регистрируются довольно часто и поныне [3]. Основной мишенью для вызвавшего пандемию коронавируса, проникающего в организм воздушно-капельным путем, явились легкие, и заболевание рассматривается преимущественно как респираторная инфекция. Однако, во время болезни типичными были осложнения со стороны различных систем организма, в том числе нервной системы (НС), включающие обонятельные и вкусовые расстройства, головную и мышечную боль, нарушения мозгового кровообращения, энцефалопатии и др. [4, 5]. После острой фазы заболевания нередко развивались осложнения, названные постковидным синдромом [6, 7], затрагивающим и НС [8, 9]. Кроме этого, перенесенная коронавирусная инфекция могла оказать влияние на течение болезней, возникших в прошлом, для которых COVID-19 не мог быть первопричиной. Возникающие при этом изменения в течении заболеваний, нельзя отнести к постковидному синдрому, но они заслуживают внимания и представляют интерес.

В патогенезе COVID-19 важная роль отводится воспалению и окислительному стрессу [10, 11]. Сохраняются ли воспаление и окислительный стресс у больных, перенесших COVID-19, и связаны ли они между собой или развиваются независимо друг от друга не до конца исследовано. Их взаимосвязь пред-

ставляется логичной, но прямые доказательства отсутствуют. Результаты определения содержания провоспалительных цитокинов в крови больных с заболеваниями НС, перенесших коронавирусную инфекцию, опубликованы нами ранее [12]. В настоящей работе приводятся результаты исследования влияния перенесенной коронавирусной инфекции на уровень продуктов окислительного стресса в крови больных с заболеваниями НС и выяснения связи процессов окислительного стресса и воспаления у этих больных.

Цель исследования: выяснение связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и содержанием продуктов окислительного стресса и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) у больных с заболеваниями НС.

#### Материалы и методы исследования

При проведении исследования автор руководствовался этическими принципами, зафиксированными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» и с поправками в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации от 01.04.2016 года №200 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России (протокол №4 от 07 ноября 2023 г.). От всех пациентов было получено информированное согласие в письменном виде.

В группу больных с заболеваниями НС были включены 158 пациентов (73 мужчины и 85 женщин в

возрасте от 19 до 89 лет), находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». У 47 из них за 1-3 месяца до начала обследования была диагностирована коронавирусная инфекция. 111 пациентов не имели в анамнезе перенесенного COVID-19. Из числа обследованных больных у 31 были диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (27 ишемических и 3 геморрагических инсульта), у 66 – иные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) (энцефалопатии, параплегии, хроническая головная боль, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз) и у 61 – заболевания периферической нервной системы (ПНС) (полинейропатии, радикулопатии, люмбоишиалгии, шейно-черепной синдром). Критериями включения в основную группу больных явилось наличие заболевания НС, а для больных, переболевших коронавирусной инфекцией, – период от одного до трех месяцев после отрицательного ПЦР-теста, критериями исключения – положительный ПЦР-тест на момент исследования, наличие другого воспалительного заболевания и декомпенсированная соматическая патология, а также отказ от участия в исследовании.

В контрольную группу вошли 26 здоровых людей без заболеваний НС и клинических признаков других острых или хронических воспалительных заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Материалом для исследования явилась кровь, полученная из вены в утренние часы натощак. Взятые образцы крови центрифугировали, собирали плазму и хранили в замороженном состоянии при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Для определения содержания показателей окислительного стресса из размороженных образцов плазмы крови экстрагировали липиды методом Блайя-Дайера [13]. Хлороформную фазу экстракта упаривали на роторном испарителе и растворяли в 1,5 мл этанола. Концентрацию неокисленных и окисленных форм липидов определяли методом ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии, используя спектрофотометр UNICO-280 (UNICO, США) [14]. Неокисленным липидам соответствовало поглощение при 204 нм, диеновым конъюгатам – при 233 нм, конъюгированным триенам и кетодиенам – при 278 нм. С помощью колориметрических методов определяли содержание гидроперекисей липидов по реакции с тиоцианатом аммония [15] и витамина Е [16] – по реакции с дипиридилем и ионами  $\text{Fe}^{3+}$  в модификации Бородина и соавт. [17].

Используя программное обеспечение StatPlus (Analyst Soft Inc., США), проводили статистическую обработку полученных результатов. Для оценки значимости различий величин показателей между обследуемыми группами использовали двухвыборочный тест Стью-

дента с различными дисперсиями. С помощью корреляционного анализа определяли величины коэффициентов парной корреляции Пирсона, а при регрессионном анализе – коэффициенты парной линейной регрессии. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего арифметического. Статистически значимыми считали значение вероятности  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты, отражающие концентрацию продуктов окисления липидов и антиоксиданта витамина Е в сыворотке крови в обследованных группах.

Содержание неокисленных липидов не различалось между здоровыми людьми и больными с заболеваниями НС вне зависимости от перенесенной коронавирусной инфекции. В отличие от этого уровень окислительно модифицированных форм липидов в крови больных с заболеваниями НС, как не переболевших COVID-19, так и имеющих в анамнезе вирусную инфекцию, было достоверно выше, чем в контрольной группе. В частности, у пациентов основной группы не болевших и переболевших COVID-19, содержание диеновых конъюгатов было выше в 1,41 раза и 1,86 раза, конъюгированных диенов и кетодиенов – в 1,42 раза и 1,75 раза, соответственно. Уровень гидроперекисей липидов в обеих группах больных был выше в 2,60 раза, а уровень антиоксиданта витамина Е был ниже в 1,60 раза по отношению к контрольной группе. Концентрация продуктов окислительного стресса не имела значимых различий между не болевшими и переболевшими COVID-19 неврологическими больными, но средние величины содержания диеновых конъюгатов и конъюгированных диенов и кетодиенов были выше в группе больных, переболевших коронавирусной инфекцией.

При сопоставлении уровня продуктов окисления липидов в подгруппах больных с ОНМК, заболеваниями ЦНС и ПНС были установлены определенные статистически значимые различия (табл. 2).

У больных с ОНМК уровень неокисленных липидов в подгруппе переболевших COVID-19 был на 23% ниже, чем у не переболевших. В подгруппе пациентов с заболеваниями ЦНС у перенесших вирусную инфекцию по отношению к пациентам, не имеющим ее в анамнезе, на 44% было выше содержание диеновых конъюгатов и на 56% – конъюгированных диенов и кетодиенов. Перенесенная коронавирусная инфекция не оказала влияние на уровень неокисленных и окисленных форм липидов в крови больных с заболеваниями ПНС.

Таблица 1

Содержание продуктов окислительного стресса в крови здоровых людей и больных с заболеваниями НС  
(M ± m)

Показатели	Группы		
	Контрольная группа (n = 26)	Больные с заболеваниями НС	
		Не болевшие COVID-19 (n = 111)	Переболевшие COVID-19 (n = 47)
Неокисленные липиды (E <sub>204</sub> )	0,587 ± 0,044	0,662 ± 0,018 p <sub>2,1</sub> = 0,245	0,537 ± 0,0023 p <sub>3,1</sub> = 0,573 p <sub>3,2</sub> = 0,254
Диеновые конъюгаты (E <sub>233</sub> )	0,029 ± 0,033	0,041 ± 0,0055 p <sub>2,1</sub> < 0,035	0,054 ± 0,0071 p <sub>3,1</sub> = 0,002 p <sub>3,2</sub> = 0,273
Конъюгированные диены и кетодиены (E <sub>278</sub> )	0,012 ± 0,0021	0,017 ± 0,0018 p <sub>2,1</sub> < 0,138	0,021 ± 0,0034 p <sub>3,1</sub> = 0,006 p <sub>3,2</sub> = 0,350
Гидроперекиси липидов (нмоль/мл)	27,8 ± 1,84	74,8 ± 10,4 p <sub>2,1</sub> < 0,001	73,6 ± 3,35 p <sub>3,1</sub> < 0,001 p <sub>3,2</sub> = 0,6785
Витамин Е (мкг/мл)	111 ± 4,55	67,4 ± 2,41 p <sub>2,1</sub> < 0,001	69,4 ± 3,85 p <sub>2,1</sub> < 0,001 p <sub>3,2</sub> = 0,795

Примечание: p<sub>2,1</sub> – достоверность различий между контрольной группой и больными, не болевшими COVID-19, p<sub>3,1</sub> – достоверность различий между контрольной группой и больными, переболевшими COVID-19, p<sub>3,2</sub> – достоверность различий между не болевшими и переболевшими COVID-19.

Таблица 2

Показатели окисленности липидов сыворотки крови в группах с заболеваниями нервной системы

Показатели	ОНМК		Заболевания ЦНС		Заболевания ПНС	
	Не болевшие COVID-19 (n = 17)	Переболевшие COVID-19 (n = 14)	Не болевшие COVID-19 (n = 44)	Переболевшие COVID-19 (n = 22)	Не болевшие COVID-19 (n = 50)	Переболевшие COVID-19 (n = 11)
	№ подгруппы					
	1	2	3	4	5	6
Неокисленные липиды (E <sub>204</sub> )	0,626 ± 0,031	0,479 ± 0,027 p <sub>1,2</sub> = 0,001	0,640 ± 0,029 p <sub>1,3</sub> = 0,920	0,531 ± 0,031 p <sub>3,4</sub> = 0,140 p <sub>2,4</sub> = 0,213	0,682 ± 0,026 p <sub>1,5</sub> = 0,277 p <sub>3,5</sub> = 0,200	0,670 ± 0,080 p <sub>5,6</sub> = 0,824 p <sub>2,6</sub> = 0,043 p <sub>4,6</sub> = 0,130
Диеновые конъюгаты (E <sub>233</sub> )	0,058 ± 0,0031	0,049 ± 0,0046 p <sub>1,2</sub> = 0,545	0,032 ± 0,0035 p <sub>1,3</sub> = 0,037	0,046 ± 0,0036 p <sub>3,4</sub> = 0,019 p <sub>2,4</sub> = 0,567	0,065 ± 0,010 p <sub>1,5</sub> = 0,490 p <sub>3,5</sub> = 0,236	0,071 ± 0,027 p <sub>5,6</sub> = 0,362 p <sub>2,6</sub> = 0,405 p <sub>4,6</sub> = 0,337
Конъюгированные диены и кетодиены (E <sub>278</sub> )	0,021 ± 0,0028	0,020 ± 0,0040 p <sub>1,2</sub> = 0,890	0,0122 ± 0,0017 p <sub>1,3</sub> = 0,042	0,019 ± 0,0015 p <sub>3,4</sub> = 0,051 p <sub>2,4</sub> = 0,558	0,020 ± 0,0023 p <sub>1,5</sub> = 0,287 p <sub>3,5</sub> = 0,690	0,024 ± 0,0078 p <sub>5,6</sub> = 0,281 p <sub>2,6</sub> = 0,651 p <sub>4,6</sub> = 0,485
Гидроперекиси липидов (нмоль/мл)	80,0 ± 9,37	82,3 ± 4,98 p <sub>1,2</sub> = 0,834	55,1 ± 2,0 p <sub>1,3</sub> = 0,016	59,9 ± 7,07 p <sub>3,4</sub> = 0,416 p <sub>2,4</sub> = 0,003	61,5 ± 5,7 p <sub>1,5</sub> = 0,208 p <sub>3,5</sub> = 0,302	62,2 ± 3,6 p <sub>5,6</sub> = 0,543 p <sub>2,6</sub> = 0,003 p <sub>4,6</sub> = 0,316
Витамин Е (мкг/мл)	49,5 ± 6,91	51,4 ± 6,95 p <sub>1,2</sub> = 0,843	54,9 ± 3,72 p <sub>1,3</sub> = 0,454	59,6 ± 5,21 p <sub>3,4</sub> = 0,453 p <sub>2,4</sub> = 0,312	54,6 ± 3,4 p <sub>1,5</sub> = 0,753 p <sub>3,5</sub> = 0,919	61,4 ± 6,49 p <sub>5,6</sub> = 0,091 p <sub>2,6</sub> = 0,303 p <sub>4,6</sub> = 0,734

Представляют интерес различия в концентрации продуктов окислительного стресса между подгруппами больных с ОНМК, заболеваниями ЦНС и ПНС. У больных, не имеющих в анамнезе COVID-19, уровень продуктов окисления липидов был наибольшим в подгруппе с ОНМК. По отношению к больным с заболеваниями ЦНС содержание диеновых конъюгатов было выше в 1,81 раза, конъюгированных диенов и кетодиенов – в 1,72 раза, а гидроперекисей липидов – в 1,45 раза. Значимых различий с подгруппой больных с заболеваниями ПНС не было выявлено. У больных, перенесших COVID-19, уровень гидроперекисей липидов в подгруппе с ОНМК был выше на 37% и 32% по отношению к подгруппам с заболеваниями ЦНС и ПНС, соответственно. Уровень диеновых конъюгатов и конъюгированных диенов и кетодиенов не имел

значимых различий между подгруппами. В содержании витамина Е достоверных различий между группами выявлено не было.

С целью выяснения взаимосвязи окислительного стресса и воспаления у больных с заболеваниями ЦНС мы использовали корреляционный анализ. В таблице 3 представлены парные корреляции между концентрацией в крови определяемых продуктов окислительного стресса и маркеров воспалительного процесса – провоспалительных ИЛ, у больных с заболеваниями ЦНС, не имеющих в анамнезе коронавирусную инфекцию и переболевших COVID-19. Результаты определения содержания провоспалительных ИЛ в крови больных с заболеваниями ЦНС, включенных в настоящее исследование, были получены и опубликованы ранее [12].

Таблица 3

**Коэффициенты парной корреляции Пирсона для содержания интерлейкинов и продуктов окисления липидов сыворотки крови в обследованных группах**

Показатели	Группа	E <sub>204</sub>	E <sub>233</sub>	E <sub>278</sub>	Гидроперекиси липидов	Витамин Е
ИЛ-6	Не болевшие COVID-19	0,03	0,21	0,27	0,29	-0,30
	Переболевшие COVID-19	-0,38	0,35	0,40	-0,21	0,14
ИЛ-8	Не болевшие COVID-19	0,16	0,11	-0,13	0,06	-0,33
	Переболевшие COVID-19	-0,46	-0,15	-0,02	-0,30	0,18
ИЛ-10	Не болевшие COVID-19	0,12	0,51	0,38	0,31	0,68
	Переболевшие COVID-19	0,49*	0,73**	0,81**	0,53*	0,53*
ИЛ-18	Не болевшие COVID-19	0,25	0,01	-0,03	0,00	0,12
	Переболевшие COVID-19	-0,31	-0,16	0,06	-0,1	0,59

Примечание: E<sub>204</sub> – неокисленные липиды; E<sub>233</sub> – диеновые конъюгаты; E<sub>278</sub> – конъюгированные диены и кетодиены; \* – уровень значимости различий  $p < 0,05$ ; \*\* – уровень значимости различий  $p < 0,001$ .

Между концентрацией в крови ИЛ и неокисленных липидов установлены значимые корреляции (коэффициент корреляции  $>0,3$ ) только в группе больных, перенесших коронавирусную инфекцию. В отличие от этого значимые корреляции между уровнем в крови ИЛ и окисленных форм липидов были характерны для обеих групп больных, но у переболевших COVID-19 их было больше – 7 и 4, соответственно. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 наиболее тесно коррелировало с содержанием окисленных липидов, причем в случае ИЛ-10

большинство корреляций имели статистическую значимость и были средней силы ( $>0,5$  и  $<0,7$ ) и сильными ( $>0,7$ ).

Для установления количественной зависимости содержания окисленных форм липидов от содержания ИЛ-10 группе больных с COVID-19 мы провели регрессионный анализ. Результаты определения коэффициентов парной линейной регрессии представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Коэффициенты парной линейной регрессии между показателями, отражающими содержание в крови окисленных форм липидов и ИЛ-10**

Показатели регрессионной статистики		E <sub>233</sub>	E <sub>278</sub>	Гидроперекиси липидов	Витамин Е
R-квадрат		0,533	0,651	0,276	0,279
Регрессия (значимость F)		0,0031	0,00048	0,053	0,052
Y-пересечение	Коэффициент P	0,0021	0,0022	76,2	27,4
		0,932	0,743	<0,001	0,034
Переменная X1	Коэффициент P	0,0093	0,0032	2,68	2,58
		0,003	0,0005	0,053	0,052

Результаты регрессионного анализа позволяют заключить, что с учетом величин коэффициента детерминации (R-квадрат) и оценки достоверности величин коэффициентов регрессии (P) от содержания ИЛ-10 наиболее значимо зависит уровень диеновых конъюгатов (E<sub>233</sub>) и конъюгированных триенов, диенов и кетодиенов (E<sub>278</sub>). Уравнения, отражающие эту зависимость, будут иметь вид:

$$E_{233} = 0,0021 + [\text{ИЛ-10}] * 0,093$$

$$E_{278} = 0,0022 + [\text{ИЛ-10}] * 0,032$$

Частота неврологических осложнений у больных COVID-19 достаточно высока и согласно ретроспективному исследованию, проведенному в начале пандемии, достигала 36,4% [4]. Осложнения со стороны НС также являются одним из проявлений постковидного синдрома [8, 9].

Окислительный стресс рассматривается в качестве важного патогенетического механизма в острый период протекания коронавирусной инфекции [10] и вполне возможно имеет непосредственное отношение к возникновению постковидного синдрома [11]. Состояние процессов свободно-радикального окисления у больных с заболеваниями НС, переболевших COVID-19, до конца не изучено. Решение этого вопроса и явилось целью настоящего исследования.

При сравнении с группой сопоставимых по возрасту и полу здоровых людей, содержание в крови окисленных форм липидов у неврологических больных, как переболевших, так и не болевших COVID-19 было выше, а липофильного антиоксиданта – витамина Е, напротив, ниже (табл. 1). Значимых различий между группами больных, перенесших и не перенесших коронавирусную инфекцию, установить не удалось. Возможно, различия имели место в остром периоде COVID-19, а через 1-3 месяца после выздоровления различия уже не выявлялись.

Вполне очевидно, что интенсивность окислительного стресса при отдельных заболеваниях НС была выражена в различной степени. С целью более детальной характеристики мы разделили вошедших в основную группу пациентов на три подгруппы. В первую вошли больные с ОНМК, во вторую – с заболеваниями ЦНС,

в третью – ПНС. В подгруппе больных с заболеваниями ЦНС были установлены статистически значимые различия между больными, переболевшими и не болевшими COVID-19. Содержание ДК и конъюгированных триенов и кетодиенов у первых было больше. В подгруппах с острыми нарушениями мозгового кровообращения и заболеваниями ПНС значимых различий установлено не было (табл. 2).

Представляло интерес оценить степень выраженности окислительного стресса в зависимости от характера неврологического заболевания в трех выделенных подгруппах больных. Единственные значимые различия у больных, не переболевших COVID-19 были выявлены между подгруппами с острыми нарушениями мозгового кровообращения и заболеваниями ЦНС. В первой подгруппе концентрация ДК и конъюгированных диенов и кетодиенов была выше. У больных, перенесших COVID-19, уровень гидроперекисей липидов был наибольшим в подгруппе с ОНМК. В уровне витамина Е достоверных различий между группами выявлено не было (табл. 2).

Таким образом, установленные в настоящей работе умеренные проявления окислительного стресса у больных с заболеваниями НС, скорее всего, обусловлены самими неврологическими заболеваниями, а не перенесенной коронавирусной инфекцией.

В сравнении с окислительным стрессом воспаление является даже более очевидным патогенетическим механизмом развития постковидного синдрома [18, 19]. Поэтому представляло интерес оценить связь окислительного стресса и воспаления у включенных в настоящее исследование больных, используя ранее опубликованные результаты определения в их крови медиаторов воспаления, а именно ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и противовоспалительного ИЛ-10 [12]. Результаты корреляционного анализа выявили значимые корреляции между содержанием в крови ИЛ и окисленных форм в обеих группах больных, как перенесших COVID-19, так и не имеющих в анамнезе коронавирусную инфекцию. Тем не менее, у первых корреляций было в два раза больше. Наиболее тесно с концентрацией продуктов окислительного стресса коррелировали уровни ИЛ-6 и ИЛ-10, причем в случае ИЛ-10 большинство корреля-

ций имели статистическую значимость и были средней силы и сильными (табл. 3), что позволило с помощью регрессионного анализа вывести уравнения, позволяющие оценивать содержание в крови больных продуктов окислительного стресса по содержанию этого ИЛ (табл. 4). Это представляет практический интерес, поскольку определение концентрации в крови ИЛ методом иммуноферментного анализа доступно большинству клинико-диагностических лабораторий, а определение концентрации продуктов окислительного стресса доступно лишь некоторым.

Завершая обсуждение результатов, автор хочет затронуть вопрос: как следует трактовать установленные в настоящей работе результаты исследования интенсивности окислительного стресса у больных с заболеваниями НС, перенесших коронавирусную инфекцию в предшествующем периоде? Исходя из того, что к постковидному синдрому относятся симптомы, не объяснимые альтернативным диагнозом [20, 21], у нас нет оснований считать их проявлениями постковидного синдрома, поскольку мы не можем утверждать, что перенесенный COVID-19 был их первопричиной. По-видимому, перенесенный COVID-19 наложил отпечаток на протекание болезней НС в постковидном периоде, проявляющийся большей выраженностью воспалительного процесса, и умеренными проявлениями окислительного стресса.

#### Заключение

Установленные в настоящей работе умеренные про-

явления окислительного стресса у больных с заболеваниями НС скорее всего обусловлены основным заболеванием, а не перенесенной коронавирусной инфекцией. В то же время, у больных в постковидном периоде сохраняется умеренное воспаление, проявляющееся повышенным содержанием в крови провоспалительных ИЛ [12]. Установленные парные корреляции между концентрацией в крови участвующих в развитии воспаления ИЛ и окислительно модифицированных липидов у больных, перенесших COVID-19, наиболее отчетливо проявляющиеся в случае ИЛ-6 и ИЛ-10, подтверждают связь развития окислительного стресса и воспаления у больных с заболеваниями НС. Статистически значимые сильные корреляции между концентрацией ИЛ-10 и продуктов окисления липидов в крови позволяют косвенно судить о состоянии последнего у больных с заболеваниями НС, перенесших коронавирусную инфекцию, по содержанию в крови этого провоспалительного ИЛ.

#### 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. Cascella M., Rajnik M., Aleem A., Dulebohn S.C., Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
2. Lenharo M. WHO declares end to COVID-19's emergency phase // Nature. 2023. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-01559-z>. URL: <https://www.nature.com/articles/d41586-023-01559-z>
3. The WHO has not declared the COVID-19 pandemic over. Full Fact (12 мая 2023). URL: <https://fullfact.org/health/who-covid-pandemic-over/>
4. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. 2020. Vol.77, №6. P.683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
5. Dewanjee S., Vallamkonda J., Kalra R.S., Puvvada N., Kandimalla R., Reddy P.H. Emerging COVID-19 neurological manifestations: present outlook and potential neurological challenges in COVID-19 pandemic // Mol. Neurobiol. 2021. Vol.58, №9. P.4694–4715. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02450-6>
6. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // Infect. Dis. (Lond). 2021. Vol.53, №10. P.737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
7. Anaya J., Rojas M., Salinas M.L., Rodríguez Y., Roa G., Lozano M. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review // Autoimmun. Rev. 2021. Vol.20, №11. Article number:102947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>
8. Collantes M.E.V., Espiritu A.I., Sy M.C.C., Anlacan V.M.M., Jamora R.D.G. Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis // Can. J. Neurol. Sci. 2021. Vol.48, №1. P.66–76. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1973000>
9. Бернс С.А., Панфилова А.А., Салихова С.И., Зернова Е.В., Хадорич М.А., Тавлуева Е.В. Неврологические осложнения у больных, перенесших COVID-19 // Профилактическая медицина. 2024. Т.27, №6. С.98–104. <https://doi.org/10.17116/profmed20242706198>
10. Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19 // Российский медицинский журнал. 2020. Т.26, №4. С.44–247.

<https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>

11. Batiha G.E., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Welson N.N. Pathophysiology of post-COVID syndromes: a new perspective // *Virol. J.* 2022. Vol.19, №1. Article number:158. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2>

12. Бородин П.Е., Бородин Е.А., Перельман Ю.М. Содержание в крови провоспалительных интерлейкинов при COVID-19 в различных группах неврологических больных // *Материалы XVIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (SAM 2024)* / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2024. С.32–35. <https://doi.org/10.36604/conference-SAM-2024>

13. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов / Пер. с англ. В.А. Вавера. Москва: Мир, 1975. 322 с.

14. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways // *Der Pharma Chemica.* 2015. Vol.7, №11. P.186–192.

15. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоционата аммония // *Современные методы в биохимии* / под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина. 1977. С.64–66.

16. Кисилевич Р.Ж., Скварко С.И. Определение витамина Е в сыворотке крови // *Лабораторное дело.* 1972. №8. С. 473–475.

17. Бородин Е.А., Бородина Г.П., Доровских В.А., Дорошенко Г.К., Егоров К.Е., Зражевская Е.В., Киндеева С.Г. Перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов и микросом печени и антиокислительная система тканей крыс при длительном действии холода // *Биологические мембраны.* 1992. Т.9, №6. С.622–628. EDN: PMYUDF.

18. Амелина И.П., Соловьева М.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т.119, №4. С.106–114. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>

19. Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Усеинова Р.Х., Яцков И.А., Соловьева Е.А., Андреева Г.Н. Роль дисбаланса эндотоксинреализующих систем и вазоконстрикторных маркеров в развитии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с постковидным синдромом // *Acta biomedica scientifica.* 2024. Т.9, №4. С.83–90. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.4.10>

20. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus // *Lancet Infect. Dis.* 2022. Vol.22, №4. P.102–107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)

21. Хорева М.А. Постковидный синдром – новая реальность // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021. Т.121, №10. С.131–137. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101131>

## REFERENCES

1. Cascella M., Rajnik M., Aleem A., Dulebohn S.C., Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

2. Lenharo M. WHO declares end to COVID-19's emergency phase. *Nature* 2023. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-01559-z>. Available at: <https://www.nature.com/articles/d41586-023-01559-z>

3. The WHO has not declared the COVID-19 pandemic over. Full Fact. Available at: <https://fullfact.org/health/who-covid-pandemic-over/>

4. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>

5. Dewanjee S., Vallamkonda J., Kalra R.S., Puvvada N., Kandimalla R., Reddy P.H. Emerging COVID-19 neurological manifestations: present outlook and potential neurological challenges in COVID-19 pandemic. *Mol. Neurobiol.* 2021; 58(9):4694–4715. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02450-6>

6. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond)* 2021; 53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

7. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., Rodríguez Y., Roa G., Lozano M. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20(11): 102947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>

8. Collantes M.E.V., Espiritu A.I., Sy M.C.C., Anlacan V.M.M., Jamora R.D.G. Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2021; 48(1):66–76. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1973000>

9. Burns S.A., Panfilova A.A., Salikhova S.I., Zernova E.V., Khadorich M.A., Tavlyueva E.V. [Neurological complications in patients underwent COVID-19]. *Russian Journal of Preventive Medicine* 2024; 27(6):98–104 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed20242706198>

10. Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Olefir Yu.V., Gazdanova A.A. [Oxidative stress and inflammation in covid-19 pathogenesis]. *Russian Medical Journal* 2020; 26(4):44–247 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>

11. Batiha G.E., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Welson N.N. Pathophysiology of post-COVID syndromes: a new perspective. *Virolog. J.* 2022; 19(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2>
12. Borodin P.E., Borodin E.A., Perelman Yu.M. [Content of proinflammatory interleukins in the blood during covid-19 in various groups of neurological patients. In: Proceedings of the XVIII international scientific conference "System Analysis in Medicine" (SAM 2024)]. Blagoveshchensk; 2024: 32–35 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/conference-SAM-2024>
13. Kates M. [Lipidology technique. Isolation, analysis and identification of lipids]. Moscow: Mir; 1975 (in Russian).
14. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways. *Der Pharma Chemica* 2015; 7(11):186–192.
15. Romanova L.A., Stalnaya I.D. [Method for determining lipid hydroperoxides using ammonium thiocyanate. In: Orekhovich V.N., editor. Modern methods in biochemistry]. Moscow: Meditsina; 1977: 64–66 (in Russian).
16. Kisilevich R.Zh., Skvarko S.I. [Determination of vitamin E in blood serum]. *Laboratornoe delo* 1972; 8: 473–475 (in Russian).
17. Borodin E.A., Borodina G.P., Dorovskikh V.A., Doroshenko G.K., Egorov K.E., Zrazhevskaya E.V., Kindeeva S.G. [Lipid peroxidation in erythrocyte membranes and liver microsomes and the antioxidant system of rat tissues under prolonged cold stress]. *Biologicheskie Membrany* 1992; 9(6):622–628 (in Russian).
18. Amelina I.P., Solovieva M.Yu. [Oxidative stress and inflammation as links in a chain in patients with chronic cerebrovascular diseases]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2019; 119(4):106–114 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>
19. Beloglazov V.A., Dudchenko L.Sh., Useinova R.Kh., Yatskov I.A., Solovieva E.A., Andreeva G.N. [The role of imbalance of endotoxin-releasing systems and vasoconstrictor markers in the development of low-intensity systemic inflammation in patients with post-COVID syndrome]. *Acta biomedica scientifica* 2024; 9(4):83–90 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.4.10/>
20. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(4):102–107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
21. Khoreva M.A. [Post-Covid syndrome – a new reality]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021; 121(10):131–137 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101131>

---

**Информация об авторах:**

**Павел Евгеньевич Борodin**, врач-невролог, аспирант кафедры химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3853-6400>; e-mail: [borodin54@mail.ru](mailto:borodin54@mail.ru)

**Author information:**

**Pavel E. Borodin**, Neurologist, Postgraduate Student, Department of Chemistry, Amur State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3853-6400>; e-mail: [borodin54@mail.ru](mailto:borodin54@mail.ru)

---

Поступила 16.04.2025  
Принята к печати 30.06.2025

Received April 16, 2025  
Accepted June 30, 2025

УДК (615.832.1+615.847.8)616.98:587.834.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-91-101

## ПРИМЕНЕНИЕ СУХИХ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН И МАГНИТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

В.А.Белоглазов, Д.В.Шадуро, И.А.Яцков, Н.А.Шадчнева, Е.Д.Кумельский, Т.С.Абибулаев

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**РЕЗЮМЕ.** Целью исследования было изучение влияния сухих углекислых ванн (СУВ) и магнитотерапии (МТ) на показатели качества жизни, тяжести одышки, психологического состояния и уровня системного воспаления у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ). **Материалы и методы.** Пациенты с перенесенной НКИ в анамнезе были разделены на 2 группы. Группа 1 (n = 20) получала физиотерапевтическое лечение в виде курса СУВ, группа 2 (n = 20) получала курс МТ. Была сформирована группа контроля (n = 20), в которую вошли относительно здоровые пациенты, не имеющие в анамнезе НКИ (отсутствие антител класса G к S-белку SARS-CoV-2 на момент включения в исследование), которые по полу и возрасту были сопоставимы с исследуемыми группами. Все пациенты при поступлении и пациенты групп 1 и 2 после окончания лечения проходили анкетирование с целью оценки качества жизни, уровня тревожности выраженности симптомов патологии дыхательной системы (SF-36, HADS, mMRS, шкала Борга). Аналогично был произведен забор плазмы крови с целью изучения уровня С-реактивного белка (СРБ) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай). **Результаты.** Пациенты в постковидном периоде имели более низкие показатели оценки качества жизни и более высокие уровни тревожности и депрессии, одышки и отношения к физическим нагрузкам, чем лица контрольной группы. Применение СУВ и МТ улучшало показатели оценки качества жизни, снижение тревоги и депрессии, одышки и тяжести симптомов, вызванных физической нагрузкой у пациентов с постковидным синдромом по сравнению с лицами контрольной группы. Так, по результатам оценки анкетирования (SF-36), у пациентов 1 группы суммарное среднее улучшение качества жизни составило +9,3%, а у пациентов 2 группы – +4,55%. По шкале HADS, у пациентов группы 1 показатели тревожности снизились на 16,3%, депрессии – на 19,0%; 2 группы – на 8,6% и на 14,3%, соответственно. У лиц 1 группы балл, характеризующий выраженность одышки, по шкале mMRS снизился на 55%, отношение к физической нагрузке по шкале Борга уменьшилось на 50%; у лиц 2 группы – на 35% и 22,5%, соответственно. При применении СУВ у исследуемых также отмечалось снижение (p < 0,001) уровня СРБ (1,12 [0,42; 1,81] мг/мл до лечения и 0,91 [0,26; 1,57] мг/мл после его завершения). **Заключение.** Таким образом, сухие углекислые ванны и магнитотерапия могут являться потенциально перспективными методами коррекции проявлений постковидного синдрома, однако требуется дополнительное изучение эффективности данных методов лечения на больших выборках.

*Ключевые слова:* постковидный синдром, физиотерапевтическое лечение, сухие углекислые ванны, магнитотерапия, качество жизни, С-реактивный белок.

## APPLICATION OF DRY CARBON DIOXIDE BATHS AND MAGNETOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS DURING THE POST COVID PERIOD

### Контактная информация

Евгений Дмитриевич Кумельский, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295000, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. E-mail: ekum.rk@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Eugeny D. Kumelsky, Senior Lecturer, Department of Public Health and Healthcare, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295000, Russian Federation. E-mail: ekum.rk@yandex.ru

### Для цитирования:

Белоглазов В.А., Шадуро Д.В., Яцков И.А., Шадчнева Н.А., Кумельский Е.Д., Абибулаев Т.С. Применение сухих углекислых ванн и магнитотерапии в лечении пациентов в постковидном периоде // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.91–101. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-91-101

### For citation:

Beloglazov V.A., Shaduro D.V., Yatskov I.A., Shadchneva N.A., Kumelsky E.D., Abibulaev T.S. Application of dry carbon dioxide baths and magnetotherapy in the treatment of patients during the post COVID period. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):91–101 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-91-101

V.A.Beloglazov, D.V.Shaduro, I.A.Yatskov, N.A.Shadchneva, E.D.Kumelsky, T.S.Abibulaev

Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295000, Republic of Crimea, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To study the effect of dry carbon dioxide baths (DCB) and magnetotherapy (MT) on quality-of-life indicators, dyspnoea severity, psychological status and systemic inflammation in patients who had recovered from novel coronavirus infection (NCI). **Materials and methods.** Patients with a history of NCI were divided into two groups. Group 1 (n = 20) received a course of DCB; Group 2 (n = 20) received a course of MT. A control group (n = 20) comprised relatively healthy individuals with no history of NCI (absence of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG at enrolment), matched by sex and age with the study groups. At baseline — all participants — and after treatment — patients in Groups 1 and 2 — completed questionnaires assessing quality of life, anxiety level and severity of respiratory symptoms (SF-36, HADS, mMRC, Borg scale). Blood plasma was collected to determine C-reactive protein (CRP) by ELISA (Cloud Clone Corp., Wuhan, Hubei, China). **Results.** Post-COVID patients had lower quality-of-life scores and higher levels of anxiety, depression, dyspnoea and exercise intolerance than controls. Both DCB and MT improved quality-of-life scores and reduced anxiety, depression, dyspnoea and exercise-induced symptom burden in post-COVID patients compared with the control group. According to SF-36, mean total quality of life increased by 9.3% in Group 1 and by 4.55% in Group 2. On the HADS scale, anxiety fell by 16.3% and depression by 19.0% in Group 1; by 8.6% and 14.3%, respectively, in Group 2. In Group 1 the mMRC dyspnoea score decreased by 55%, and the Borg score by 50%; in Group 2 by 35% and 22.5%, respectively. DCB also significantly lowered CRP ( $p < 0.001$ ) from 1.12 [0.42; 1.81] mg/mL before treatment to 0.91 [0.26; 1.57] mg/mL afterwards. **Conclusion.** Dry carbon dioxide baths and magnetotherapy appear to be promising approaches for mitigating manifestations of post COVID syndrome, but their efficacy should be confirmed in larger studies.

*Key words:* post COVID syndrome, physiotherapeutic treatment, dry carbon dioxide baths, magnetotherapy, quality of life, C-reactive protein.

По современным данным на апрель 2024 года в мире новой коронавирусной инфекцией (НКИ, COVID-19) переболело уже более 704 млн человек [1]. В Российской Федерации количество переболевших НКИ превысило 24 млн [1], что, соответствует 15% всего населения нашей страны. В перспективе у них может развиться как долго текущий НКИ в виде «лонгковида» так и постковидный синдром, который сопровождается сохраняющимися либо появившимися спустя 12 недель после реконвалесценции нарушениями здоровья, а именно снижением толерантности к физической нагрузке, болевым синдромом, ментальными нарушениями, астеновегетативным синдромом и общим снижением качества жизни [2]. Как показывают современные исследования китайских коллег практически у 50% переболевших НКИ спустя 52 недель после окончания стационарного лечения сохранялись симптомы, характеризующиеся как проявления постковидного синдрома [3].

В настоящее время по литературным данным именно сердечно-сосудистые события являются одним из самых распространенных проявлений постковидного синдрома, обуславливающих смертность в постковидном периоде [4, 5], а 12-месячный риск сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше у перенесших НКИ, чем у контрольной группы без НКИ [6, 7]. Описанные нарушения у пациентов особенно трудоспособного возраста несут большие экономические, демографические и социальные проблемы для страны в целом. В связи с вышеизложенным поиск методов лечения постковидных нарушений, минимизации сердечно-сосудистых, респираторных, неврологических и иных рисков являются перспективными направлениями исследования данного вопроса. При

этом следует отметить выбор в нашем исследовании методов немедикаментозного лечения – сухих углекислых ванн и магнитотерапии – как методов, непосредственно влияющих на сердечно-сосудистую систему [8–11].

Прохождение курса сухих углекислых ванн (СУВ) в исследованиях А.В. Шакула (2020) при медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении пациентов, перенесших COVID-19, приводило к увеличению поглощения кислорода и его парциального давления в артериальной крови, улучшению проходимости бронхов, вентиляции легких, улучшению транспорта кислорода в организме, устранению гипоксемии и гипоксии тканей, способствовало оптимизации потребления кислорода сердцем за счет ваготонического эффекта [12]. Особое внимание следует уделить влиянию СУВ на клеточное звено иммунитета. Так, в исследованиях А.А. Уксуменко и соавторов (2019) было доказано, что у пациентов с бронхиальной астмой после применения курса СУВ уровни лимфоцитов крови и субпопуляций Т-лимфоцитов снижались: было выявлено достоверно значимое уменьшение количества лимфоцитов после курса лечения, а также абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-супрессоров (CD3+CD8+), что авторы констатируют как положительную динамику. Также после курса лечения в данных исследованиях наблюдалось уменьшение относительного и абсолютного числа зрелых В-лимфоцитов (CD19+), естественных киллеров (CD16+CD56+), которые способны оказывать влияние на течение иммунной реакции при воспалении. Снижение содержания CD16+ свидетельствовало о более выраженном противовоспалительном действии комплексного лечения, включающего физиотерапию с

СУВ [13].

Согласно данным исследования Е.С. Силантьева (2020) применение комплексной реабилитации, включающей магнитотерапию высокой и низкой интенсивности, на амбулаторном этапе у пациентов после полисегментарной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, приводит к значительному клиническому улучшению и восстановлению параметров функции внешнего дыхания. По мнению автора, включение в программу реабилитации инновационного метода терапии – высокоинтенсивного электромагнитного поля – повышает эффективность реабилитационных мероприятий [14]. Другое исследование Р.А. Бодрова и соавторов (2020) подтверждает, что включение низкочастотной магнитотерапии в комплексную реабилитацию пациентов, перенесших пневмонию, вызванную COVID-19, способствует регрессу дыхательных нарушений, уменьшает уровень тревоги и депрессии, снижает боль и дискомфорт и тем самым улучшает качество жизни пациента [15].

Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод, что имеющиеся литературные данные подтверждают актуальность исследования аспектов низкоинтенсивного воспаления у пациентов с проявлениями постковидного синдрома. Выбор немедикаментозной терапии в виде применения физиотерапевтических методов коррекции в имеющихся исследованиях – СУВ и МТ. Они позитивно влияют на показатели клеточного звена иммунитета, улучшают показатели внешнего дыхания, а также улучшают показатели качества жизни пациента и снижают уровень тревоги и депрессии. В связи с этим выбор данных методов немедикаментозного лечения является перспективным направлением реабилитации пациентов с постковидным синдромом.

Цель исследования: изучение влияния сухих углекислых ванн и магнитотерапии на показатели качества жизни, тяжести одышки, психологического состояния и уровня системного воспаления у пациентов, перенес-

ших новую коронавирусную инфекцию.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте 18–75 лет, которые в анамнезе имели перенесенную НКИ и имеющие проявления постковидного синдрома, проживающие в Республике Крым. В исследование включались пациенты, предъявляющие различные жалобы по поводу астеновегетативного синдрома и одышки при физических нагрузках, не связанных с проявлением хронической патологией дыхательной и сердечно-сосудистой системы (т.е. указанные симптомы ранее не проявлялись у пациента до заболевания COVID-19). Пациенты были рандомизированы на две группы при помощи механического отбора. Группа № 1 (n = 20) получала физиотерапевтическое лечение в виде курса сухих углекислых ванн, группа № 2 (n = 20) получала курс магнитотерапии. Также была выделена группа контроля (n = 20), в которую вошли относительно здоровые пациенты, не имеющие в анамнезе НКИ (отсутствие антител класса G к S-белку SARS-CoV-2 на момент включения в исследование), которые по полу и возрасту были сопоставимы с исследуемыми группами.

Критериями включения в исследование были: наличие постковидного синдрома (перенесённая НКИ средней степени тяжести) от 6 до 8 месяцев до начала исследования. Критериями исключения явились: возраст более 75 и менее 18 лет, астеновегетативный синдром и одышка, не связанные с НКИ, повышение биохимических маркеров, свидетельствующих о наличии острой патологии дыхательной и сердечно-сосудистой системы (для исключения иной патологии). Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Основные показатели, характеризующие пациентов 1-й и 2-й группы исследования, а также группы контроля, представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Характеристика пациентов, включенных в исследование

Критерии		1 группа (СУВ) (n=20)	2 группа (МТ) (n=20)	Группа контроля (n = 20)
Пол	Мужской, абс. (%)	6 (30)	5 (25)	6 (30)
	Женский, абс. (%)	14 (70)	15 (75)	14 (60)
Возраст, годы		42 [37;47]	47,5 [44;51]	43 [38;48]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		22,8 [21,5;24,1]	23,5 [21,45;25,55]	22,3 [20,83;23,94]

Все пациенты при поступлении и пациенты групп 1 и 2 после завершения курса СУВ и МТ проходили анкетирование с целью оценки качества жизни, уровня тревожности, выраженности симптомов патологии дыхательной системы. Также всем пациентам при включении в исследование и после прохождения лечения был произведен забор плазмы крови для изучения уровня С-реактивного белка (СРБ) методом иммуно-

ферментного анализа (ИФА). Были использованы наборы для ИФА с соблюдением протокола фирмы производителя Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

Анкетирование пациентов производилось при помощи следующих опросников. Опросник SF-36 (Short Form-36) применялся для оценки качества жизни. Шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии. Шкала

mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета – для оценки тяжести одышки. Шкала Борга использовалась для оценки тяжести симптомов, вызванных физической нагрузкой (восприятия и толерантности физической нагрузки).

Пациенты группы 1 в качестве дополнения к лечению получали СУВ. Процедура СУВ проводилась на устройстве для проведения воздушных, воздушно-углекислых, воздушно-углекисло-радоновых и воздушно-радоновых лечебных процедур «РЕАБОКС» (аппарат «РЕАБОКС» ТУ 9444-001-48545097-99, фирмы «РЕАБОКС»). Схема назначения СУВ: процедура проводилась каждому пациенту отдельно по 20 минут 1 раз в сутки курсом в 10 процедур на протяжении двух недель под контролем врача-терапевта.

Пациентам 2-й группы был проведен курс физиотерапевтических процедур в виде низкоинтенсивной МТ. Для проведения МТ применялась установка магнитотерапевтическая низкочастотная с регулировкой частоты модуляции УМТвп-«МАДИН» Люкс (Магнитотурботрон), Россия. Схема назначения МТ: пациенты прошли рекомендованный для терапевтического эффекта курс магнитотерапии продолжительностью 10 дней от 10 до 15 минут. Для чего использован режим с частотой 100–122 Гц, направление – прямое, режим циклический sin A, максимальная индукция 1,5-3 мТл, длительность цикла 60 секунд, длительность первой процедуры 10 минут с постепенным увеличением вре-

мени каждой процедуры на 1 минуту (под контролем жалоб, витальных функций и соматического статуса), с 5 по 10 процедуры выход на режим PLATO длительностью 15 минут.

При отпуске процедур СУВ и МТ нежелательных и побочных эффектов не наблюдалось. Ухудшения самочувствия пациентов при проведении и сразу после процедуры не отмечалось. Общее впечатление пациентов от процедуры – позитивное.

Полученные данные были проанализированы с помощью лицензированного программного обеспечения для обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc., США). Оценка нормальности распределения проведена при помощи оценки критерия Шапиро—Уилка, распределение не являлось нормальным. Для оценки достоверности различий до и после лечения использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных совокупностей и U-критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. Результаты оценивались как достоверные при уровне  $p < 0,05$ . Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (%), количественные – в формате Me [Q1;Q3] – медиана и межквартильный интервал.

#### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе состояния пациентов по диагностическим шкалам до назначения физиотерапевтического лечения были получены результаты, описанные в таблице 2.

Таблица 2

Результаты анкетирования пациентов 1-й и 2-й групп исследования до назначения физиотерапии в сравнении с контрольной группой (Me [Q1;Q3])

Шкала	Критерий по шкале	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 20)	Группа контроля (n = 20)
SF-36, баллы	физическое функционирование	66,4 [62,9;69,8]*	61,4 [58,5;64,3]*	95,3 [91,8;98,8]
	ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	57,0 [52,7;61,3]*	66,4 [63;69,8]*	98,3 [96,8;100]
	интенсивность боли	74,1 [70;78,3]*	74,5 [71,3;77,7]*	99,8 [99,8;100]
	общее состояние здоровья	52,7 [48,1;57,2]*	54,6 [51,9;57,3]*	82,8 [79,1;86,3]
	жизненная активность	49,2 [46,1;52,3]*	53,7 [50,9;56,5]*	90,8 [84,7;96,1]
	социальное функционирование	74,5 [71,6;77,4]*	70,0 [67,7;72,3]*	87,9 [75;100]
	ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	70,4 [67,6;73,2]*	73,5 [71,6;75,4]*	79,4 [75,3;83,5]
	психическое здоровье	63,0 [59,8;66,3]*	59,8 [56,8;62,8]*	83,6 [79,4;87,8]
HADS, баллы	тревога	8 [7;9]*	7 [6,2;7,7]*	4 [3;5]
	депрессия	7,1 [6,6;7,5]*	7 [6;8]**	5 [4;6]
mMRS, баллы		1 [1;1]*	1 [0,7;1,3]*	0 [0;0]
Шкала Борга, баллы		2 [2;2]*	2 [1,8;2,2]*	0 [0;0]

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой на уровне значимости  $p < 0,001$ ; \*\* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой на уровне значимости  $p = 0,002$ .

Как видно из полученных данных (рис. 1), у пациентов групп 1 и 2 наблюдалось снижение всех критериев шкалы оценки качества жизни (опросник SF-36) по сравнению с лицами контрольной группы на уровне значимости различий  $p < 0,001$ . При этом, наибольшие отклонения (более 40%) от контрольной группы наблюдались в показателях «жизненной активности» и «ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием». Наименьшее отличие (9%) от по-

казателей контрольной группы наблюдалось в значении «ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» исследуемых. Данный факт подтверждает наиболее существенное снижение физической активности, физического функционирования и восприятия физических упражнений пациентами на фоне общего снижения жизненной активности, психического равновесия и повышения восприятия болевых ощущений.

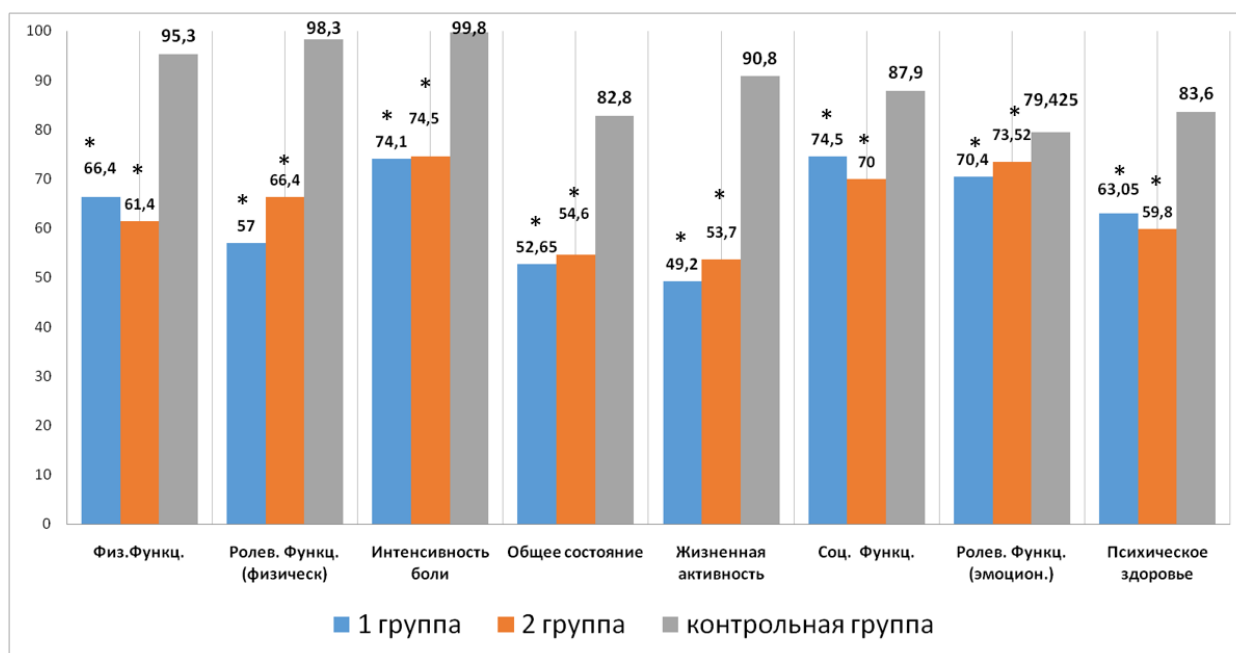


Рис. 1. Показатели оценки качества жизни по опроснику SF-36 у лиц 1-й, 2-й групп исследования в сравнении с контрольной группой. По оси ординат обозначены значения Me в исследуемых группах. \* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой на уровне значимости  $p < 0,001$ .

При исследовании показателей депрессии и тревоги, оценки степени одышки и оценки тяжести симптомов,

вызванных физической нагрузкой, отмечалась схожая ситуация (рис. 2).

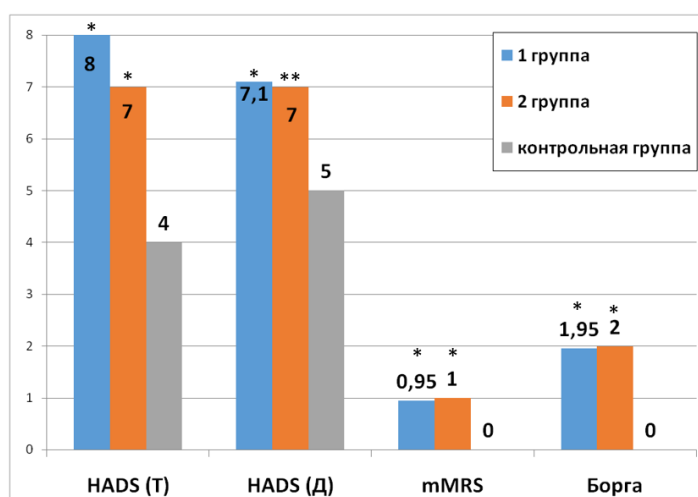


Рис. 2. Показатели шкалы депрессии и тревоги (HADS), одышки (mMRS) и тяжести симптомов, вызванных физической нагрузкой (шкала Борга) у лиц 1-й, 2-й групп исследования в сравнении с контрольной группой. По оси ординат обозначены значения Me в исследуемых группах. HADS (Т) – уровень тревоги по шкале HADS; HADS (Д) – уровень депрессии по шкале HADS. \* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой на уровне значимости  $p < 0,001$ ; \*\* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой на уровне значимости  $p = 0,002$ .

Как видно из полученных данных уровень депрессии и тревоги у пациентов после НКИ (группы 1, 2) был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. При изучении состояния пациентов, перенесших НКИ, до проведения курса лечения, было выявлено сохранение слабых симптомов одышки (1 балл по шкале mMRS), а также усиление восприятия и снижение то-

лерантности к физической нагрузке (1 балл по шкале Борка) по сравнению с пациентами контрольной группы.

В таблице 3 представлены результаты анкетирования пациентов до и после проведения курса физиотерапевтического лечения.

**Таблица 3**

**Результаты анкетирования пациентов 1-й и 2-й групп исследования после завершения курса физиотерапии (Me [Q1;Q3])**

Шкала	Критерий по шкале	До лечения		После лечения	
		1 группа (n = 20)	2 группа (n = 20)	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 20)
SF-36, баллы	физическое функционирование	66,4* [62,9;69,8]	61,4* [58,5;64,3]	70,5* [67,7;73,2]	63** [60,1;65,9]
	ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	57,0* [52,7;61,3]	66,4* [63,0;69,8]	63,9* [60,7;67,1]	69,9* [66,7;73,0]
	интенсивность боли	74,1* [70,0;78,3]	74,5* [71,3;77,7]	77,6* [73,7;81,4]	76,7* [73,3;80,0]
	общее состояние здоровья	52,7* [48,1;57,2]	54,6* [51,9;57,3]	64,6* [60,7;68,4]	58,4* [55,7;61,1]
	жизненная активность	49,2* [46,1;52,3]	53,7* [50,9;56,5]	52,8* [49,7;55,9]	58,4* [55,6;61,2]
	социальное функционирование	74,5* [71,6;77,4]	70,0* [67,7;72,3]	80,6* [77,5;83,6]	71,5* [69,1;73,8]
	ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	70,4* [67,6;73,2]	73,5* [71,6;75,4]	77,2* [74,4;80,0]	77,6* [75,6;79,7]
	психическое здоровье	63,0* [59,8;66,3]	59,8* [56,8;62,8]	65,3* [61,6;68,9]	61,2** [57,8;64,5]
	тревога	8* [7;9]	7* [6,2;7,7]	6,7 [5,7;7,64]	6,4* [5,6;7,2]
	депрессия	7,1* [6,6;7,5]	7* [6;8]	5,75* [5,2;6,3]	6* [5,3;6,7]
mMRS, баллы	1* [1;1]	1* [0,7;1,3]	0,45** [0,2;0,7]	0,65*** [0,34;0,96]	
Шкала Борга, баллы	2* [2;2]	2* [1,8;2,2]	1,0* [0,73;1,37]	1,55* [1,3;1,8]	

*Примечание:* здесь и далее: \* – достоверность различий показателей до и после проведения физиотерапии на уровне значимости  $p \leq 0,001$ ; \*\* – достоверность различий показателей до и после физиотерапии на уровне значимости  $p = 0,002$ ; \*\*\* – достоверность различий показателей до и после физиотерапии на уровне значимости  $p = 0,016$ .

Как следует из данных, представленных в таблице 3, после завершения курсов СУВ и МТ регистрировалось улучшение показателей качества жизни у пациентов групп 1 и 2. Так, наиболее выраженные улучшения, по оценке лиц, получивших СУВ, отмечалось в критериях «общее состояние здоровья», «ролевое функцио-

нирование, обусловленное физическим состоянием», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием». У пациентов, завершивших курс МТ – по критерию «жизненной активности». При сравнении общих тенденций по показателям опросника SF-36, лучший эффект наблюдался от действия

СУВ (суммарное среднее улучшение – +9,3%), по сравнению с курсом МТ (суммарное среднее улучшение – +4,55%). По шкале HADS, у пациентов, получавших СУВ, показатели тревожности снизились на 16,3%, а депрессии – на 19,0%; у пациентов, проходивших курс МТ, показатели тревожности снизились на 8,6%, депрессии – на 14,3%.

Проведенный курс физиотерапии оказал существенное влияние на уровень оценки одышки пациентами (по шкале mMRC) и отношения к физическим нагрузкам (по шкале Борга). Так, после проведения СУВ, значение балла по шкале mMRS снизилось на 55%, по шкале Борга – на 50%. Примечательно, что эффект СУВ был более выражен по сравнению с эффектом курса МТ на данные параметры. Так, у пациентов, которые проходили курс МТ уровень одышки уменьшился на 35%, а отношение к физической нагрузке – на 22,5%. Несмотря на эффективность и СУВ и МТ, по нашему мнению, применение СУВ демонстрирует более существенное влияние на уровень качества жизни у пациентов, на самочувствие, симптомы и толерантность к физическим нагрузкам у пациентов в постковидном периоде по сравнению с применением МТ.

Полученные в ходе исследования данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения об эффективности использованных методов физиотерапии у больных в постковидном периоде. Так, в работе И.А. Несина и соавторов (2021) отмечено позитивное влияние МТ. Данное исследование было посвящено комплексной маршрутизации пациентов на санаторно-курортное лечение в постковидном периоде. Пациентам проводилось некоторое количество физиотерапевтических процедур, в том числе и МТ [16]. После завершения курса санаторно-курортного лече-

ния авторами наблюдалось достоверное снижение уровня тревоги с 10,5 до 7,2 баллов ( $p < 0,05$ ) и депрессии с 9,13 до 6,2 баллов ( $p < 0,05$ ) по шкале HADS, а также незначительное снижение уровня одышки по шкале mMRS (с 1,8 до 1,0). В работе Е.А. Гурьянова и соавторов (2022) было проведено схожее исследование влияния физиотерапии, в том числе СУВ и низкочастотной МТ у пациентов, перенесших пневмонию коронавирусной этиологии [17]. Показатели одышки по шкале mMRS у лиц 40–49 лет до лечения соответствовали 1 баллу, после терапии – 0 баллов. Показатели отношения к физической нагрузке по шкале Борга достоверно улучшились. Так, до лечения в этой же возрастной группе уровень составлял 2 балла, после лечения – 1 балл. А.М. Щикоты и соавторы (2023) получили изумительные результаты при проведении коррекции симптомов постковидного синдрома с применением газов (гипербарической консигнации, оксигипертермии и СУВ) [18]. Авторы отмечают положительную динамику реконвалесцентом в постковидном периоде от применения немедикаментозной терапии газами. Так при применении СУВ, отмечалось уменьшение активности глутатионпероксидазы в эритроцитах на 11,7%, а также нормализация гормональных показателей стресса (уменьшение уровней норадреналина и адреналина). Как следует из результатов вышеуказанного исследования, при применении методов, использованных авторами, существенно снижались жалобы пациентов, особенно на проявления астенического синдрома и одышки.

Уровень системного воспаления в организме характеризуется уровнем СРБ. В таблице 4 представлены данные об концентрации СРБ у пациентов исследуемых групп до и после лечения.

Таблица 4

**Уровень С-реактивного белка (мг/мл) у исследуемых пациентов до и после физиотерапевтических процедур (Me [Q1;Q3])**

Группы исследования	До лечения	После лечения
1 группа (n = 20)	1,12 [0,42;1,81]*	0,91[0,26;1,57]*
2 группа (n = 20)	1,00 [0,61;1,39]	0,92 [0,58;1,25]
Группа контроля (n = 20)	0,54 [0,34;0,74]	-

Исходя из данных, представленных в таблице 4, можно отметить, что уровень СРБ был выше у лиц, перенесших НКИ по сравнению с контрольной группой. При анализе влияния курсов физиотерапевтического лечения на показатель СРБ, статистически значимые различия были выявлены в группе получающих курс СУВ, где значение данного маркера было ниже после лечения на 18,75% ( $p \leq 0,001$ ). Данный факт подтверждает терапевтический эффект СУВ по снижению системного воспаления в организме. Схожая картина была описана в исследовании, выполненном под руководством А.А. Уксуменко и соавторов (2019), в котором изучалось применение СУВ больными с диагнозом

бронхиальная астма. Было доказано, что курс физиотерапии снижает уровень как интенсивного, так и малоинтенсивного воспаления, при этом СУВ проявляет себя как супрессорный фактор, способствующий снижению активации иммунного ответа и воспалительного процесса [13]. Данный факт, вероятно, подтверждает возможность применения СУВ, в том числе и в комплексном лечении постковидного синдрома, так как основным патогенетическим звеном данного синдрома выступает именно системное низкоинтенсивное воспаление. При применении МТ у исследуемых не было выявлено статистически значимых различий в уровне СРБ до и после завершения проце-

дур. Однако требуются более детальные изучения данного метода лечения на большей выборке исследуемых, поскольку в литературе имеются сведения об эффективности МТ в отношении как уровня системного воспаления, так и коррекции системной эндотоксинемии.

### Заключение

Исходя из результатов проведенного исследования, можно отметить, что пациенты в постковидном периоде имеют более низкие показатели оценки качества жизни, более высокие баллы оценки тревожности и депрессии, одышки и отношения к физическим нагрузкам, чем лица, не имеющие верифицированной перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе. Применение таких методов физиотерапии как сухие углекислые ванны или магнитотерапия статистически достоверно улучшают параметры качества жизни, тревоги и депрессии, одышки и тяжести симптомов, вызванных физической нагрузкой у пациентов в постковидном периоде по сравнению с лицами контрольной группы. Применение курса сухих углекислых ванн по сравнению с курсом магнитотерапии имеет лучшие результаты по приросту оценки качества жизни, снижению тревоги и депрессии, одышки и тя-

жести симптомов, вызванных физической нагрузкой (практически в два раза). Применение курса сухих углекислых ванн статистически значимо снижает уровень системного воспаления.

Таким образом, сухие углекислые ванны и магнитотерапия могут считаться потенциально перспективными методами коррекции проявлений постковидного синдрома, однако требуется дополнительное изучение эффективности данных методов лечения на больших выборках.

### 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 за счёт гранта Российского научного фонда № 23-15-20021 (<https://rscf.ru/project/23-15-20021>)

### Funding Sources

This study was supported by the Russian Science Foundation under grant no. 23-15-20021 (<https://rscf.ru/project/23-15-20021>)

### ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19 coronavirus pandemic Worldometer. (Update 2024). URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., Shikotra A., Singapuri A., Sereno M., Elneima O., Docherty A.B., Lone N.I., Leavy O.C., Daines L., Baillie J.K., Brown J.S., Chalder T., De Souza A., Diar Bakerly N., Easom N., Geddes J.R., Greening N.J., Hart N., Heaney L.G., Heller S., Howard L., Hurst J.R., Jacob J., Jenkins R.G., Jolley C., Kerr S., Kon O.M., Lewis K., Lord J.M., McCann G.P., Neubauer S., Openshaw P.J.M., Parekh D., Pfeffer P., Rahman N.M., Raman B., Richardson M., Rowland M., Semple M.G., Shah A.M., Singh S.J., Sheikh A., Thomas D., Toshner M., Chalmers J.D., Ho L.P., Horsley A., Marks M., Poinasamy K., Wain L.V., Brightling C.E. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol.9, №11. P.1275–1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
3. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet.* 2021. Vol.401, №10393. Article number:2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01175-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01175-3)
4. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: a retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks // *EClinicalMedicine.* 2022. №53. Article number:101619. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101619>
5. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. Vol.14, №10. P.576–590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
6. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view // *EMBO Mol. Med.* 2013. Vol.5. P.661–674. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202382>
7. Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol.5. P.349–361. <https://doi.org/10.1038/nri2294>
8. Камалетдинов С.Х., Фаизова Э.Р., Галимулина Е.Н., Зиновьев О.В., Янтурина Н.Х., Бикбулатова Е.Н. Эффективность санаторного лечения больных инфарктом миокарда с применением сухих углекислых ванн // *Вестник восстановительной медицины.* 2007. №2(20). С.52–54. EDN: HZYMXH.
9. Крошнин С.М., Тимофейчук С.М. Использование сухих углекислых ванн в лечении лиц среднего и пожилого возраста // *Физиотерапевт.* 2010. №1. С.27–28. EDN: RTOPVN.
10. Ежов В.В., Мизин В.И., Северин Н.А., Царёв А.Ю., Платунова Т.Е. Особенности лечебного действия сухих углекислых ванн у пациентов с кардио- и цереброваскулярными заболеваниями // *Вестник физиотерапии и курор-*

тологии. 2017. Т.23, №4. С.88–95. EDN: ZTSNCH.

11. Бозорога А.И., Романюк И.Н., Шорохова Л.С., Абрамович С.Г. Эффективность "сухих" углекислых ванн и общей магнитотерапии у больных артериальной гипертонией // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т.24, №2. С.95–95а. EDN: YLSNET.

12. Шакула А.В. Перспективы использования «сухих» углекислых ванн (СУВ) в комплексных программах медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения пациентов, перенесших COVID-19 // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020. Т.97, №6-2. С.135. EDN: PFWJOV.

13. Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Ходосова К.К. Влияние сухих углекислых ванн на состояние клеточного звена иммунитета у больных бронхиальной астмой // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. Т.25, №4. С.36–38. EDN: LOFYMF.

14. Силантьева Е.С. Применение магнитотерапии высокой и низкой интенсивности в реабилитации пациентов с COVID-19: рандомизированное контролируемое пилотное исследование // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т.2, №4. С.322–328. <https://doi.org/10.36425/rehab50236>

15. Бодрова Р.А., Кучумова Т.В., Закамырдина А.Д., Юнусова Э.Р., Фадеев Г.Ю. Эффективность низкочастотной магнитотерапии у пациентов, перенесших пневмонию, вызванную COVID-19 // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020. Т.97, №6. С.11–16. <https://doi.org/10.17116/kurort20209706111>

16. Несина И.А., Головкин Е.А., Шакула А.В., Фигуренко Н.Н., Жилина И.Г., Хомченко Т.Н., Смирнова Е.Л., Чурсина В.С., Королева А.В. Опыт амбулаторной реабилитации пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Вестник восстановительной медицины. 2021. Т.20, №5. С.4–11. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-4-11>

17. Гурьянова Е.А., Кузьминых А.Ф., Передрева А.К. Эффективность реабилитации в условиях дневного стационара лиц, ранее перенесших ковидную пневмонию // Вестник восстановительной медицины. 2022. Т.21, №1. С.6–16. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-1-6-16>

18. Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Тагирова Д.И., Черепанов И.А. Немедикаментозная коррекция постковидного синдрома: возможности применения газов // Медицинский вестник МВД. 2023. Т.126, №5(126). С.49–54. EDN: OTLVZVQ.

## REFERENCES

1. COVID-19 coronavirus pandemic Worldometer. (Update 2024). Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

2. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., Shikotra A., Singapuri A., Sereno M., Elneima O., Docherty A.B., Lone N.I., Leavy O.C., Daines L., Baillie J.K., Brown J.S., Chalder T., De Soyza A., Diar Bakerly N., Easom N., Geddes J.R., Greening N.J., Hart N., Heaney L.G., Heller S., Howard L., Hurst J.R., Jacob J., Jenkins R.G., Jolley C., Kerr S., Kon O.M., Lewis K., Lord J.M., McCann G.P., Neubauer S., Openshaw P.J.M., Parekh D., Pfeiffer P., Rahman N.M., Raman B., Richardson M., Rowland M., Semple M.G., Shah A.M., Singh S.J., Sheikh A., Thomas D., Toshner M., Chalmers J.D., Ho L.P., Horsley A., Marks M., Poinasamy K., Wain L.V., Brightling C.E. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 9(11):1275–1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)

3. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2023; 401(10393):2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01175-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01175-3)

4. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine* 2022; 53:101619. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101619>

5. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14(10):576–590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>

6. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5:661–674. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202382>

7. Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(5):349–361. <https://doi.org/10.1038/nri2294>

8. Kamaletdinov S.Kh., Faizova E.R., Galimulina E.N., Zinoviev O.V., Yanturina N.Kh., Bikbulatova E.N. [Effectiveness of sanatorium treatment of patients with myocardial infarction with the application of dry carbon dioxide baths]. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny = Bulletin of Rehabilitation Medicine* 2007; 2(20):52–54 (in Russian).

9. Kroshnin S.M., Timofeychuk S.M. [Use of dry carbon dioxide baths in the treatment of middle-aged and elderly people]. *Fizioterapevt = Physiotherapist* 2010; 1:27–28 (in Russian).

10. Yezhov V.V., Mizin V.I., Severin N.A., Tsarev A.Yu., Platunova T.E. [Features of the therapeutic effect of dry

carbon dioxide baths in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of physiotherapy and health resort therapy* 2017; 23(4):88–95 (in Russian).

11. Botsoroga A.I., Romanyuk I.N., Shorokhova L.S., Abramovich S.G. [Effectiveness of "dry" carbon dioxide baths and general magnetotherapy in patients with arterial hypertension]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of physiotherapy and health resort therapy* 2018; 24(2):95–95a (in Russian).

12. Shakula A.V. [Prospects for the use of "dry" carbon dioxide baths (DCB) in complex programs of medical rehabilitation and spa treatment of patients who have had COVID-19]. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy* 2020; 97(6–2): 135 (in Russian).

13. Uksumenko A.A., Antonyuk M.V., Khodosova K.K. [Influence of dry carbonic tubes on the state of cellular link of immunity in patients with bronchial asthma]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of physiotherapy and health resort therapy* 2019; 25(4):36–38 (in Russian).

14. Silantjeva E.S. [The application of high intensity and low intensity magnetotherapy in rehabilitation of patients with COVID-19: a randomized controlled pilot study]. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya = Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation* 2020; 2(4):322–328 (in Russian). <https://doi.org/10.36425/rehab50236>

15. Bodrova R.A., Kuchumova T.V., Zakamyrdina A.D., Yunusova E.R., Fadeev G.Yu. [Efficacy of low-frequency magnetic therapy in patients with COVID-19 pneumonia]. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy* 2020; 97(6):11–16 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/kurort20209706111>

16. Nesina I.A., Golovko Ye.A., Shakula A.V., Figurenko N.N., Zhilina I.G., Khomchenko T.N., Smirnova Ye.L., Chursina V.S., Koroleva A.V. [Experience of outpatient rehabilitation of patients after pneumonia associated with the new coronavirus infection COVID-19]. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny = Bulletin of Rehabilitation Medicine* 2021; 20(5):4–11 (in Russian). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-5-4-11>

17. Guryanova E.A., Kuzminykh A.F., Peredreeva A.K. [The effectiveness of rehabilitation in a day hospital for patients previously suffered from COVID pneumonia]. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny = Bulletin of Rehabilitation Medicine* 2022; 21(1):6–16 (in Russian). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-1-6-16>

18. Shchikota A., Pogonchenkova I., Turova E., Tagirova D., Cherepanov I. [Non-drug correction of post-COVID syndrome: potential of gas application]. *Meditsinskiy vestnik MVD* 2023; 126(5-126):49–54 (in Russian).

---

#### Информация об авторах:

**Владимир Алексеевич Белоглазов**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; e-mail: [biloglazov@mail.ru](mailto:biloglazov@mail.ru)

**Денис Владимирович Шадуро**, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3609-792X>; e-mail: [shadden@mail.ru](mailto:shadden@mail.ru)

**Игорь Анатольевич Яцков**, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; e-mail: [egermd@yandex.ru](mailto:egermd@yandex.ru)

**Наталья Александровна Шадчнева**, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9717-7782>; e-mail: [shadchneva@gmail.com](mailto:shadchneva@gmail.com)

#### Author information:

**Vladimir A. Beloglazov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; e-mail: [biloglazov@mail.ru](mailto:biloglazov@mail.ru)

**Denis V. Shaduro**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3609-792X>; e-mail: [shadden@mail.ru](mailto:shadden@mail.ru)

**Igor A. Yatskov**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; e-mail: [egermd@yandex.ru](mailto:egermd@yandex.ru)

**Natalia A. Shadchneva**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9717-7782>; e-mail: [shadchneva@gmail.com](mailto:shadchneva@gmail.com)

---

**Евгений Дмитриевич Кумельский**, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>; e-mail: [ekum.rk@yandex.ru](mailto:ekum.rk@yandex.ru)

**Evgeny D. Kumelsky**, Senior Lecturer, Department of Public Health, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>; e-mail: [ekum.rk@yandex.ru](mailto:ekum.rk@yandex.ru)

**Тимур Сулейманович Абибулаев**, студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4662-6355>; e-mail: [abibulaev\\_2013@mail.ru](mailto:abibulaev_2013@mail.ru)

**Timur S. Abibulaev**, Student, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4662-6355>; e-mail: [abibulaev\\_2013@mail.ru](mailto:abibulaev_2013@mail.ru)

---

*Поступила 22.05.2025  
Принята к печати 15.07.2025*

*Received May 22, 2025  
Accepted July 15, 2025*

УДК 618.36-06«COVID-19»:612.116.2]616.24-002:612.112.2(001.18)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-102-110

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6, ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРУЕМОГО ФАКТОРА 1 И ФЕРРИТИНА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19 И АНЕМИЕЙ

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

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

**РЕЗЮМЕ.** Существует доказательства неблагоприятного влияния COVID-19 на течение беременности. Однако причины формирующихся при этом плацентарной недостаточности и анемии недостаточно изучены. **Цель.** Оценить прогностическую значимость определения интерлейкина 6 (IL-6), гипоксией индуцируемого фактора 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных женщин с COVID-19 среднетяжелого течения и анемией. **Материалы и методы.** В исследование были включены 78 беременных женщин, которые наблюдались в динамике, в соответствии с контрольными точками исследования. Исходная контрольная точка – на сроке 12–14 недель пациентки перенесли COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония). Вторая контрольная точка – на сроке 19–20 недель женщины были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии: первая группа – женщины с COVID-19 и анемией легкой степени тяжести (n = 54), вторая группа – женщины с COVID-19 без анемии (n = 24). Третья контрольная точка – на сроке 30–32 недели пациентки первой группы были разделены на две подгруппы: подгруппу 1А составили женщины с признаками плацентарной недостаточности (n = 34), подгруппу 1Б – пациентки без признаков плацентарной недостаточности. Верификацию диагноза осуществляли путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики (по показаниям). Содержание IL-6 (пг/мл), HIF-1 $\alpha$  (нг/мл) и ферритина (мкг/л) определяли в образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и «BCM Diagnostics» (Австрия). Показатели красной крови (гемоглобин, общее количество эритроцитов) исследовались на гематологическом анализаторе Medonic M (Швейцария). **Результаты.** У женщин с COVID-19 и анемией наблюдались статистически значимо более высокие уровни IL-6 (p < 0,001), HIF-1 $\alpha$  (p < 0,001) и ферритина (p < 0,001) по сравнению с пациентками с COVID-19 без анемии. У 63% женщин исследуемой группы была диагностирована плацентарная недостаточность. Выявлена сопряженность плацентарной недостаточности с концентрацией HIF-1 $\alpha$  (r = 0,76; p < 0,05), IL-6 (r = 0,82; p < 0,05) и ферритина (r = 0,72; p < 0,05) у женщин с COVID-19 и анемией. Построена модель расчета прогностического индекса вероятности формирования плацентарной недостаточности (ПИПН): ПИПН = -12,84 + 2,486 × HIF-1 $\alpha$  - 0,921 × IL-6 + 0,380 × ферритин. Пороговое значение прогностического индекса составило 1,204. При значениях ПИПН  $\geq$  1,204 риск формирования плацентарной недостаточности был высоким, то есть абсолютные значения ПИПН были прямо пропорциональны риску формирования плацентарной недостаточности. При ПИПН < 1,204 риск формирования плацентарной недостаточности отсутствовал. **Заключение.** Повышенные концентрации IL-6, HIF-1 $\alpha$  и ферритина можно считать информативными предикторами диагноза плацентарная недостаточность у беременных женщин с COVID-19 среднетяжелого течения и анемией.

*Ключевые слова:* беременность, COVID-19, плацентарная недостаточность, анемия, интерлейкин 6, гипо-

### Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, 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.), Professor of FEB RAS, Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

### Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиевко Н.Н., Довжикова И.В. Прогностическая значимость интерлейкина 6, гипоксией индуцируемого фактора 1 и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 и анемией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.102–110. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-102-110

### For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N., Dovzhikova I.V. Prognostic significance of interleukin-6, hypoxia-inducible factor-1 and ferritin in the development of placental insufficiency in pregnant women with COVID-19 and anaemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):102–110 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-102-110

ксией индуцируемый фактор 1 $\alpha$ , ферритин.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN-6, HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 AND FERRITIN IN THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 AND ANAEMIA

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

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

**SUMMARY.** Evidence indicates that COVID-19 adversely affects the course of pregnancy; however, the mechanisms underlying the associated placental insufficiency and anaemia remain inadequately explored. **Aim.** To assess the prognostic value of serum interleukin-6 (IL-6), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and ferritin for the development of placental insufficiency in pregnant women with moderate COVID-19 and anaemia. **Materials and methods.** Seventy-eight pregnant women were followed prospectively at predefined control points. Baseline (12–14 weeks' gestation): all participants had experienced moderate COVID-19 (community-acquired pneumonia). Second control point (19–20 weeks): women were allocated to two groups according to the presence of anaemia: group 1 – COVID-19 with mild anaemia (n = 54); group 2 – COVID-19 without anaemia (n = 24). Third control point (30–32 weeks): group 1 was subdivided into subgroup 1A – placental insufficiency present (n = 34) and subgroup 1B – placental insufficiency absent (n = 20). COVID-19 was confirmed by SARS-CoV-2 RNA detection in oropharyngeal and nasopharyngeal swabs using polymerase chain reaction and, where indicated, by radiological criteria of viral lung injury. Serum IL-6 (pg/mL), HIF-1 $\alpha$  (ng/mL) and ferritin ( $\mu$ g/L) were measured by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay with Vector-Best (Russia) and BCM Diagnostics (Austria) kits. Red-blood indices (haemoglobin, erythrocyte count) were obtained on a Medonic M haematology analyser (Switzerland). **Results.** Women with COVID-19 and anaemia exhibited significantly higher IL-6 (p < 0.001), HIF-1 $\alpha$  (p < 0.001) and ferritin (p < 0.001) concentrations than those without anaemia. Placental insufficiency was diagnosed in 63 % of the affected group. Strong positive correlations were found between placental insufficiency and HIF-1 $\alpha$  (r = 0.76; p < 0.05), IL-6 (r = 0.82; p < 0.05) and ferritin (r = 0.72; p < 0.05). A prognostic index of placental insufficiency (PIPI) was derived:  $PIPI = -12.84 + 2.486 \times HIF-1\alpha - 0.921 \times IL-6 + 0.380 \times ferritin$ , where variables represent serum concentrations. The threshold value was 1.204:  $PIPI \geq 1.204$  indicated a high risk of placental insufficiency, whereas  $PIPI < 1.204$  indicated no risk. Absolute PIPI values were directly proportional to risk magnitude. **Conclusion.** Elevated serum IL-6, HIF-1 $\alpha$  and ferritin are informative predictors of placental insufficiency in pregnant women with moderate COVID-19 and anaemia.

*Key words:* pregnancy, COVID-19, placental insufficiency, anaemia, interleukin-6, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , ferritin.

К настоящему моменту опубликованы убедительные данные о том, что беременные с COVID-19 более склонны к развитию анемии [1] и плацентарной недостаточности [2, 3]. Патогенез последней сложен и до конца не изучен, при этом выявлено много факторов, влияющих на развитие данного осложнения, в том числе цитокины [4, 5], уровень железа и ферритина [6, 7].

Ключевое значение для сохранения беременности имеют такие процессы, как имплантация и плацентация, в большой степени зависящие от адекватного межклеточного взаимодействия [8, 9]. Клетки трофобласта производят целый ряд цитокинов, таких как интерлейкины (IL)-1, IL-6, фактор некроза опухолей альфа [8], которые обеспечивают нормальное течение гестации. Дисбаланс цитокинов, отмечаемый у женщин с инфекционной патологией (COVID-19), способен нарушать дифференцировку трофобласта, его инвазию и препятствовать ремоделированию сосудов [10], что может приводить к формированию плацентарных нарушений.

При анемии беременных плацентарная недостаточность обусловлена дефицитом железа в материнско-плодовом кровотоке, что влияет на транспорт кислорода и развитие гипоксии плода [11]. Уровень сы-

вороточного ферритина – общепринятый показатель адекватности запасов железа в организме – повышается при вирусных инфекциях вместе с концентрацией других белков острой фазы [12]. По данным зарубежных исследователей, такое повышение уровня ферритина, помимо того, что является следствием активации острого воспаления, само по себе может усиливать воспалительную реакцию, тем самым, играя патогенную роль при вирусных инфекциях [13].

В настоящее время установлена взаимосвязь между нарушением продукции ангиогенных факторов и развитием плацентарной недостаточности. Ангиогенные факторы участвуют в регуляции морфогенеза плаценты, плацентации и эмбриогенезе [14, 15]. Эффективность маточно-плацентарного ангиогенеза зависит от адекватной доставки кислорода и питательных веществ. В плаценте идентифицированы кислород-зависимые сигнальные пути, которые предполагают участие активных форм кислорода и гипоксией индуцируемого фактора транскрипции (HIF)-1 $\alpha$  в регуляции ангиогенеза [16]. Активация HIF-1 сопровождается транслокацией  $\alpha$ -субъединицы в ядро и ее димеризации с  $\beta$ -субъединицей, транскрипцией генов-мишеней, ответственных за продукцию белков-регуляторов ангиогенеза (сосудисто-эндотелиального фактора роста),

морфогенеза плаценты (фактора роста плаценты), эритропоэза (эритропоэтин) [17], обмена железа, контроля сосудистого тонуса, воспалительного ответа (цитокинов) [16, 18].

Наибольшая концентрация HIF-1 $\alpha$  выявлена на 7–10 неделях гестации, что объясняется необходимостью регуляции процессов инвазии трофобласта и маточно-плацентарного ангиогенеза. Показано, что подавление экспрессии HIF-1 $\alpha$  уменьшает способность клеток трофобласта к инвазии, что является маркером невынашивания беременности и плацентарных нарушений [19, 20].

В последние годы фиксируются работы, свидетельствующие о роли IL-6 и ферритина в формировании плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 [21]. Однако в доступной нам литературе не представлены модели, способные спрогнозировать формирование плацентарной недостаточности при COVID-19 и анемии. Графический анализ и применение специальных формул расчета оптимального значения величины порога отсечения широко известны, но редко используются в медицине, в частности в акушерстве. Перспективным, на наш взгляд, для оценки точности прогнозирования плацентарной недостаточности является применение метода, получившего название ROC (Receiver Operator Characteristic).

Цель исследования: оценить прогностическую значимость определения IL-6, HIF-1 $\alpha$  и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных женщин с COVID-19 среднетяжелого течения и анемией.

#### Материалы и методы исследования

Обследование беременных женщин проводили в женской консультации № 2, пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» в период с января 2021 г. по март 2023 г. Использовались данные медицинских документов наблюдения пациентки в амбулаторных условиях и в стационаре, в том числе результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Лабораторные исследования были выполнены в научных подразделениях ДНЦ ФПД. Женщины наблюдались в динамике, в соответствии с контрольными точками исследования.

Исходная точка (10–12 недель беременности) – обследование с целью выявления COVID-19 (рис. 1). На данном этапе на основании клинических, рентгенографических и лабораторных признаков устанавливался диагноз COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония). Наличие вируса SARS-CoV-2, подтвержденное молекулярно-генетическим методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) являлось критерием включения беременной женщины в исследование. Вторая контрольная точка (19–21 недель беременности) – выявление наличия или отсутствия анемии легкой степени тяжести. Основой для поста-

новки диагноза анемии явились результаты общего анализа крови (показатели красной крови). Третья контрольная точка (30–32 недели беременности) – появление или отсутствие признаков плацентарной недостаточности, выявляемых на основании данных ультразвуковой фетометрии, плацентометрии и доплерографии сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса. Таким образом, после последнего этапа женщины были распределены на 4 группы исследования: IA – 34 женщины на сроке 30–32 недели с COVID-19, анемией и признаками плацентарной недостаточности; IB – 20 женщин на сроке 30–32 недели с COVID-19, анемией, без признаков плацентарной недостаточности; IIA – 7 женщин на сроке 30–32 недели с COVID-19, без анемии, с признаками плацентарной недостаточности; IIB – 17 женщин на сроке 30–32 недели с COVID-19, без анемии и без признаков плацентарной недостаточности.

Женщины всех исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и сроку гестации. Критерии включения в исследование на первой контрольной точке: выявленная методом ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией в соскобах с носо-/рото-глотки РНК SARS-CoV-2; клинические симптомы респираторного заболевания; признаки вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (по показаниям); одноплодная спонтанная беременность; возраст женщин от 18 до 35 лет. Критерии исключения: гестационный срок менее 10 недель и более 12 недель на момент заболевания COVID-19, менее 19 и более 21 недели на момент выявления анемии, менее 30 и более 32 недель на момент развития плацентарной недостаточности, возраст женщин менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность; хронические соматические и гинекологические заболевания в стадии декомпенсации; инфекции, передающиеся половым путём; курение; отказ от участия в исследовании.

Материалом для лабораторного анализа служила венозная периферическая кровь, взятая утром натощак. Содержание IL-6 (пг/мл), HIF-1 $\alpha$  (нг/мл) и ферритина (мкг/л) определяли в образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», Россия: «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», тест-системы «ИФА-ферритин» и тест-системы «BCM Diagnostics» (Австрия) на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) строго соблюдая рекомендации производителей. Показатели красной крови (гемоглобин (Hb), общее количество эритроцитов) исследовались на гематологическом анализаторе Medonic M (Швейцария).

Все женщины, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие на обследование. В работе с пациентками были соблюдены этические принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 1964, 2013 гг.). Проведение данного исследования было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

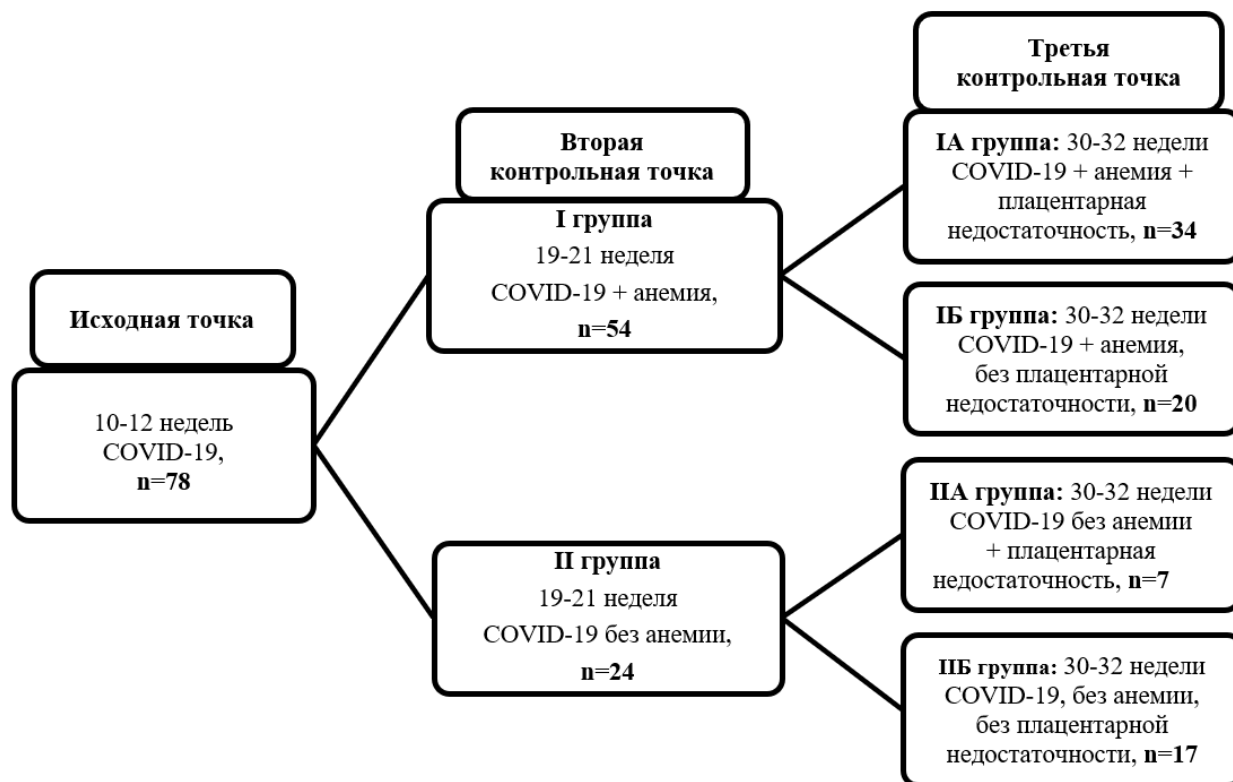


Рис. 1. Дизайн исследования.

Полученные данные обрабатывали с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки нормальности распределения количественных данных в сравниваемых группах применяли критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Количественные данные представлены как Me [Q1; Q3] (Me – медиана, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль),  $M \pm m$  (M – среднее значение, m – ошибка средней), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. Направление и силу связи признаков определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r): корреляционную связь с коэффициентом корреляции  $r < 0,25$  расценивали как слабую,  $r = 0,75-0,25$  – как умеренную и  $r = 1-0,75$  – как сильную [22]. Для оценки прогностической ценности изученных параметров и модели логистической регрессии в целом использовался ROC-анализ с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, area under curve) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ), а также определялись чувствительность и специфичность. За статистически значимые принимались различия и

корреляции при величине достигнутого уровня значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст в группе IA составил  $31,0 \pm 4,7$  лет, в группе IB –  $26,0 \pm 4,4$  лет, в группе IIA –  $25,1 \pm 3,6$  лет, в группе IIB –  $30,3 \pm 5,1$  лет. Средний срок беременности в момент инфицирования пациенток –  $11,1 \pm 0,70$  недель. Средний срок гестации в момент обнаружения анемии –  $20,2 \pm 0,80$  недель. Средний срок беременности в момент развития плацентарной недостаточности –  $31,2 \pm 0,65$  недель. У всех пациенток с COVID-19 отмечалось повышение температуры тела выше  $38,6^\circ\text{C}$ ; частота дыхательных движений  $> 22/\text{мин}$ ; одышка при физической нагрузке; изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;  $\text{SpO}_2 < 94\%$ .

Обследование пациенток во второй контрольной точке (19–21 неделя) выявило анемию легкой степени тяжести у 54 (70%) женщин. По результатам сравнения данных мы обнаружили статистически значимо более низкие значения концентрации Hb и общего количества эритроцитов у женщин I группы по сравнению со значениями этих показателей у беременных II группы (табл.). Далее, в зависимости от наличия или отсутствия у них диагноза анемии женщин разделили на две группы (рис. 1) и провели сравнение показателей HIF-1 $\alpha$ , IL-6 и ферритина (табл.).

Таблица

Показатели общего количества эритроцитов, концентраций Hb, HIF-1 $\alpha$ , IL-6 и ферритина в сыворотке крови беременных женщин исследуемых групп

Показатели	I группа (n = 54)	II группа (n = 24)
Hb, г/л	101 [92; 114]*	122,0 [116; 127]
Общее количество эритроцитов, 10 <sup>12</sup> /л	3,50 [3,10; 4,40]*	4,20 [4,10; 4,70]
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	6,60 [6,0; 6,90]*	4,0 [4,0; 4,40]
IL-6, пг/мл	32,0 [28,0; 8,81]*	2,22 [1,96; 2,35]
Ферритин, мкг/л	70,0 [60,0; 72,50]*	38,0 [38,0; 42,0]

Примечание: \* – p < 0,001 – уровень статистической значимости различий между I и II группами.

У женщин I группы регистрировались статистически значимо более высокие уровни HIF-1 $\alpha$  по сравнению со II группой. Аналогичная динамика наблюдалась для IL-6, концентрация данного цитокина достоверно превышала значения показателя во II группе. Результаты исследования концентрации ферритина также оказались статистически значимо выше в I группе по сравнению со II группой исследования.

Анализ течения беременности на третьей контрольной точке показал, что у 34 (63%) женщин I группы и 20 (37%) женщин II группы была диагностирована плацентарная недостаточность. Таким образом, группы I и II были разделены на подгруппы (А и Б) в зависимости от наличия или отсутствия признаков плацентарной недостаточности.

Было решено проверить, можно ли использовать исследуемые показатели (HIF-1 $\alpha$ , IL-6 и ферритин) в качестве основы для модели прогноза формирования плацентарной недостаточности. По результатам корреляционно-регрессионного анализа была выявлена сопряженность наличия плацентарной недостаточности с концентрациями HIF-1 $\alpha$  (r = 0,76; p < 0,05), IL-6 (r = 0,82; p < 0,05) и ферритина (r = 0,72; p < 0,05) у женщин IA группы, а также у беременных группы IIА – с HIF-1 $\alpha$  (r = 0,53; p < 0,05), с IL-6 (r = 0,58; p < 0,05) и с фер-

ритином (r = 0,47; p < 0,05).

Учитывая установленную статистически значимую корреляционную связь плацентарной недостаточности с концентрацией HIF-1 $\alpha$ , IL-6 и ферритина в сыворотке крови у беременных с COVID-19 и анемией была построена модель логистической регрессии расчета прогностического индекса вероятности формирования плацентарной недостаточности (ПИПН): ПИПН = -12,84 + 2,486 × HIF-1 $\alpha$  - 0,921 × IL-6 + 0,380 × Ферритин, где ПИПН – прогностический индекс формирования плацентарной недостаточности; HIF-1 $\alpha$  – содержание HIF-1 $\alpha$  в сыворотке крови; IL-6 – содержание IL-6 в сыворотке крови; Ферритин – содержание ферритина в сыворотке крови. Пороговое значение прогностического индекса составило 1,204. При значениях ПИПН  $\geq$  1,204 риск формирования плацентарной недостаточности был высокий, то есть абсолютные значения ПИПН были прямо пропорциональны риску формирования плацентарной недостаточности. При ПИПН < 1,204 риск формирования плацентарной недостаточности отсутствовал.

Качество полученной модели оценивалось методом ROC-анализа с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой (рис. 2).

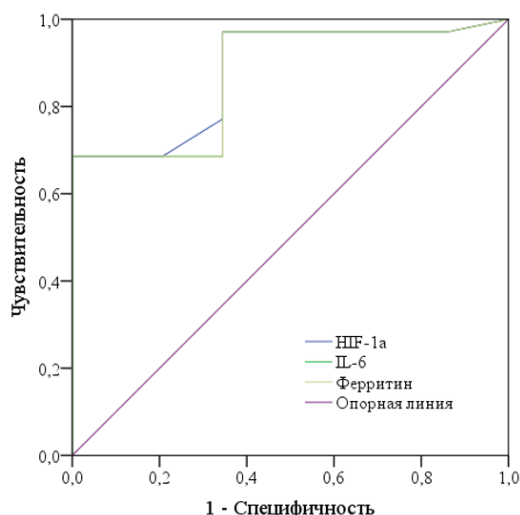


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 и анемией.

Сравнение диагностических признаков проводилось на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Критерием порога отсечения было требование максимальной чувствительности и специфичности модели. Данный метод имеет достаточно высокую дискриминантную способность, о чем свидетельствует область под ROC-кривой (AUC) равная для HIF-1 $\alpha$  – 0,881: из 100 обследуемых у 88 может быть верно диагностирован риск возникновения плацентарной недостаточности; для IL-6 – 0,875: из 100 обследуемых у 87 может быть верно диагностирован риск возникновения плацентарной недостаточности, для ферритина – 0,875 из 100 обследуемых также у 87 может быть верно диагностирован риск возникновения плацентарной недостаточности. При расчете порога отсечения (cut-off) пороговые значения для HIF-1 $\alpha$  составили 4,70 нг/мл (чувствительность – 77,1%, специфичность – 65,3%), для IL-6 – 27,0 пг/мл (чувствительность – 68,6%, специфичность – 79,3%), для ферритина – 59,0 мкг/л (чувствительность – 68,6%, специфичность – 82,8%).

Определение тесноты связи между исследуемыми параметрами и развитием плацентарной недостаточности при среднетяжелом течении COVID-19 и анемии у беременных женщин, построение модели логистической регрессии и проверка ее методом ROC-анализа

позволяет нам говорить о прогностической ценности этих показателей.

### Выводы

Таким образом, у беременных женщин с установленным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения и анемией наблюдались статистически значимые повышения концентрации IL-6, HIF-1 $\alpha$  и ферритина в периферической крови по сравнению с женщинами с COVID-19 без анемии. Повышенные уровни IL-6, HIF-1 $\alpha$  и ферритина можно считать информативными предикторами диагноза плацентарная недостаточность у пациенток с COVID-19 среднетяжелого течения и анемией.

### 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. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Атуева Л.М., Насри О., Синчихина Е.С. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных // Гинекология. 2021. Т.23, №6. С.592–596. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201340>
2. Бантьева М.Н., Манюшкина Е.М. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение беременности и родов, а также их исходы для матери и новорожденного (систематический обзор) // Социальные аспекты здоровья населения. 2023. Т.69, №6. С.2. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-6-2>
3. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Калинин О.Б., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Майорова М.О., Яковлева М.А. Взаимосвязь новой коронавирусной инфекции с формированием задержки роста плода // Акушерство и гинекология. 2023. № 2. С.53–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.260>
4. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь // Медицинская иммунология. 2014. Т.16, №6. С.539–550. EDN: TCEIAL.
5. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Особенности синтеза цитокинов и плацентарная дисфункция у беременных с острым панкреатитом // Медицинская иммунология. 2019. Т.21, №2. С.239–250. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-239-250>
6. Babu P.A., Garg A.K., Patnaik S.K. Latent iron deficiency in neonates with and without risk factors for poor in-utero iron status // Indian Pediatr. 2024. Vol.61, №11. P.1034–1038.
7. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Михельсон А.А., Боташева Т.Л., Каушанская Л.В. Нарушение баланса свободных металлов и металлсодержащих белков в околоплодных водах при плацентарной недостаточности // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т.66, №5. С.266–270. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-266-270>
8. Айламазян Э. К., Степанова О. И., Сельков С. А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник РАМН. 2013. Т.68, №11. С.12–21. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
9. Боташева Т.Л., Радзинский В.Е., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Саргсян О.Д. Пол плода в экспрессии ангиогенных факторов и поддержании цитокинового баланса в материнском организме при физиологической беременности и плацентарной недостаточности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т.14, №2. С.325–329. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14079>
10. Haider S., Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium // Placenta. 2009. Т.30, №2. С.111–123. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.10.012>

11. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // Лечащий врач. 2011. №3. С.50. EDN: SGRFCB.
12. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G., Torti F.M., Torti S.V. Serum ferritin: past, present and future // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010. Vol. 1800, №8. P.760–769. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>
13. Ruscitti P., Berardicurti O., Barile A., Cipriani P., Shoenfeld Y., Iagnocco A., Giacomelli R. Severe COVID-19 and related hyperferritinaemia: more than an innocent bystander? // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol.79, №11. P.1515–1516. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217618>
14. Игнатко И.В. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных высокого перинатального риска // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т.6, №5. С.11–18. EDN: ICJRKD.
15. Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009. Т.8, №4. С.5–11. EDN: KZNEZR.
16. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // *Российский медико-биологических вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014. Т.22, №2. С.133–143. EDN: SIVUYD.
17. Caniggia I., Winter J. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies – a review // *Placenta*. 2002. Vol.23, Suppl A. P.S47–S57. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0815>
18. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 299 с. ISBN: 2970419869.
19. Большакова М.В., Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., Пастушенков В.Л., Габаева М.М. Современные представления о патогенезе гипоксии плода и роли в нем гипоксия индуцируемого фактора (HIF) // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2019. №1. С.19–24. EDN: XXWWHI.
20. Kenchegowda D., Natale B., Lemus M.A., Natale D.R., Fisher S.A. Inactivation of maternal Hif-1 $\alpha$  at mid-pregnancy causes placental defects and deficits in oxygen delivery to the fetal organs under hypoxic stress // *Dev. Biol.* 2017. Vol.422, №2. P.171–185. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.12.013>
21. Trilla C., Mora J., Crovetto F., Crispi F., Gratacos E., Llorca E. First-trimester SARS-CoV-2 infection: clinical presentation, inflammatory markers, and obstetric outcomes // *Fetal Diagn. Ther.* 2022. Vol. 49, №3. P.67–76. <https://doi.org/10.1159/000523974>
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с.

## REFERENCES

1. Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V., Atuyeva L.M., Nasri O., Sinchikhina Ye.S. [Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women]. *Gynecology* 2021; 23(6):592–596 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201340>
2. Bant'yeva M.N., Manoshkina Ye.M. [The impact of the new coronavirus infection on pregnancy and delivery, as well as its outcomes for the mother and newborn (systematic review)]. *Sotsial'n-yye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health* 2023; 69(6):2 (in Russian). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-6-2>
3. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Kalinkina O.B., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mayorova M.O., Yakovleva M.A. [Association between new coronavirus infection and fetal growth restriction]. *Obstetrics and Gynecology* 2023; 2:53–62 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.260>
4. Gaziyyeva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. [Role of cytokine production disorders in genesis of placental insufficiency and early reproductive losses]. *Medical Immunology (Russia)* 2014; 16(6):539–550 (in Russian).
5. Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. [Features of the synthesis of cytokines and placental dysfunction in pregnant women with acute pancreatitis]. *Medical Immunology (Russia)* 2019; 21(2):239–250 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-239-250>
6. Babu P.A., Garg A.K., Patnaik S.K. Latent iron deficiency in neonates with and without risk factors for poor in-utero iron status. *Indian Pediatr.* 2024; 61(11): 1034–1038.
7. Pogorelova T.N., Gun'ko V.O., Nikashina A.A., Mikhel'son A.A., Botasheva T.L., Kaushanskaya L.V. [Violation of the balance of free metals and metal-containing proteins in amniotic fluid in placental insufficiency]. *Clinical Laboratory Diagnostics* 2021; 66(5):266–270 (in Russian). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-266-270>
8. Aylamazyan E. K., Stepanova O. I., Sel'kov S. A., Sokolov D.I. [Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2013; 11:12–21 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
9. Botasheva T.L., Radzinskiy V.E., Khloponina A.V., Vasil'yeva V.V., Zavodnov O.P., Zheleznyakova Ye.V., Sargsyan O.D. [Role of fetus sex in expression of angiogenic factors and supporting of cytokine balance in maternal organism in physiological pregnancy and in placental insufficiency]. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2019; 14(2):325–339

(in Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14079>

10. Haider S., Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium // *Placenta*. 2009. Т. 30, №2. С.111–123. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.10.012>

11. Kuz'min V.N. [Fetoplacental insufficiency: a problem of modern obstetrics]. *Lechaschi Vrach = The Attending Physician* 2011; 3:50 (in Russian).

12. Wang W., Knovich M.A., Coffman L.G., Torti F.M., Torti S.V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1800(8):760–769. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>

13. Ruscitti P., Berardicurti O., Barile A., Cipriani P., Shoenfeld Y., Iagnocco A., Giacomelli R. Severe COVID-19 and related hyperferritinaemia: more than an innocent bystander? *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(11):1515–1516. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217618>

14. Ignatko I.V. [Prevention of placental insufficiency in pregnant women at a high perinatal risk]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2007; 6(5):11–18 (in Russian).

15. Strizhakov A.N., Kushlinskiy N.E., Timokhina Ye.V., Tarabrina T.V. [The role of angiogenic growth factors in predicting placental insufficiency]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2009; 8(4):5–11 (in Russian).

16. Levchenkova O.S., Novikov V.E. [Inducers of the regulatory factor to hypoxia adaptation]. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2014; 22(2):135–145 (in Russian).

17. Caniggia I., Winter J. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies – a review. *Placenta* 2002; 23(Suppl A):S47–S57. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0815>

18. Pavlov A.D., Morshchakova Ye.F., Rumyantsev A.G. [Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects]. Moscow; GEOTAR-Media, 2011 (in Russian).

19. Bol'shakova M.V., Bezhenar' V.F., Pavlova N.G., Pastushenkov V.L., Gabayeva M.M. [Modern ideas about the pathogenesis of fetal hypoxia and the role of hypoxia-inducible factor (HIF) in it]. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga = Obstetrics and Gynaecology of St. Petersburg* 2019; 1:19–24 (in Russian).

20. Kenchegowda D., Natale B., Lemus M.A., Natale D.R., Fisher S.A. Inactivation of maternal Hif-1 $\alpha$  at mid-pregnancy causes placental defects and deficits in oxygen delivery to the fetal organs under hypoxic stress. *Dev. Biol.* 2017; 422(2):171–185. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.12.013>

21. Trilla C., Mora J., Crovetto F., Crispi F., Gratacos E., Llorba E. First-trimester SARS-CoV-2 infection: clinical presentation, inflammatory markers, and obstetric outcomes. *Fetal Diagn. Ther.* 2022; 49(3):67–76. <https://doi.org/10.1159/000523974>

22. Rebrova O.Yu. [Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA application package]. Moscow: MediaSfera, 2003 (in Russian).

---

#### Информация об авторах:

**Наталья Александровна Ишутина**, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, 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](mailto: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](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

**Николай Николаевич Дорофиев**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [dorofienko-nn@mail.ru](mailto:dorofienko-nn@mail.ru)

#### Author information:

**Natalia A. Ishutina**, PhD, DSc. (Biol.), Professor DVO RAS, 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](mailto:ishutina-na@mail.ru)

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, DSc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [irinaandrievskaja@rambler.ru](mailto:irinaandrievskaja@rambler.ru)

**Nikolay N. Dorofienko**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [dorofienkonn@mail.ru](mailto:dorofienkonn@mail.ru)

**Инна Викторовна Довжикова**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, 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

---

*Поступила 05.06.2025  
Принята к печати 07.07.2025*

*Received June 05, 2025  
Accepted July 07, 2025*

---

УДК 618.3-06(616.248-036.12+578.825.12):616.12(616-053.31:616.831-005.4)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-111-117

**СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ**

Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Т.Е.Тальченкова

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести, обусловленное реактивацией вирусной инфекции у женщин в период беременности, часто сопровождается развитием у их потомства церебральной и кардиальной патологии. Учитывая негативное влияние перинатального поражения головного мозга на электрическую стабильность миокарда, возрастает значимость изучения функционального состояния сердца при церебральной ишемии различной степени тяжести у новорожденных, матери которых перенесли обострение бронхиальной астмы на фоне острой фазы хронической цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции во втором триместре гестации. **Цель.** Оценить состояние сердечно-сосудистой системы при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированной с реактивацией хронической ЦМВ инфекции в период беременности. **Материалы и методы.** Оценивали состояние по шкале Апгар, параметры электрокардиографического исследования у 41 новорожденного от матерей с неосложненным течением беременности (контрольная группа) и у 61 новорожденного с церебральной ишемией и антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, обусловленным реактивацией хронической ЦМВ инфекции у их матерей во втором триместре гестации (основная группа). В первую подгруппу основной группы входили 36 пациентов с церебральной ишемией I степени, а во вторую подгруппу – 25 – с церебральной ишемией II степени. **Результаты.** У новорожденных первой подгруппы в отличие от контрольной группы отмечалась более низкая оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1 ( $p < 0,001$ ) и 5 минутах ( $p < 0,001$ ), а также масса тела ( $p < 0,01$ ) при рождении. В этой подгруппе при рождении регистрировалось большее число детей с бледностью кожи ( $\chi^2 = 6,95$ ;  $p < 0,01$ ), цианозом носогубного треугольника ( $\chi^2 = 6,77$ ;  $p < 0,01$ ), акроцианозом ( $\chi^2 = 5,12$ ;  $p < 0,05$ ), приглушенностью тонов сердца ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p < 0,05$ ), систолическим шумом ( $\chi^2 = 5,48$ ;  $p < 0,05$ ), с развитием тахикардии ( $\chi^2 = 7,6$ ;  $p < 0,01$ ), неполной блокады правой ножки пучка Гиса ( $\chi^2 = 9,5$ ;  $p < 0,01$ ), умеренных ( $\chi^2 = 13,3$ ;  $p < 0,001$ ) и выраженных обменных нарушений в миокарде ( $\chi^2 = 5,99$ ;  $p < 0,05$ ). Во второй подгруппе в сравнении с контрольной группой и первой подгруппой регистрировались более низкие показатели по шкале Апгар на 1 ( $p < 0,001$ ) и 5 минутах ( $p < 0,001$ ) после рождения, а также массы тела ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно). У новорожденных второй подгруппы в сравнении с первой подгруппой чаще отмечалась бледность кожи ( $\chi^2 = 4,31$ ;  $p < 0,05$ ), одышка ( $\chi^2 = 4,21$ ;  $p < 0,05$ ), приглушенность тонов сердца ( $\chi^2 = 5,07$ ;  $p < 0,05$ ), увеличение размеров печени ( $\chi^2 = 5,5$ ;  $p < 0,05$ ), брадикардия ( $\chi^2 = 4,21$ ;  $p < 0,05$ ), синусовая аритмия ( $\chi^2 = 4,6$ ;  $p < 0,05$ ), выраженные обменные нарушения в миокарде ( $\chi^2 = 5,07$ ;  $p < 0,05$ ) и повышение нагрузки на правое предсердие ( $\chi^2 = 10,9$ ;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** У новорожденных от матерей, перенесших во втором триместре гестации обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированное с реактивацией хронической ЦМВ инфекции, формирование це-

**Контактная информация**

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов 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: dncfpd@dncfpd.ru

**Correspondence should be addressed to**

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

**Для цитирования:**

Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Гассан Д.А., Котова О.О., Тальченкова Т.Е. Состояние сердечно-сосудистой системы при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.111–117. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-111-117

**For citation:**

Nakhmchen L.G., Gorikov I.N., Gassan D.A., Kotova O.O., Talchenkova T.E. Cardiovascular status in newborns with cerebral ischaemia born to mothers who experienced a mild asthma exacerbation associated with cytomegalovirus reactivation during pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):111–117 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-111-117

ребральной ишемии II степени характеризуется более частым, чем при церебральной ишемии I степени, развитием клинических и электрокардиографических нарушений. Они могут указывать на негативное влияние антенатальной гипоксии на периферическое кровообращение, способствующее дезадаптации сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде.

*Ключевые слова:* сердце, электрокардиография, церебральная ишемия, новорожденный, обострение бронхиальной астмы легкой степени, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

## CARDIOVASCULAR STATUS IN NEWBORNS WITH CEREBRAL ISCHAEMIA BORN TO MOTHERS WHO EXPERIENCED A MILD ASTHMA EXACERBATION ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS REACTIVATION DURING PREGNANCY

L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, T.E.Talchenkova

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

**SUMMARY. Introduction.** An exacerbation of mild asthma caused by reactivation of chronic cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy is frequently accompanied by cerebral and cardiac pathology in the offspring. Because perinatal brain injury adversely affects myocardial electrical stability, it is important to assess cardiac function in newborns with different severities of cerebral ischaemia whose mothers underwent a mild asthma exacerbation in the acute phase of chronic CMV infection during the second trimester. **Aim.** To evaluate the cardiovascular system in newborns with cerebral ischaemia born to mothers who experienced a mild asthma exacerbation associated with chronic CMV reactivation during pregnancy. **Materials and methods.** Apgar scores and electrocardiographic parameters were analysed in 41 newborns of mothers with uncomplicated pregnancies (control group) and in 61 newborns with cerebral ischaemia and an antenatal history complicated by a mild asthma exacerbation triggered by CMV reactivation in the mother during the second trimester (main group). The main group was divided into a first subgroup of 36 infants with grade I cerebral ischaemia and a second subgroup of 25 infants with grade II cerebral ischaemia. **Results.** Compared with controls, infants in the first subgroup had lower Apgar scores at 1 min and 5 min (both  $p < 0.001$ ) and lower birth weight ( $p < 0.01$ ). They more often presented with skin pallor ( $\chi^2 = 6.95$ ;  $p < 0.01$ ), perioral cyanosis ( $\chi^2 = 6.77$ ;  $p < 0.01$ ), acrocyanosis ( $\chi^2 = 5.12$ ;  $p < 0.05$ ), muffled heart sounds ( $\chi^2 = 4.04$ ;  $p < 0.05$ ), systolic murmur ( $\chi^2 = 5.48$ ;  $p < 0.05$ ), tachycardia ( $\chi^2 = 7.60$ ;  $p < 0.01$ ), incomplete right bundle-branch block ( $\chi^2 = 9.50$ ;  $p < 0.01$ ), moderate ( $\chi^2 = 13.3$ ;  $p < 0.001$ ) and marked metabolic disturbances in the myocardium ( $\chi^2 = 5.99$ ;  $p < 0.05$ ). Compared with both the control group and the first subgroup, infants in the second subgroup had even lower Apgar scores at 1 min and 5 min (both  $p < 0.001$ ) and lower birth weight ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively). Relative to the first subgroup, they more frequently exhibited skin pallor ( $\chi^2 = 4.31$ ;  $p < 0.05$ ), dyspnoea ( $\chi^2 = 4.21$ ;  $p < 0.05$ ), muffled heart sounds ( $\chi^2 = 5.07$ ;  $p < 0.05$ ), hepatomegaly ( $\chi^2 = 5.50$ ;  $p < 0.05$ ), bradycardia ( $\chi^2 = 4.21$ ;  $p < 0.05$ ), sinus arrhythmia ( $\chi^2 = 4.60$ ;  $p < 0.05$ ), marked metabolic myocardial disturbances ( $\chi^2 = 5.07$ ;  $p < 0.05$ ) and increased right-atrial load ( $\chi^2 = 10.9$ ;  $p < 0.001$ ). **Conclusion.** In newborns whose mothers experienced a mild asthma exacerbation associated with chronic CMV reactivation during the second trimester, grade II cerebral ischaemia is accompanied by more frequent clinical and electrocardiographic abnormalities than grade I. These findings suggest that antenatal hypoxia adversely affects peripheral circulation, contributing to cardiovascular maladaptation in the early neonatal period.

*Key words:* heart, electrocardiography, cerebral ischaemia, newborn, asthma, cytomegalovirus infection, pregnancy.

В патогенезе поражения фетальных центральной нервной и сердечно-сосудистой систем при обострении бронхиальной астмы у беременных важная роль отводится внутриутробной гипоксии [1-3]. Перинатальное нарушение функций головного мозга у новорожденных часто сочетается с метаболическими расстройствами в миокарде [4, 5], которые могут быть обусловлены спазмом и дилатацией просвета сосудов микроциркуляторного русла, резко выраженным периваскулярным отеком, полнокровием и стазами в капиллярном русле, отечно-дистрофическими изменениями цитоплазмы эндотелиоцитов и их десквамацией [6, 7], а также апоптозом кардиомиоцитов [8]. Несмотря на существование четко выраженных церебрально-кардиальных взаимоотношений, до настоящего времени не показана зависимость между степенью тяжести пери-

натального поражения головного мозга и состоянием сердечной деятельности у новорожденных с антенатальным анамнезом, отягощенным обострением у матерей бронхиальной астмы во втором триместре беременности, ассоциируемым с реактивацией цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

Цель работы – оценить состояние сердечно-сосудистой системы при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, обусловленным реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности.

### Материалы и методы исследования

В перинатальном центре ГАУЗ АО «АОКБ» (г. Благовещенск) за период с 2010 по 2018 годы проводилось

обследование 102 новорожденных. Первая (контрольная) группа – 41 новорожденный от матерей с доношенной одноплодной спонтанной неосложненной беременностью. В основную группу были включены 61 доношенный новорожденный от матерей, перенесших обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести на фоне реактивации хронической ЦМВ инфекции во втором триместре. В данной группе были выделены две подгруппы. Первая подгруппа представлена 36 новорожденными с церебральной ишемией I степени, вторая подгруппа – 25 новорожденными с церебральной ишемией II степени. Подгруппы были сопоставимы по полу, гестационному возрасту, возрасту на момент исследования и частоте развития экстрагенитальной и акушерской патологии у их матерей в период гестации.

Критерии исключения из исследования: новорожденные от матерей с многоплодной спонтанной беременностью, с сахарным диабетом, аутоиммунной патологией; новорожденные с врожденными пороками развития центральной нервной системы и сердца, наследственными и хромосомными заболеваниями; недоношенные новорожденные; первичная ЦМВ и другие инфекции, передаваемые половым путем во время беременности; отсутствие согласия у матерей на проведение исследований их новорожденных.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и ее последующими изменениями. Работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», протокол №151 от 20.06.2024 г. Во всех случаях у женщин было получено согласие для проведения клинико-функционального исследования у их новорожденных.

Клиническое обследование новорожденного включало оценку состояния здоровья по шкале Апгар на 1 и 5 минутах (баллы), измерение массы тела (г), объективный осмотр с определением маркеров нарушения периферического кровотока и сердечной деятельности. Инструментальное обследование: электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в 12 отведениях на 3 день жизни с помощью электрокардиографа «Nihon Kohder Corporation – ECG-1150» (Япония). По результатам ЭКГ оценивались сердечный ритм (нормо-, тахи- и брадикардия, аритмия, экстрасистолия), состояние функции проводимости (атриовентрикулярная проводимость, наличие блокады ножек и ветвей пучка Гиса); нагрузка на предсердия (продолжительность, амплитуда и форма зубца р во втором отведении, соотношение амплитуды зубцов р в стандартных отведениях) и желудочки сердца (амплитуда и соотношение зубцов R в грудных отведениях, глубина зубцов S в грудных отведениях, локализация переходной зоны); трофика миокарда (по соотноше-

нию амплитуды зубцов T и R, форме зубца T и его ориентации по отношению к изоэлектрической линии, расположению сегмента ST относительно изоэлектрической линии, наличие зубца U, а также электролитных расстройств в миокарде по типу гипокалиемии).

Верификация обострения хронической ЦМВ инфекции у беременных и инфицирования новорожденных проводилась посредством определения в периферической крови у женщин и в пуповинной крови у их потомства ДНК инфекта с помощью реагентов ЦМВ-ГЕН для выделения ДНК ЦМВ человека в биологическом материале с помощью полимеразной цепной реакции на аппарате ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва). Выявлялись антитела класса М к ЦМВ и класса G к ЦМВ, а также индекс avidности антител класса G к ЦМВ посредством иммуноферментного анализа (наборы фирмы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) на планшетном фотометре «Stat-Fax-2100» (США). Исследования проводились с соблюдением требований фирм производителей и с учетом инструкций к наборам реагентов.

Диагноз бронхиальной астмы у беременных женщин устанавливался в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINFA), действующих в период обследования новорожденных.

При статистической обработке данных использовали пакет программ Statistica (версия 10.0, США). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение всех рассматриваемых параметров было нормальным, для сравнения независимых переменных использовали параметрический критерий t-Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ), категориальные данные – в виде частот и процентов. Оценка альтернативного распределения осуществлялась с помощью критерия Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

У новорожденных контрольной группы, не имеющих в пуповинной крови маркеров внутриутробной ЦМВ инфекции, масса тела составляла  $3480,2 \pm 30,12$  г, состояние их здоровья по шкале Апгар на 1 минуте оценивалось  $8,7 \pm 0,13$  балла, а на 5 минуте –  $9,2 \pm 0,12$  баллов. При их клиническом осмотре у 14,6% обследованных детей выявлялась бледность кожи, у 17,1% – цианоз носогубного треугольника, у 9,7% – акроцианоз, у 7,3% – одышка, у 9,7% – приглушенность тонов сердца, у 7,3% – систолический шум, у 2,4% – пастозность стоп и у 4,8% – увеличение размеров печени. При электрокардиографическом анализе у 7,3% детей отмечалась тахикардия (ЧСС > 170 в 1 минуту), у 4,8% – брадикардия (ЧСС < 110 в 1 минуту), у 2,4% – замед-

ление атриовентрикулярной проводимости, у 2,4% – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, у 9,7% – умеренные и у 4,8% – выраженные нарушения обменных процессов в миокарде, у 2,4% – электролитные нарушения по типу гипокалиемии, у 4,8% – повышение нагрузки на правое предсердие и у 7,3% – повышение нагрузки на правый желудочек. Вышеуказанные клинико-функциональные изменения отражали слабо выраженную нагрузку на сердечно-сосудистую систему у детей раннего неонатального возраста данной группы [4].

В первой подгруппе основной группы отмечались отрицательные результаты клинико-лабораторного скрининга врожденной ЦМВ инфекции. Новорожденные первой подгруппы в сопоставлении с контрольной группой имели более низкий вес ( $3350,2 \pm 34,52$  г,  $p < 0,01$ ) и показатели оценки по шкале Апгар на 1 ( $7,8 \pm 0,12$  баллов,  $p < 0,001$ ) и на 5 минутах ( $8,3 \pm 0,12$  баллов,  $p < 0,001$ ). При осмотре у 41,7% детей наблюдалась бледность кожи ( $\chi^2 = 5,76$ ;  $p < 0,05$ ), у 47,2% – цианоз носогубного треугольника ( $\chi^2 = 6,77$ ;  $p < 0,01$ ), у 33,3% – акроцианоз ( $\chi^2 = 5,12$ ;  $p < 0,05$ ), у 16,7% – одышка ( $\chi^2 = 0,84$ ;  $p > 0,05$ ), у 27,8% – приглушенность сердечных тонов ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p < 0,05$ ), у 30,6% – систолический шум ( $\chi^2 = 5,48$ ;  $p < 0,05$ ), у 11,1% – пастозность ( $\chi^2 = 1,16$ ;  $p > 0,05$ ) и у 8,3% – увеличение печени ( $\chi^2 = 0,02$ ;  $p > 0,05$ ). По данным электрокардиографического исследования установлено, что у пациентов данной подгруппы чаще регистрировались тахикардия (табл.), неполная блокада правой ножки пучка Гиса, умеренные и выраженные нарушения обменных процессов в миокарде; зарегистрирован случай синусовой аритмии, 2 случая депрессии сегмента ST – в отведениях V2–V6, которые не диагностировались у детей контрольной группы. Частота встречаемости остальных показателей (брадикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости, повышение нагрузки на правые отделы сердца, электролитные нарушения по типу гипокалиемии) в сравниваемых группах статистически достоверно не отличалась, но можно отметить лишь тенденцию её увеличения у детей первой подгруппы основной группы.

Полученные значения клинических и электрокардиографических показателей у новорожденных на 3 день жизни иллюстрировали повышение нагрузки на их сердечно-сосудистую систему [9] при церебральной ишемии I степени, развившейся на фоне обострения бронхиальной астмы, ассоциированной с хронической ЦМВ инфекцией у их матерей во втором триместре гестации.

У детей второй подгруппы в пуповинной крови не выявлялись маркеры антенатальной ЦМВ инфекции. Средняя масса новорожденных составляла  $3076,2 \pm 62,41$  г, что было существенно ниже по сравнению с контрольной ( $p < 0,01$ ) и первой подгруппой основной группы ( $p < 0,001$ ); регистрировалась более низкая

оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1 минуте ( $6,7 \pm 0,23$  баллов) и на 5 минуте ( $7,3 \pm 0,18$  баллов), в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и первой подгруппой ( $p < 0,001$ ). У детей второй подгруппы в сопоставлении с таковыми в контроле чаще отмечалась бледность кожи ( $72,0\%$ ,  $\chi^2 = 19,7$ ;  $p < 0,001$ ); пероральный цианоз ( $56,0\%$ ,  $\chi^2 = 11,0$ ;  $p < 0,001$ ); акроцианоз ( $36\%$ ,  $\chi^2 = 5,2$ ;  $p < 0,05$ ), приглушенность тонов ( $60,0\%$ ,  $\chi^2 = 16,8$ ;  $p < 0,001$ ), систолический шум в сердце ( $36,0\%$ ,  $\chi^2 = 6,76$ ;  $p < 0,01$ ) и увеличение печени ( $36,0\%$ ,  $\chi^2 = 8,7$ ;  $p < 0,01$ ). При этом не были выявлены (табл.) значимые различия в частоте развития тахикардии, замедлении атриовентрикулярной проводимости, умеренных обменных нарушениях в миокарде и электролитных расстройств в миокарде по типу гипогликемии. В тоже время, значительно чаще выявлялась брадикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, выраженные нарушения обменных процессов в миокарде и повышенная нагрузка на правые предсердие и желудочек. Таким образом, наиболее характерными признаками изменения сердечной деятельности в анализируемой подгруппе были нарушения ритма сердца (значительно возрос удельный вес детей с диагностированной брадикардией) и нарушение проводимости (неполная блокада правой ножки пучка Гиса).

У детей второй подгруппы в сопоставлении с первой подгруппой регистрировалось более частое развитие бледности кожных покровов ( $\chi^2 = 4,31$ ;  $p < 0,05$ ), одышки ( $\chi^2 = 4,21$ ;  $p < 0,05$ ), приглушенности тонов сердца ( $\chi^2 = 5,07$ ;  $p < 0,05$ ) и увеличения размеров печени ( $\chi^2 = 5,5$ ;  $p < 0,05$ ), а также чаще регистрировались брадикардия, синусовая аритмия, повышенная нагрузка на правое предсердие, реже диагностировались умеренные, но значительно чаще – выраженные нарушения обменных процессов в миокарде. В целом, реакция сердечной деятельности у детей данной подгруппы характеризовалась нарушениями ритма сердца (брадикардия, синусовая аритмия), повышением нагрузки на правое предсердие и выраженными нарушениями обменных процессов в миокарде.

В патогенезе вышеуказанных изменений сердечной деятельности важную роль может играть инициированный внутриутробной гипоксией отёк, альтеративные изменения кардиомиоцитов, набухание, слущивание и апоптотические процессы в эндотелии кровеносных сосудов сердца [6-8]. Кроме того, при церебральной ишемии II степени по сравнению с церебральной ишемией I степени у новорожденных, матери которых перенесли во втором триместре гестации реактивацию хронической ЦМВ инфекции, формируются более выраженные нарушения липидного обмена [9], гипоксия и выраженные нарушения в миокарде, часто приводящие к развитию церебрально-кардиального синдрома [4] и снижению постнатальной адаптации [10, 11].

Таблица

**Частота встречаемости (в %) показателей сердечной деятельности у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции в период беременности**

Показатели	Контрольная группа n = 41	Основная группа 1 подгруппа n = 36	Основная группа 2 подгруппа n = 25
Сердечный ритм			
Тахикардия	7,3	36,1 $\chi^2_{\kappa} = 7,60; p_{\kappa} < 0,01$	20,0 $\chi^2_{\kappa} = 2,37; p_{\kappa} > 0,05$ $\chi^2_1 = 1,15; p_1 > 0,05$
Брадикардия	4,8	16,7 $\chi^2_{\kappa} = 1,74; p_{\kappa} > 0,05$	44,0 $\chi^2_{\kappa} = 12,7; p_{\kappa} < 0,001$ $\chi^2_1 = 4,21; p_1 < 0,05$
Синусовая аритмия	-	2,8	24,0 $\chi^2_1 = 4,6; p_1 < 0,05$
Функция проводимости			
Замедление атриовентрикулярной проводимости	2,4	8,3 $\chi^2_{\kappa} = 0,42; p_{\kappa} > 0,05$	12,0 $\chi^2_{\kappa} = 1,09; p_{\kappa} > 0,05$ $\chi^2_1 = 0,001; p_1 > 0,05$
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	2,4	30,6 $\chi^2_{\kappa} = 9,48; p_{\kappa} < 0,01$	16,0 $\chi^2_{\kappa} = 3,86; p_{\kappa} < 0,05$ $\chi^2_1 = 0,99; p_1 > 0,05$
Нагрузки на предсердия и желудочки сердца			
Повышение нагрузки на правое предсердие	4,8	22,2 $\chi^2_{\kappa} = 3,68; p_{\kappa} > 0,05$	68,0 $\chi^2_{\kappa} = 27,2; p_{\kappa} < 0,001$ $\chi^2_1 = 10,9; p_1 < 0,001$
Повышение нагрузки на правый желудочек	7,3	25,0 $\chi^2_{\kappa} = 3,31; p_{\kappa} > 0,05$	32,0 $\chi^2_{\kappa} = 5,15; p_{\kappa} < 0,05$ $\chi^2_1 = 0,10; p_1 > 0,05$
Трофика миокарда			
Умеренные нарушения обменных процессов в миокарде	9,7	50,0 $\chi^2_{\kappa} = 13,3; p_{\kappa} < 0,001$	20,0 $\chi^2_{\kappa} = 0,65; p_{\kappa} > 0,05$ $\chi^2_1 = 4,44; p_1 < 0,05$
Выраженные нарушения обменных процессов в миокарде	4,8	25,0 $\chi^2_{\kappa} = 5,99; p_{\kappa} < 0,05$	60,0 $\chi^2_{\kappa} = 24,4; p_{\kappa} < 0,001$ $\chi^2_1 = 5,07; p_1 < 0,05$
Депрессия сегмента ST в грудных отведениях	-	5,6	12,0 $\chi^2_1 = 0,18; p_1 > 0,05$
Электролитные нарушения по типу гипокалиемии	2,4	8,3 $\chi^2_{\kappa} = 0,42; p_{\kappa} > 0,05$	16,0 $\chi^2_{\kappa} = 2,37; p_{\kappa} > 0,05$ $\chi^2_1 = 0,27; p_1 > 0,05$

*Примечание:*  $\chi^2_{\kappa}$  – значение критерия Пирсона при сравнении результатов с контрольной группой;  $\chi^2_1$  – с первой подгруппой основной группы;  $p_{\kappa}$  – уровень значимости отличий при сравнении с контрольной группой;  $p_1$  – с первой подгруппой основной группы.

**Выводы**

1. Церебральная ишемия II степени у новорожденных, матери которых перенесли во втором триместре

гестации обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести на фоне реактивации хронической ЦМВ инфекции, в сравнении с церебральной ишемией I сте-

пени у детей раннего неонатального возраста с аналогичным антенатальным анамнезом, характеризуется частым развитием бледности кожных покровов, одышки, приглушенности тонов сердца и увеличением размеров печени. Изменения клинико-функциональных показателей у новорожденных со среднетяжелой перинатальной патологией головного мозга отражают, на наш взгляд, более выраженное локальное и общее влияние внутриутробной и постнатальной гипоксии.

2. При церебральной ишемии II степени у новорожденных, матери которых перенесли обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированной с реактивацией хронической ЦМВ инфекции на 20-24 неделях гестации, по сравнению с церебральной ишемией I степени у новорожденных, матери которых перенесли обострение аналогичной бронхолегочной патологии на фоне реактивации хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, возрастает частота развития нарушений ритма сердца (брадикардия, синусовая аритмия), повы-

шения нагрузки на правое предсердие и развитие выраженных обменных нарушений в миокарде. Это может иллюстрировать усиление негативного влияния обострения материнской хронической бронхолегочной патологии цитомегаловирусной этиологии во втором триместре гестации и повреждения центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы при среднетяжелой церебральной патологии у новорожденных.

#### **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. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Шаповалова Е.А., Аржанова О.Н., Дымарская Ю.Р., Лаврова О.В., Семенова Т.В., Столпнер Э.Г. Особенности состояния плацентарного барьера женщин при влиянии экзогенных и эндогенных факторов // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т.64, №5. С.36–42. EDN: VKFXYL.
2. Шаповалова Е.А., Зубжицкая Л.Б., Лаврова О.В., Аржанова О.Н., Дымарская Ю.Р. Особенности течения беременности при бронхиальной астме и влияние иммунологических депозитов на плацентарный барьер // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т.64, №2. С.69–74. EDN: TTYWGI.
3. Лаврова О.В., Шаповалова Е.А., Дымарская Ю.С. Особенности исходов беременности у пациенток, страдающих бронхиальной астмой различной тяжести // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т.66, №3. С.75–81. EDN: WMDZIN. <https://doi.org/10.17816/JOWD66375-81>
4. Прахов А.В. Неонатальная кардиология: руководство для врачей. Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2017. 464 с. ISBN: 978-5-7032-1177-9.
5. Науменко Е.И., Гришуткина И.А., Самошкина Е.С., Акашкина Е.Ю., Широкова А.А., Тягушева Е.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных с церебральной ишемией // Современные проблемы науки и образования. 2022. №3. (электронное издание). <https://doi.org/10.17513/spno.31800>
6. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Горожанина Т.З. Состояние сердечнососудистой системы у новорожденных с перинатальной гипоксической энцефалопатией // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С.127. EDN: UWLSGR.
7. Марковский В.Д., Плитень О.Н. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития // Перинатология и педиатрия. 2012. №2(50). С.75–77. EDN: TTKIWL.
8. Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда // Архив патологии. 2005. Т.67, №5. С.23–25. EDN: HSSYJD.
9. Ишутина Н.А. Липидный состав пуповинной крови новорожденных от матерей с патологическим течением беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып.30. С.56–58. EDN: JVETQF.
10. Домарова Т.А., Яцык Г.В. Нарушение сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т.2, №1. С.29–33. EDN: PHOUKN.
11. Насирова У.Ф., Шарипова М.К., Кеворкова Ю.Г. Клинико-функциональная характеристика синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой развития // Вопросы практической педиатрии. 2014. Т.9, №6. С.7–10. EDN: TGGQIT.

### REFERENCES

1. Zubzhitskaya L.B., Kosheleva N.G., Shapovalova Ye.A., Arzhanova O.N., Dymarskaya Yu.R., Lavrova O.V., Semenovna T.V., Stolpner E.G. [Status of placental barrier of women at the influence of exogenous and endogenous factors]. *Journal of Obstetrics and Womans Diseases* 2015; 64(5): 36–42 (in Russian).
2. Shapovalova Ye.A., Zubzhitskaya L.B., Lavrova O.V., Arzhanova O.N., Dymarskaya Yu.R. [Features of a course of pregnancy at bronchial asthma and influence of immunological deposits on a placental barrier]. *Journal of Obstetrics and Womans Diseases* 2015; 64(2): 69–74 (in Russian).

3. Lavrova O.V., Shapovalova YE.A. Dymarskaya Yu.S. [Pregnancy outcomes features in patients with different severity of asthma]. *Journal of Obstetrics and Womans Diseases* 2017; 66(2):75–81 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD66375-81>
4. Prakhov A.V. [Neonatal cardiology]. N.Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii; 2017 (in Russian). ISBN: 978-5-7032-1177-9.
5. Naumenko YE.I., Grishutkina I.A., Samoshkina Ye.S., Akashkina Ye.Yu., Shirokova A.A., Tyagusheva Ye.N. [Cardiovascular status in newborns with cerebral ischemia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2022; 3 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.31800>
6. Kharlamova N.V., Chasha T.V., Gorozhanina T.Z. [Cardiovascular status in newborns with perinatal hypoxic encephalopathy]. *Journal of Arrhythmology* 2000; 18:127 (in Russian).
7. Markovskiy V.D., Pliten' O.N. [Pathomorphology of the heart of fetuses and newborns with different variants of intrauterine growth retardation] *Perinatologiya i pediatriya* 2012; 2(50): 75 (in Russian).
8. Rybakova M.G., Kuznetsova I.A. [The role of apoptosis in ischemic damage to the myocardium]. *Russian Journal of Archive of Patology* 2005; 67(5): 27–25 (in Russian).
9. Ishutina N.A. [Lipid structure of umbilical blood of newborn from mothers with pathological pregnancy]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2008; 30:56–58 (in Russian).
10. Domarova T.A., Yatsyk G.V. [Cardiac arrhythmias in newborn infants with perinatal lesions to the central nervous system]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2003; 2(1):29–33 (in Russian).
11. Nasirova U.F., Sharipova M.K., Kevorkova Yu.G. [Clinical and functional characteristics of cardiovascular maladaptation syndrome in newborns with arrested development]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2014; 9(6):7–10 (in Russian).

**Информация об авторах:**

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

**Игорь Николаевич Гориков**, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [dcfpd@dcfpd.ru](mailto:dcfpd@dcfpd.ru)

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

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

**Татьяна Евгеньевна Тальченкова**, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [dcfpd@dcfpd.ru](mailto:dcfpd@dcfpd.ru)

**Author information:**

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

**Igor' N. Gorikov**, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

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

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

**Tatyana Ye. Talchenkova**, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

Поступила 05.06.2025  
Принята к печати 07.07.2025

Received June 05, 2025  
Accepted July 07, 2025

УДК 316.354.4+616-083

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-118-128

## ВОЛОНТЕР ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА СТУДЕНТОВ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

К.В.Кузьмин<sup>1</sup>, Е.С.Набойченко<sup>2</sup>, Л.Е.Петрова<sup>3</sup>, А.Р.Хасанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение «Свердловский областной медицинский колледж», 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 2а

<sup>2</sup>Министерство здравоохранения Свердловской области, 620014, г. Екатеринбург, ул. Вайнера, 34б

<sup>3</sup>Муниципальное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Екатеринбургская академия современного искусства (институт)», 620012, г. Екатеринбург, ул. Культуры, 3

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Оказание необходимой помощи паллиативным пациентам и их близким является одной из актуальных задач российского здравоохранения с учетом размера этой группы – количество неизлечимых больных, потенциально нуждающихся в паллиативном уходе, составляло в РФ в 2023 г. не менее 1,7 млн чел. Онкологические заболевания касаются 60–80% пациентов в паллиативе, в том числе это – онкология органов дыхания. Дефицит кадрового обеспечения паллиативных служб может быть частично устранен за счет привлечения волонтеров. При этом сам институт паллиативной помощи еще находится в процессе становления и важно фиксировать мотивы добровольцев для повышения качества оказываемой помощи, управления этим процессом. **Цель** – анализ социального портрета волонтера паллиативной медицинской помощи в Свердловской области. **Материалы и методы.** Исследование проведено в 2024 г.; опрошено 107 студентов Свердловского областного медицинского колледжа. **Результаты.** В волонтерское движение вовлечены в подавляющем большинстве студентки специальностей «Сестринское дело» и «Лечебное дело». По самооценкам респондентов, волонтерство обеспечивает развитие коммуникативных навыков, способностей к общению и пониманию собеседников, критичному восприятию профессиональных ошибок, а также повышает успеваемость в практическом обучении. Наибольшее влияние на вовлеченность в волонтерскую деятельность оказывают возможности обретения нового опыта, профессиональных знаний, умений и навыков, понимание пользы, доставляемой волонтерами больному человеку. Выделены противоречия в восприятии паллиативного волонтерства: несоответствие между развитием коммуникативных навыков и профессиональных умений волонтеров и отсутствием значимых личностных перемен в их жизни; противоречие между осознанием своей полезности и приобретением нового опыта, с одной стороны, и слабой экстраполяцией этого опыта на повышение самооценки и способности решать личные эмоциональные проблемы, с другой; несоответствие между гендерными стереотипами в обществе (уход как «женская» работа) и потребностью в привлечении волонтеров обоих полов для оказания паллиативной помощи. **Заключение.** Социальный портрет студента-волонтера паллиативной помощи отражает сочетание профессиональной ориентации и ценностно-эмоциональных мотивов. Несмотря на сложности, участие в волонтерской деятельности способствует формированию компетенций, востребованных в медицине, и укрепляет социальную ответственность молодежи. Для развития этой практики критически важны системная поддержка со стороны образовательных учреждений, медицинских и общественных организаций. Полученные данные дают представление о противоречиях и перспективах развития данного отряда волонтерского движения в ключе разработки соответствующих образовательных программ.

**Ключевые слова:** волонтеры паллиативной помощи, анкетирование, факторы, влияющие на специфику добровольческой деятельности.

### Контактная информация

Константин Викторович Кузьмин, канд. истор. наук, доцент, руководитель Координационного научно-методического центра по социальной работе в системе здравоохранения Свердловской области, Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение «Свердловский областной медицинский колледж», 620014, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 2а. E-mail: swsomk@gmail.com

### Correspondence should be addressed to

Konstantin V. Kuzmin, PhD (History), Associate Professor, Head of the Coordinating Scientific and Methodological Center for Social Work in the Healthcare System of the Sverdlovsk Region, Sverdlovsk Regional Medical College, 2a Repina Str., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: swsomk@gmail.com

### Для цитирования:

Кузьмин К.В., Набойченко Е.С., Петрова Л.Е., Хасанова А.Р. Волонтер паллиативной медицинской помощи: социальный портрет по результатам опроса студентов в Свердловской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.118–128. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-118-128

### For citation:

Kuzmin K.V., Naboychenko E.S., Petrova L.E., Khasanova A.R. Palliative-care volunteers: a social portrait from a student survey in the Sverdlovsk region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):118–128 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-118-128

## PALLIATIVE-CARE VOLUNTEERS: A SOCIAL PORTRAIT FROM A STUDENT SURVEY IN THE SVERDLOVSK REGION

K.V.Kuzmin<sup>1</sup>, E.S.Naboychenko<sup>2</sup>, L.E.Petrova<sup>3</sup>, A.R.Khasanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Medical College, 2a Repina Str., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

<sup>2</sup>Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, 34b Vainera Str., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

<sup>3</sup>Yekaterinburg Academy of Contemporary Art (Institute), 3 Kultury Str., Yekaterinburg, 620012, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Providing the necessary assistance to palliative patients and their relatives is one of the urgent tasks of Russian healthcare, given the size of this group — the number of terminally ill patients potentially in need of palliative care was at least 1.7 million people in the Russian Federation in 2023. Malignancies — 60–80 % of which involve the respiratory system — account for most palliative-care cases. The shortage of staff in palliative-care services can be partly mitigated by involving volunteers. At the same time, the institution of palliative care itself is still in the process of formation, and it is important to record the motives of volunteers to improve the quality of care provided and manage this process. **Aim.** To analyse the social portrait of palliative-care volunteers in the Sverdlovsk Region. **Materials and methods.** During 2024, a survey of 107 students of the Sverdlovsk Regional Medical College was conducted. **Results.** The overwhelming majority of those involved in volunteering were female students majoring in Nursing and General Medicine. According to respondents, volunteering ensures the development of communication skills, the ability to communicate and understand interlocutors, critical perception of professional mistakes, and also improves academic performance in practical training. The greatest influence on involvement in volunteer activities is provided by the opportunity to gain new experience, professional knowledge, skills and abilities, and an understanding of the benefits that volunteers bring to a sick person. The following contradictions in the perception of palliative volunteering are identified: a discrepancy between the development of communication skills and professional abilities of volunteers and the absence of significant personal changes in their lives; a contradiction between volunteers' awareness of their usefulness and the acquisition of new experience, on the one hand, and a weak extrapolation of this experience to increased self-esteem and the ability to solve personal emotional problems, on the other; a discrepancy between gender stereotypes in society (care as a "women's" job) and the need to attract volunteers of both sexes for palliative care. **Conclusion.** The social portrait of a student volunteer in palliative care reflects a combination of professional orientation and value-emotional motives. Despite the difficulties, participation in volunteer activities contributes to the formation of competencies valued in medical practice and strengthens the social responsibility of young people. Systematic support from educational institutions, medical and public organizations is critical for the development of this practice. The data obtained provide an idea of the contradictions and prospects for the development of this group of volunteers in the context of developing relevant educational programs.

*Key words: palliative-care volunteers, survey, factors influencing the specifics of volunteer work.*

Рубеж 2010/2020-х гг. характеризуется для России стремительным ростом популярности и привлекательности добровольческого (волонтерского) движения. Так, на заглавной странице сайта Добро.РФ (<https://dobro.ru/>) указано, что в настоящее время насчитывается свыше 7,7 млн волонтеров, задействованных в совершении 915 тыс. «добрых дел» и работающих в 145 тыс. организаций. В утвержденной распоряжением Правительства РФ в декабре 2018 г. «Концепции развития добровольчества (волонтерства) в Российской Федерации до 2025 года» отмечено, что «добровольчество (волонтерство) является деятельностью в форме безвозмездного выполнения работ и/или оказания услуг в целях решения социальных задач в таких сферах, как образование, здравоохранение, культура, социальная поддержка и социальное обслуживание населения, физическая культура и спорт, охрана окружающей среды, предупреждение и ликвидация последствий чрезвычайных ситуаций» [1]. Большое внимание в Концепции уделено развитию волонтерства в сфере здравоохранения, включающего в себя оказание медицинской помощи, формирование здорового образа жизни, профилактику заболеваний, пропаганду донорства крови, а также помощь в уходе

за пациентами в лечебных и реабилитационных учреждениях и их информационную, консультативную, просветительскую, досуговую и иную поддержку.

Одним из самых малочисленных и не вполне «привлекательных» в силу своей специфики отрядов добровольческого движения оказывается волонтерство паллиативной помощи, целью которого является сопровождение пациентов, находящихся в терминальной стадии вследствие различных форм злокачественных новообразований (в том числе рака легких), тяжелых необратимых нарушений мозгового кровообращения, дегенеративных заболеваний нервной системы и др., а также оказание необходимой помощи их близким. По данным Минздрава РФ (2023) [2], в России насчитывается свыше 28 тыс. коек для оказания медицинской помощи паллиативным пациентам, а количество посещений кабинетов паллиативной помощи превысило 1 млн. В то же время, по приблизительным оценкам, количество неизлечимых больных, потенциально нуждающихся в паллиативном уходе, составляет не менее 1,7 млн человек [3].

Если в целом движение волонтеров (добровольческое движение) в РФ уже в достаточной мере институционализировано, то в сфере паллиативной помощи

ситуация иная. Пионером и инициатором волонтерского движения по оказанию паллиативной помощи стал в 2021-2022 гг. Свердловский областной медицинский колледж при поддержке Министерства здравоохранения Свердловской области, Ассоциации средних медицинских работников Свердловской области, Отдела социального служения Екатеринбургской епархии и Свердловского регионального отделения Российского Красного Креста. Так, по данным отчета за 2022 г. [4], общее количество обученных по программе «Волонтер паллиативной помощи» составило 639 человек; проект был реализован в 56 муниципалитетах Свердловской области, в 44 населенных пунктах стало работать волонтерское движение «Деревенские сестры», осуществляющее выездные подомовые обходы; было совершено 24 тыс. волонтерских выходов для оказания помощи людям в паллиативном состоянии и консультирования их родственников; помощь получили 5,5 тыс. человек; обучены уходу за больными, находящимися в паллиативном состоянии, 4,5 тыс. родственников.

С 2021 г. проводится ежегодный конкурс «Доброволец в сфере охраны здоровья населения Свердловской области», инициатором проведения которого является региональное Министерство здравоохранения, а базой проведения – областной медицинский колледж; одной из номинаций конкурса традиционно является номинация «Волонтеры паллиативной помощи» [5].

Будучи новым явлением, движение волонтеров паллиативной помощи требует своего научного осмысления, и представление в этой связи «социального портрета волонтера» и изучение его движущих мотивов представляются важными источниками для эффективного управления данным ресурсом. Также следует учесть, что прогнозы развития рынка труда и услуг показывают, что ожидается рост специалистов в сфере ухода за больными в лице работников по персональному медицинскому уходу. И это – функционал не только сиделок, но и среднего медперсонала. Сегодняшняя активность студентов – волонтеров паллиативной помощи, обучающихся в медицинском колледже, показывает, насколько они вообще ориентированы на работу с «трудными», но растущими группами пациентов и их близкими, тоже нуждающимися в соответствующей помощи.

В данный момент осмысление специфики деятельности и назначения волонтеров паллиативной помощи в сфере здравоохранения в научной российской периодике пока прослеживается неотчетливо.

Нами были обнаружены только 3 публикации, посвященные данной проблематике. Так, в статье В.Ф. Мищенко и соавт. (2019) [6] отмечается необходимость привлечения волонтерских организаций к паллиативной помощи с учетом высокой текучести кадров в медицинских организациях и синдрома эмоционального выгорания среди медицинских работников. Н.В. Кула-

гина в статье, опубликованной в 2020 г. на страницах журнала «Паллиативная медицина и реабилитация», на основании проведенного исследования утверждает, что волонтеры демонстрируют наивысший уровень готовности к оказанию паллиативной помощи, превосходя даже медицинских сестер, которые, хотя и играют ключевую роль в паллиативном уходе, обладают существенными недостатками в знаниях и навыках, необходимых для выполнения этой задачи [7]. Наконец, в статье И.М. Жугеля и соавт. в журнале «Forcipe» (2021) [8] отмечается возможность включения волонтеров «при определенных обстоятельствах» в процесс поддержки паллиативных больных, например, при их кормлении с использованием гастростомы.

По результатам анализа зарубежных публикаций за период с середины 1970-х гг. нами были выделены 3 основных подхода в понимании целей и содержания волонтерской деятельности при оказании помощи паллиативным пациентам и их близким – «технический», «ресурсный» и «ценностный»; также следует обратить внимание на то, что важнейшей спецификой данного вида добровольческой деятельности является то, что он фактически сформировал своеобразную «третью культуру ухода», возникшую на стыке профессиональной и непрофессиональной деятельности и обретающую относительную автономию наряду с работой специально подготовленных «профессионалов» (медицинских и социальных работников) и усилиями близких умирающего человека, обеспечивающих ему посильный уход [9].

Цель исследования – анализ социального портрета волонтера паллиативной медицинской помощи в Свердловской области.

#### Материалы и методы исследования

Онлайн-анкетирование волонтеров, обучающихся в Свердловском областном медицинском колледже и участвующих в движении по оказанию помощи паллиативным пациентам и их близким, проведено в январе-марте 2024 г. Всего было опрошено 107 человек. Выборка – целевая стихийного наполнения. Анкета распространялась посредством размещения активной ссылки на нее в чате Свердловского областного центра волонтеров паллиативной помощи. Результаты анкетирования проанализированы методами одномерного и сравнительного анализа. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007 (США). Полученные данные репрезентативны применительно к генеральной совокупности волонтеров паллиативной помощи – студентов медколледжа в Свердловской области; с высокой долей вероятности полученная информация значима для крупных российских городов.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В анкетировании приняли участие 82 женщины (76,6%) и 25 мужчин (23,4%). Тем самым, анализ по-

ловой структуры опрошенных показывает, что подавляющее большинство участников волонтерского движения паллиативной помощи представлено женщинами (свыше 3/4), что, с одной стороны, во многом соответствует специфике данного вида добровольчества, ориентированного на выполнение «уходных» функций, включающих в себя поддержание надлежащего гигиенического состояния паллиативного пациента, оборудование удобной постели, заботу о чистоте постельного белья и одежды, организацию питания, оказание помощи больному при приеме пищи, при туалете, при различных болезненных состояниях, расстройствах, возникающих в процессе болезни (рвота, задержка мочи, газов, одышка и др.), а с другой стороны, отражает влияние гендерных стереотипов, присутствующих в общественном сознании и диктующих представителям двух полов соответствующие их «биологическому предназначению» виды профессиональной и непрофессиональной деятельности. Так, согласно исследованию, проведенному L. Vabcock et al., «в то время, как мужчины соглашались на выполнение низкостатусных задач в 51% случаев, женщины соглашались на такие просьбы в 76% случаев», более того, и мужчины, и женщины выбирали для выполнения таких задач женщин в полтора раза чаще, чем мужчин [10]. Тем не менее, стоит заметить, что гендерные различия часто фиксируются как значимые в среде студентов медицинских учебных заведений [11].

Почти 2/5 опрошенных относились к возрастной когорте от 18 до 20 лет (58,9%); четверть респондентов (25,3%) составляли 15–17-летние, а каждый 6-й

(15,8%) – старше 21 года. Преобладание 18–20-летних в общем составе волонтеров паллиативной помощи, обучающихся в медицинском колледже, не случайно в силу того, что плановое обучение специфике уходных мероприятий и общению с умирающими пациентами и их близкими, как правило, охватывает студентов, уже перешагнувших рубеж совершеннолетия.

Студенты, обучающиеся на разных курсах колледжа, достаточно равномерно были представлены в структуре выборки: 28% опрошенных обучались на первом курсе, 22,4% – на втором, 29% – на третьем и 20,6% – на четвертом, что дает возможность обеспечивать преемственность их участия в движении волонтеров паллиативной помощи. Наконец, подавляющее большинство опрошенных составили студенты, обучающиеся по специальности «Сестринское дело» (61,7%), что в целом соответствует направленности сестринского процесса, ориентированного на обеспечение приемлемого качества жизни пациента в зависимости от его состояния, помощь паллиативному пациенту и его семье по поводу дезадаптации, связанной с заболеванием, а также поддержку пациента в удовлетворении основных потребностей или в обеспечении «спокойной» смерти. Около трети опрошенных составили студенты специальности «Лечебное дело» – 35,5%.

Респондентам был задан ряд вопросов, касающихся особенностей их участия в волонтерском движении; в частности, распределение ответов на вопрос, как давно респондент участвует в волонтерском движении, выявило следующую картину (рис. 1).

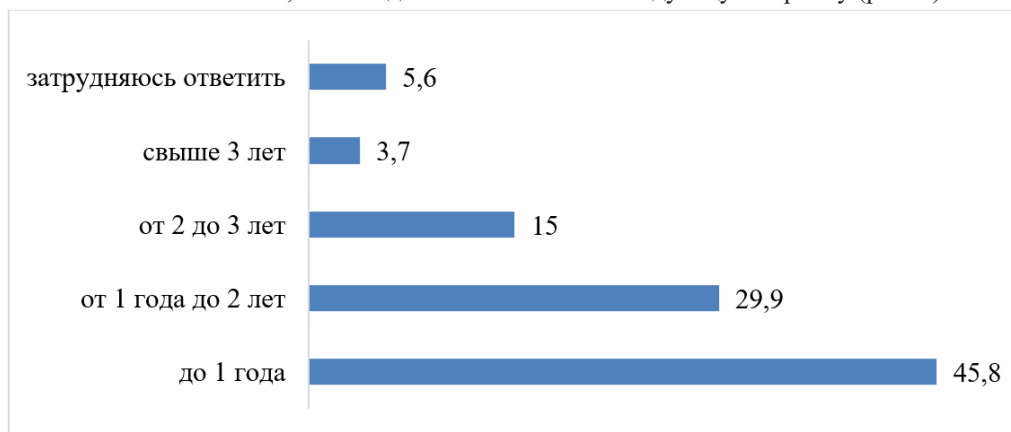


Рис. 1. Распределение ответов на вопрос, как давно респондент участвует в волонтерском движении паллиативной помощи (в процентах к общему числу).

Таким образом, почти половина респондентов (45,8%) участвовала в волонтерском движении менее одного года; трое из 10-ти респондентов (29,9%) – от 1 года до 2 лет; примерно каждый 6-7-й (15%) – от 2 до 3 лет. Около половины опрошенных (46,7%) принимали участие в волонтерском движении «периодически»; треть (32,7%) утверждала, что занимается волонтерством «на постоянной основе», а каждый 6-й (15%) – «от случая к случаю».

Подавляющее большинство респондентов позитивно оценило выбор вида своей волонтерской активности – свыше 80% указали на то, что он соответствует их желанию; отрицательно ответили лишь 5,6%, хотя каждый 8-й (12,6%) затруднился четко определить свою позицию, выбрав вариант ответа «трудно сказать – ни да, ни нет». При этом о осознанности позиции участников опроса свидетельствовали ответы на вопрос «Если бы у вас был выбор, отказались ли бы вы

сейчас от участия в волонтерской деятельности?». 87,9% опрошенных сделали выбор в пользу вариантов ответов «безусловно нет» и «скорее нет, чем да».

Наконец, показательны ответы респондентов на вопрос: «Какие виды волонтерской деятельности вас также привлекают?» (рис. 2).



Рис. 2. Распределение ответов на вопрос «Какие виды волонтерской деятельности Вас также привлекают?» (каждый респондент мог выбрать не более 3 вариантов ответов, поэтому сумма больше 100%).

Можно заметить, что при отсутствии выбора в пользу паллиативной помощи большинство респондентов остановилось бы либо на медицинском волонтерстве (80,2%), нацеленном на оказание медицинской помощи и популяризацию здорового образа жизни, либо на социальном волонтерстве (67,9%) – на оказание помощи нуждающимся, доставке продуктов пожилым людям, инвалидам и пр., то есть на тех видах добровольческой активности, которые так или иначе связаны с помощью тяжелобольным людям, зачастую ограниченным в возможностях самостоятельного передвижения, а, нередко, еще и одиноким.

Субъективная оценка влияния участия в волонтерской деятельности по оказанию паллиативной помощи на повседневную активность респондентов была проведена по следующим параметрам: 1) Мотивация к

обучению, желание учиться; 2) Способность видеть профессиональные ошибки (при выполнении манипуляций) или ошибки в учебе других студентов; 3) Интерес к учебе; 4) Творческий подход к учебе при выполнении домашних, самостоятельных заданий; 5) Понимание собеседников в профессиональном общении; 6) Успеваемость в теоретическом обучении; 7) Успеваемость в практическом обучении.

Каждый из параметров респондентам предлагалось оценить, выбрав одно из утверждений: «значительно снизилось»; «снизилось»; «не изменило»; «повысилось»; «значительно повысилось». Рейтинг утверждений, связанных с динамикой позитивных оценок воздействия и с выбором вариантов ответов «значительно повысилось» и «повысилось», представлен на рис. 3.



Рис. 3. Динамика позитивных оценок воздействия от участия в волонтерском движении (в процентах к общему числу опрошенных).

Очевидно, что участие в волонтерском движении наиболее существенно влияло: 1) на развитие коммуникативных навыков студентов, связанных с ростом способностей и стремления к пониманию собеседников в рамках профессионального общения (75,7%); 2) на рост способностей к критичному и ответственному

восприятию профессиональных ошибок, совершаемых при уходе за паллиативными пациентами (73,8%); 3) на успеваемость в практическом обучении (72%). В наименьшей степени влияние добровольчества было отмечено по двум параметрам: 1) успеваемость в теоретическом обучении (55,2%); 2) творческий подход к

учебе при выполнении домашних, самостоятельных заданий (57,9%).

Представленная картина вызывает двойственное впечатление, с одной стороны, демонстрируя четкое осознание студентами медицинского колледжа значимости и приоритетности практико-ориентированного обучения с ростом понимания личной ответственности за его результаты, но, с другой стороны, показывая про-

тивопоставление и разрыв теории и практики, а также недостаточность стимулов к творческому и самостоятельному освоению и пониманию назначения своей будущей профессиональной деятельности.

В связи с этим показательны ответы на открытый вопрос «Какие еще существенные изменения в вашу жизнь привнесло участие в волонтерском движении паллиативной помощи?» (рис. 4).



Рис. 4. Изменения в жизни респондентов от участия в волонтерском движении паллиативной помощи (в процентах к общему числу опрошенных).

Итак, почти трое из пяти участников опроса (58%) вообще не ощутили никаких позитивных или негативных перемен в своей жизни, связанных с участием в добровольчестве, но не ассоциированных с учебой либо успеваемостью, что вызывает серьезную тревогу, так как возникают сомнения в правдивости и адекватности восприятия респондентами специфики паллиативного волонтерства. Лишь каждый 10-й опрошенный отметил у себя «рост любви к профессии» либо какие-либо личностные изменения; еще меньшее число отметило у себя возросшее стремление оказывать помощь паллиативным пациентам и их близким (7,5%), коммуникативные изменения (7,5%) или обретение опыта работы (8,4%).

Представленная противоречивая ситуация вызывает серьезную озабоченность: с одной стороны, вне всякого сомнения, участие студентов-медиков в паллиативном добровольчестве способствует повышению качества их профессиональных умений и, в целом, росту мотивации к получению профильного образования, однако, с другой стороны, отсутствие в жизни большинства респондентов значимых личностных перемен, спровоцированных участием в движении по оказанию помощи умирающим пациентам и их близким, свидетельствует о недостатках профориентационной работы со студентами, прошедшими обучение по основам оказания паллиативной помощи.

Значимый исследовательский интерес также вызывают оценки важности факторов, способных потенциально повлиять на готовность и желание заниматься волонтерской деятельностью по оказанию паллиатив-

ной помощи (рис. 5). Каждый респондент имел возможность выбрать один из 6-ти вариантов ответа: «совершенно не значимо», «скорее не значимо», «и да, и нет», «скорее значимо», «очень значимо», «затрудняюсь ответить».

Таким образом, наибольшее влияние на волонтерскую деятельность оказывали факторы, связанные, с одной стороны, с возможностями обретения нового опыта, узконаправленных и специализированных профессиональных знаний, умений и навыков в работе с «тяжелыми» пациентами («возможность узнать что-то новое в профессиональной деятельности» – 79,4%; «получение нового, уникального опыта работы с пациентами» – 76,6%), с другой стороны, с принесением конкретной пользы больному человеку, более глубоким познанием и пониманием его личности («возможность быть полезным для людей, которым уже очень сложно помочь» – 77,6%; «возможность быть нужным тяжело больным людям» – 74,8%; «возможность узнать что-то новое в людях» – 74,7%).

В то же время, в ряду относительно малозначимых, воздействующих на вовлеченность в волонтерскую деятельность были названы факторы, отражающие влияние таких прагматических, меркантильных соображений, как «получение баллов за волонтерскую деятельность» (48,6%) и ожидание «материальной поддержки» (44,9%), что, в целом, свидетельствует о понимании студентами ценностей добровольчества как бескорыстного служения долгу помощи нуждающимся людям.



Рис. 5. Рейтинг факторов, влияющих на волонтерскую деятельность (в процентах к общему числу опрошенных); учтен выбор вариантов ответов «скорее значимо» и «очень значимо».

И все же, настораживает тот факт, что почти каждый 4-й участник опроса (27,1%) подчеркнул «очень высокую значимость» для себя материального стимулирования волонтерской деятельности, а на такую же значимость получения баллов, зачитываемых при изучении учебных дисциплин и сдаче зачетов и экзаменов, указали трое из 10-ти респондентов (29,9%). На очень высокую значимость поддержки администрации учебного заведения указали 2/5 участников опроса (41,2%), что также косвенно свидетельствовало о присутствии своеобразных «патерналистских настроений» в студенческой среде, в связи с чем закономерно возникает вопрос – что произойдет, если волонтеры будут лишены административного ресурса и окажутся наедине со своими проблемами? Наконец, свыше половины опрошенных (56,1%) согласились с тем, что отсутствие удобной транспортной доступности мест волонтерской деятельности способно существенно повлиять на их желание ею заниматься (каждый 4-й выбрал вариант ответа «очень значимо»).

Заметным также являлось противоречие, отражающее двойственность восприятия волонтерами смысла и содержания своей деятельности: с одной стороны, трое из четырех опрошенных подчеркивали важность познания мира чувств и тревог других людей, осознания своей полезности, обретения нового профессионального опыта и т.д., однако, с другой стороны, менее заметной оказывалась экстраполяция обретенных знаний и умений на повышение самооценки и рост способностей к решению личных эмоциональных проблем.

Показательными в этом отношении являлись ответы респондентов на вопрос, касающийся характеристики личностных черт волонтеров паллиативной помощи: было вполне ожидаемо узнать, что подавляющее большинство участников опроса укажут на то, что волонтеры должны быть «надежными и дисциплинированными» (88,8%), «открытыми к общению и полными энтузиазма» (85,1%), «сочувствующими и сердечными» (76,7%) и т.д.

Однако одновременно озадачивает тот факт, что на значимость критичности волонтера по отношению к себе и другим обратили внимание лишь 7,5%, на его способность «сосредотачиваться» и «замыкаться в себе» – 6,5%, на умение «расстраиваться» – 5,6%. Но ведь общение с умирающими людьми невозможно представить без «переваривания внутри себя» опыта чужого страдания; волонтер паллиативной помощи, как правило, очень эмоционально переживает тревоги и горести своего подопечного: без этого нельзя понять и принять сущность поддержки умирающих и их близких. Иное дело, что «способность расстраиваться» должна уравновешиваться вовсе не «открытостью к общению» или «сердечностью», а развитыми умениями понимать самого себя и знаниями, как обеспечивать рост собственной самооценки через осознание скоротечности земной жизни.

Крайне противоречивыми оказались ответы респондентов, касающиеся характеристики идеального образа волонтера паллиативной помощи. Так, почти 70% участников опроса подчеркнули приоритетную значимость утверждения, что для такого волонтера «очень важно помогать окружающим людям; ему хочется заботиться об их благополучии»; на важность того, чтобы «с каждым человеком в мире обращались одинаково, и у всех должны быть равные возможности», обратили внимание 61,7%; на значимость «самостоятельного принятия решений и свободы выбора в своей деятельности» – 57%.

В то же время, менее половины опрошенных (48,6%) указали на «ценность традиций» и важность «следования религиозным и семейным обычаям». Но ведь обращение к духовным практикам со стороны умирающих людей и их близких, находящихся в ситуации отчаяния, не являются какой-то редкостью; более того, способность волонтера понять обретенную религиозность своего подопечного облегчает взаимопонимание, укрепляет моральную солидарность двух действующих акторов. Только четверо из 10-ти респондентов согласились с тем, что для волонтера «важно придумывать новое и подходить ко всему творчески, своим оригинальным способом». Опять же, невозможно представить себе хотя бы двух совершенно одинаково мыслящих людей, находящихся на смертном одре; в связи с этим – вряд ли можно подходить ко всем без исключения с одинаковыми «лекалами». Без творческого и критического осмысления своей деятельности в соответствии со стремительно меняющейся ситуацией волонтер окажется бессильным и ненужным.

Наконец, лишь четверть опрошенных (27,1%) согласилась с утверждением, что для волонтера «важно показать свои способности» для того, чтобы «люди восхищались тем, что он делает». Но специфика волонтерской деятельности по оказанию паллиативной помощи как раз и заключается в том, что в ней, как правило, нет места стереотипным ситуациям и суждениям; каждый человек, понимающий, что его дни сочтены, воспринимает происходящее очень по-разному, бунтует и проявляет агрессию по отношению к себе и окружающим либо полностью смиряясь и пассивно уходя в себя. Здесь способности волонтера, как представителя «третьей культуры ухода», сосредоточены на том, чтобы при необходимости быстро меняться, отчасти манипулируя как собой, так и окружающими людьми с одной целью – дать возможность подопечному принять себя таким, какой он есть, но «поиск приключений» и способность «рисковать и жить полной событиями жизнью» не привлекает опрошенных: с таким утверждением согласились только 3 из 10-ти респондентов.

Полученные в ходе исследования результаты и их противоречивость показывают, что волонтерство паллиативной помощи по определению не может и не

должно стать массовым движением, привлекающим в свои ряды широкие слои «желающих» заняться добровольческой деятельностью, не только и не столько в силу существенных ограничений, предъявляемых к социально-профессиональному статусу волонтера (наличие профильного медицинского образования или обучение в высшем либо среднем профессиональном медицинском образовательном учреждении), но и по причине особых требований, касающихся специфики общения с паллиативными пациентами и их близкими. Далеко не всякий волонтер способен понять физическую и душевную боль умирающего человека, не имеющего никакой надежды на спасение, осознать и почувствовать страдания и страхи его родных, отвлечь их от тяжелых переживаний и мыслей о будущем и т.д. Волонтер паллиативной помощи должен обладать особым складом характера, способностями и стремлениями почувствовать и принять умирающего пациента, по возможности облегчив и наполнив его последние дни ценностным содержанием.

### Выводы

1. В волонтерское движение по оказанию паллиативной помощи в наибольшей степени вовлечены студентки, обучающиеся по специальностям «Сестринское дело» и «Лечебное дело».

2. Половина опрошенных принимает участие в волонтерском движении «периодически»; только треть занимается «на постоянной основе». Для подавляющего большинства выбор в пользу паллиативного волонтерства был сознательным; при отсутствии такого выбора большинство респондентов остановилось бы на медицинском или социальном волонтерстве.

3. Участие в волонтерском движении способствует развитию коммуникативных навыков, повышению ответственности в восприятии профессиональных ошибок и успеваемости в практическом обучении. В то же время, студенты мало обращают внимания на значимость теоретического осмысления и понимания назначения будущей профессиональной деятельности;

заметна недостаточность стимулов к творческому и самостоятельному освоению основ оказания паллиативной помощи.

4. Наибольшее влияние на развитие волонтерской деятельности оказывают факторы, связанные с возможностями обретения профессионального опыта, принесения конкретной пользы и более глубокого понимания личности больного человека. Тем не менее, опрошенные мало обращают внимание на то, что полученные ими знания и умения должны способствовать повышению их самооценки, росту способностей к решению собственных эмоциональных проблем – то есть всего того, без чего невозможно понять и «принять» умирающего человека с его мыслями и горестями.

5. Типичный участник волонтерского движения по оказанию паллиативной помощи является сторонником идеи равных возможностей для всех людей; он полагает, что люди должны стремиться к достижению максимального благополучия среди окружающих людей, однако его способности к пониманию больного человека, тем не менее, представляются ограниченными рамками образовательного процесса, ориентированного на обучение технологиям оказания помощи, но не на понимание ценности человеческой личности в целом.

### 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 проведено в рамках выполнения плана государственного задания Министерства здравоохранения Свердловской области (2024 г.)*

### Funding Sources

*The study was conducted under the state assignment of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region (2024)*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 27.12.2018. № 2950-р «Об утверждении Концепции развития добровольчества (волонтерства) в Российской Федерации до 2025 года»: офиц. сайт. Москва. URL: <https://docs.cntd.ru/document/552050511>

2. Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко направил приветствие участникам IX Ежегодной конференции с международным участием «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям»: офиц. сайт. Москва. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2023/11/29/20625-ministr-zdravoohraneniya-rf-mihail-murashko-napravil-privetstvie-uchastnikam-ix-ezhegodnoy-konferentsii-s-mezhdunarodnym-uchastiem-razvitie-palliativnoy-pomoschi-vzroslym-i-detyam>

3. В России больше 1,7 млн неизлечимо больных людей, которым нужен особый уход. Но его получает только половина от всех нуждающихся – или даже меньше: сайт. Москва. URL: <https://tochno.st/materials/v-rossii-bolse-17-mln-neizlecimo-bolnykh-liudei-kotorym-nuzhen-osobyi-uxod-no-ego-polucaet-tolko-polovina-ot-vsex-nuzhdaiushhsia-ili-daze-mense>

4. Волонтеры паллиативной помощи: Свердловская область: сайт. URL: <https://dobro.ru/project/10078927>

5. Медведева В.И., Кузьмин К.В., Киселев А.Ф. О конкурсе «Доброволец в сфере охраны здоровья населения» в Свердловской области (2021-2023 гг.) // Устойчивость демографического развития: детерминанты и ресурсы: сборник научных статей: Екатеринбург: Институт экономики УрО РАН, 2024. С.599–610.

<https://doi.org/10.17059/udf-2024-6-3>

6. Мищенко В.Ф., Мозолевская Н.В., Соколов Ю.В. Изучение копинг-стратегий волонтеров отделения паллиативной помощи // Смалта. 2019. №2. С.34–40. EDN: CZMQCO.

7. Кулагина Н.В. Готовность к оказанию паллиативной помощи медицинских работников, волонтеров и родственников больных: сравнительный анализ // Паллиативная медицина и реабилитация. 2020. №1. С.42–45. EDN: TSEDYA.

8. Жугель И.М., Афанасьева А.А., Беляева А.В., Гостимский И.А., Григорьева К.М., Кравцова К.А., Лисовская Е.О., Мелешкина А.А., Насифуллина Л.Р., Смирнов Ю.В. Симуляционное обучение волонтеров уходу за паллиативными больными и кормлению через гастростому // Forcipe. 2021. Т.4. №S1. С.747–748. EDN: NPATII.

9. Кузьмин К.В., Петрова Л.Е., Хасанова А.Р. Волонтеры паллиативной помощи как объект зарубежных научных публикаций // Паллиативная медицина и реабилитация. 2025. №1. С.23–33.

10. Babcock L., Recalde M.P., Vesterlund L., Weingart L. Gender differences in accepting and receiving requests for tasks with low promotability // American Economic Review. 2017. Vol.107, №3. P.714–747. <https://doi.org/10.1257/aer.20141734>

11. Вохминцева Л.В., Ванюнина В.В., Юзенас Т.П., Терещенков А.Ю. Гендерные различия распространенности табакокурения среди студентов первых трех курсов Новосибирского государственного медицинского университета // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып.39. С.56–60. EDN: NDYQTT.

## REFERENCES

1. [Decree of the Government of the Russian Federation dated December 27, 2018 No. 2950-r "On approval of the Concept of Development of Volunteerism in the Russian Federation until 2025"]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/552050511.4>

2. [Russian Minister of Healthcare Mikhail Murashko sent a greeting to the participants of the IX Annual Conference with International Participation "Development of Palliative Care for Adults and Children"]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2023/11/29/20625-ministr-zdravoohraneniya-rf-mihail-murashko-napravil-privetstvie-uchastnikam-ix-ezhegodnoy-konferentsii-s-mezhdunarodnym-uchastiem-razvitie-palliativnoy-pomoschi-vzroslym-i-detyam>

3. [There are more than 1.7 million terminally ill people in Russia who need special care. But only half of those in need receive it – or even less]. Available at: <https://tochno.st/materials/v-rossii-bolse-17-mln-neizlecimo-bolnyx-liudei-kotorym-nuzhen-osobyi-uxod-no-ego-polucaet-tolko-pоловина-ot-vsex-nuzdaiushhixsya-ili-daze-mense>

4. [Palliative care volunteers: Sverdlovsk region]. Available at: <https://dobro.ru/project/10078927>

5. Medvedeva V.I., Kuzmin K.V., Kiselev A.F. [About the competition “Volunteer in the field of public health protection” in Sverdlovsk oblast (2021–2023). In: Sustainability of demographic development: determinants and resources]. Yekaterinburg: Institut ekonomiki Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk; 2024: 599–610 (in Russian). <https://doi.org/10.17059/udf-2024-6-3>

6. Mishchenko V.F., Mozolevskaya N.V., Sokolov Yu.V. [Study of coping strategies of volunteers of the palliative care]. *Smal'ta = Smalta* 2019; 2:34–40 (in Russian).

7. Kulagina N.V. [Preparedness to provide palliative care among health workers, volunteers and relatives of patients: a comparative analysis]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* 2020; 1:42–45 (in Russian).

8. Zhugel I.M., Afanasyeva A.A., Belyaeva A.V., Gostimsky I.A., Grigorieva K.M., Kravtsova K.A., Lisovskaya E.O., Meleshkina A.A., Nasifullina L.R., Smirnov Yu.V. [Simulation training of volunteers in palliative care and gastrostomy feeding]. *Forcipe* 2021; 4(S1):747–748 (in Russian).

9. Kuzmin K.V., Petrova L.E., Khasanova A.R. [Palliative care volunteers as an object of foreign scientific publications]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* 2025; 1:23–33 (in Russian).

10. Babcock L., Recalde M.P., Vesterlund L., Weingart L. Gender differences in accepting and receiving requests for tasks with low promotability. *American Economic Review* 107(3):714–747. <https://doi.org/10.1257/aer.20141734>

11. Vokhmintseva L.V. [Gender differences of tobacco smoking prevalence among first-year – third-year students Of Novosibirsk State Medical University]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2011; 39:56–60 (in Russian).

### Информация об авторах:

**Константин Викторович Кузьмин**, канд. ист. наук, доцент, руководитель Координационного научно-методического центра по социальной работе в системе здравоохранения Свердловской области, Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение «Свердловский областной медицинский колледж»; e-mail: [swsomk@gmail.com](mailto:swsomk@gmail.com)

### Author information:

**Konstantin V. Kuzmin**, PhD (History), Associate Professor, Head of the Coordinating Scientific and Methodological Center for Social Work in the Healthcare System of the Sverdlovsk Region, Sverdlovsk Regional Medical College; e-mail: [swsomk@gmail.com](mailto:swsomk@gmail.com)

---

**Евгения Сергеевна Набойченко**, д-р психол. наук, профессор, главный внештатный специалист – клинический психолог, Министерство здравоохранения Свердловской области; e-mail: dhona@mail.ru

**Evgenia S. Naboychenko**, PhD, DSc (Psychology), Professor, Chief Freelance Clinical Psychologist, Ministry of Health of the Sverdlovsk Region; e-mail: dhona@mail.ru

**Лариса Евгеньевна Петрова**, канд. социол. наук, доцент, профессор кафедры социокультурного развития территории, Муниципальное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Екатеринбургская академия современного искусства (институт)»; e-mail: petrova@eaca.ru

**Larisa E. Petrova**, PhD (Sociology), Associate Professor, Professor of the Department of Sociocultural Development of the Territory, Yekaterinburg Academy of Contemporary Art (Institute); e-mail: petrova@eaca.ru

**Альбина Ринатовна Хасанова**, методист, Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение «Свердловский областной медицинский колледж»; e-mail: albeni96@gmail.com

**Albina R. Khasanova**, Methodologist (Educational Specialist), Sverdlovsk Regional Medical College; e-mail: albeni96@gmail.com

---

*Поступила 27.05.2025  
Принята к печати 07.07.2025*

*Received May 27, 2025  
Accepted July 07, 2025*

---

УДК 616.24/233-008.6-036.12:616-053.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-129-136

**МАСКА МНОГИХ БОЛЕЗНЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ  
ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ**

**С.В.Пичугина<sup>1</sup>, Г.П.Евсеева<sup>1</sup>, Е.В.Книжникова<sup>1</sup>, В.В.Полубарцева<sup>1</sup>, С.Г.Гандуров<sup>2</sup>, С.В.Супрун<sup>1</sup>,  
О.А.Лебедько<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>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, корпус 1

<sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница имени А.К.Пиотровича» министерства здравоохранения Хабаровского края, 680003, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, характеризующееся поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса и бронхоэктазов. **Цель.** Описать наблюдение пациента с ПЦД для ознакомления врачей с клиническими особенностями заболевания и современными возможностями диагностики. **Материалы и методы.** Приведено описание клинического случая выявления ПЦД у ребенка, наблюдавшегося в Хабаровском филиале ДНЦ ФПД – НИИ Омид. **Результаты.** На основании анамнестических (пульмонологический анамнез с шести месяцев, неоднократные затяжные бронхиты, пневмонии), клинических (частые риниты, отиты, влажный кашель), инструментальных (спиральная компьютерная томография, бронхоскопия) данных у ребенка был заподозрен диагноз ПЦД. При проведении высокоскоростной видеомикроскопии было выявлено значительное снижение функции цилиарного эпителия за счет сокращения процента клеток с подвижными ресничками, уменьшения частоты движения ресничек, измененного характера их биения. При полногеномном исследовании обнаружили компаунд-гетерозиготу в гене *DNAH9*, ассоциированную с заболеванием: первичная цилиарная дискинезия, тип 40. Пациенту был установлен диагноз: врожденный порок развития бронхов: первичная цилиарная дискинезия Q32.4. **Заключение.** Продемонстрированы трудности и возможности диагностики ПЦД, способствующие назначению адекватной систематической терапии – ключевого условия оптимистического прогноза у детей с данной нозологией.

*Ключевые слова:* первичная цилиарная дискинезия, дети.

**A MASK OF MANY DISEASES: A CLINICAL CASE OF DIAGNOSTICS OF PRIMARY  
CILINARY DISKINESIA**

**S.V.Pichugina<sup>1</sup>, G.P.Evseeva<sup>1</sup>, E.V.Knizhnikova<sup>1</sup>, V.V.Polubartseva<sup>1</sup>, S.G.Gandurov<sup>2</sup>, S.V.Suprun<sup>1</sup>, O.A.Lebed'ko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich, 6 Progressivnaya Str., Khabarovsk, 680003, Russian Federation

**Контактная информация**

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

**Correspondence should be addressed to**

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

**Для цитирования:**

Пичугина С.В., Евсеева Г.П., Книжникова Е.В., Полубарцева В.В., Гандуров С.Г., Супрун С.В., Лебедько О.А. Маска многих болезней: клинический случай диагностики первичной цилиарной дискинезии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.129–136. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-129-136

**For citation:**

Pichugina S.V., Evseeva G.P., Knizhnikova E.V., Polubartseva V.V., Gandurov S.G., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. A mask of many diseases: a clinical case of diagnostics of primary ciliary dyskinesia // *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):129–136 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-129-136

**SUMMARY. Introduction.** Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disease from the group of ciliopathies, characterized by involvement of all parts of the respiratory tract with the development of a chronic inflammatory process and bronchiectasis. **Aim.** To describe the observation of a patient with PCD in order to familiarize physicians with the clinical features of the disease and current diagnostic capabilities. **Materials and methods.** A clinical case of PCD detected in a child followed at the Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute for the Protection of Motherhood and Childhood — is presented. **Results.** Based on anamnestic (pulmonological history since six months of age, repeated protracted bronchitis, pneumonias), clinical (frequent rhinitis, otitis, wet cough), and instrumental (spiral computed tomography, bronchoscopy) data, PCD was suspected in the child. High-speed video microscopy revealed a marked decrease in ciliated epithelium function due to a reduction in the percentage of cells with motile cilia, decreased ciliary beat frequency, and an altered beat pattern. Whole-genome testing detected a compound heterozygote in the *DNAH9* gene associated with the disease: primary ciliary dyskinesia, type 40. The patient was diagnosed with: congenital malformation of the bronchi: primary ciliary dyskinesia Q32.4. **Conclusion.** The difficulties and possibilities of diagnosing PCD are demonstrated, facilitating the prescription of adequate systemic therapy — a key condition for an optimistic prognosis in children with this nosology.

*Key words:* primary ciliary dyskinesia, children.

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – орфанное заболевание, в основе которого лежит нарушение подвижности ресничек в дыхательных путях и аналогичных им структур, приводящее к хроническим оториноларингологическим и пульмонологическим заболеваниям. Среди живорожденных детей данная патология встречается с частотой 1:15000–1:30000 [1, 2]. Клинический фенотип ПЦД схож с другими респираторными заболеваниями, ни один диагностический тест не является идеальным для подтверждения ПЦД [3]. Тем не менее, существует несколько ключевых признаков, позволяющих заподозрить его наличие. Для большинства случаев характерна ранняя манифестация заболевания: неонатальный респираторный дистресс синдром, который может проявляться через 12-72 часа после рождения у доношенного ребенка и приводить (по данным рентгенограммы грудной клетки) к долевым ателектазам [4]. В клинической картине заболевания на первый план выступает постоянный круглогодичный влажный кашель, который начинается в первые месяцы жизни, не связан с сезонностью и никогда полностью не купируется даже при длительных курсах терапии. Заболевание протекает по типу хронического обструктивного бронхита с частыми обострениями, сопровождается отделением значительного количества гнойной мокроты и одышкой. При рентгенологическом исследовании выявляются фиброзные изменения легочной ткани и бронхоэктазы [5]. Помимо вовлечения в патологический процесс нижних дыхательных путей, обращает на себя внимание поражение ЛОР-органов, которое может встречаться у 71–95% пациентов. У маленьких детей регистрируют рецидивирующие острые отиты, а у более старших – хронический средний отит [6].

Выделены основные клинико-анамнестические этапы эволюции болезни, позволяющие лучше понять закономерности ее развития [7]. С возраста 5,9 месяцев впервые документируются рецидивирующие респираторные инфекционные заболевания [ДИ 2,87; 8,99]. В среднем в возрасте 6 месяцев появляется ежедневный кашель различного характера [ДИ 3,03; 8,94]. С воз-

раста 9 месяцев [ДИ 4,71; 14,55] присоединяется стойкое затруднение носового дыхания с последующим вовлечением органов слуха, в виде острого среднего отита, по поводу которого родители обращаются за медицинской помощью в среднем уже в 25 месяцев [ДИ 15,83; 35,04].

Физикальные изменения в легких, как правило, характеризуются двусторонними множественными разнокалиберными хрипами, меняющими вокальность после откашливания. Перкуторный звук над патологически измененными участками легких несколько укорочен. Грудная клетка имеет различные деформации, отмечаются, как выбухания в проекции сердца, так и воронкообразные дефекты. Для детей с прогрессирующим течением заболевания характерно отставание в физическом развитии [8]. У больных с наиболее тяжелым вариантом течения заболевания отмечается утолщение ногтевых фаланг пальцев, по типу «барабанных палочек», изменение формы ногтей по типу «часовых стекол» [8]. Наличие характерной клинико-анамнестической картины, а именно ранняя манифестация заболевания с поражением органов дыхания, наличие аномалий расположения внутренних органов, тотальность поражения респираторного тракта являются поводом заподозрить течение ПЦД и провести специфическую диагностику с целью уточнения диагноза.

Первичную цилиарную дискинезию нужно дифференцировать с муковисцидозом, первичными иммунодефицитными состояниями, врожденными аномалиями строения бронхиального дерева, бронхоэктазами другого происхождения, бронхиальной астмой, врожденными аномалиями сердечно-сосудистой системы [9, 10].

В настоящий момент не существует единого «золотого стандарта» диагностики ПЦД, и диагноз устанавливается по результатам совокупности полученных данных в сочетании с характерной клинической картиной. С целью выявления первичной цилиарной дискинезии предложена шкала PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) – опросник для врачей, созданный Ев-

ропейским Респираторным Обществом [3]. PICADAR применяется для пациентов с постоянным влажным кашлем и имеет семь прогностических параметров. Чувствительность и специфичность данной шкалы составляет 0,90 и 0,75 при пороговом значении 5 баллов. При наличии синдрома Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR  $\geq 10$  – диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов [2, 10, 11]. В качестве скрининг-диагностики для выявления больных с ПЦД используется метод определения назального уровня оксида азота, который при данной патологии снижен, что позволяет заподозрить течение заболевания и применить более специфические методы диагностики, такие как анализ реснитчатого эпителия путем световой и электронной микроскопии [10, 11]. Его результатом является оценка частоты и характера биения, а также морфологических особенностей цилиарного эпителия, что позволяет с высокой вероятностью установить наличие ПЦД [12, 13]. Подтвердить диагноз позволяет генетическое тестирование на часто встречающиеся мутации [10-12]. На сегодняшний день мутации, вызывающие ПЦД, идентифицированы в 49 генах, однако ежегодно их число расширяется. Выделяют мутации в генах, кодирующие белки динеиновых ручек (DNAH), радиальных спиц, центрального аппарата, нексисовых связок и белки, обеспечивающие нормальную сборку ресничек [1, 7, 11]. Тем не менее, 20-30% пациентов с характерными признаками ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов [2, 3].

Несмотря на наличие характерных клинических симптомов ПЦД, заболевание остается недостаточно известным в педиатрической пульмонологии, что затрудняет своевременную диагностику, особенно в случаях без обратного расположения внутренних органов, что приводит к запаздыванию лечения и увеличивает риск инвалидизации пациентов. Цель: описать клинический случай у ребенка с ПЦД для ознакомления врачей с клиническими особенностями заболевания и современными возможностями диагностики.

#### Клиническое наблюдение

*Девочка А., 2010 г.р.*, наблюдалась в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД с жалобами на постоянный кашель с отхождением гнойной мокроты. Из анамнеза жизни: ребенок от 5-й беременности, 3-х срочных физиологических родов, вес при рождении 3320 г, длина 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, выписана из родильного отделения в срок. Была привита по индивидуальному плану. Из наследственного анамнеза девочки было выяснено, что отец страдал частыми синуситами.

*История заболевания:* ребенок с отягощенным пульмонологическим анамнезом. Первый эпизод бронхита был зафиксирован в возрасте 6 месяцев. В 9 месяцев девочка перенесла двустороннюю пневмонию микоплазменной этиологии, в последующем – внутри-

больничную очагово-сливную пневмонию справа, пневмококковой этиологии. Отит двусторонний. Белково-энергетическая недостаточность 2 степени. Лечение получала стационарно по месту жительства. После выписки сохранялся кашель. При повторной госпитализации в возрасте 11 месяцев при исследовании крови на специфические иммуноглобулины (Ig) G методом иммуноферментного анализа (ИФА) была выявлена положительная реакция к антигенам плесени *Aspergillus fumigatus*, в посеве мокроты – *Candida albicans*  $10^5$  КОЕ/мл, по снимкам спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки (ОГК) признаков аномалии развития бронхиального дерева не определялось. Ввиду сохраняющегося постоянного кашля с мокротой в торакальном отделении КГБУЗ ДККБ (г. Хабаровск) была проведена диагностическая фибробронхоскопия (ФБС), при которой был выявлен диффузный слизисто-гнойный эндобронхит справа II степени интенсивности воспаления, диффузный катаральный эндобронхит слева I степени интенсивности воспаления. В посеве мокроты выделялся *Streptococcus pneumoniae*  $10^4$  КОЕ/мл.

В 1,5 года девочка была госпитализирована в НИИ ОМиД, где был исключен диагноз муковисцидоза (отрицательная потовая проба: хлориды пота – 8,9 ммоль/л). При микроскопическом анализе бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) выявлялись эозинофилы (68%), спирали Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена; в посеве мокроты этиологически значимой микрофлоры не обнаруживалось. Заключение рентгенографического обследования ОГК: «справа и слева на фоне общего вздутия легочных полей и усиления сосудистого рисунка очаговые тени, широкие неструктурные корни». При выполнении эзофагогастродуоденоскопии патологии не было выявлено. С диагностической целью и для санации бронхолегочного дерева проводилась ФБС. При эндоскопическом исследовании визуализировались диффузные воспалительные изменения II степени интенсивности: слизистая оболочка бронхов была гиперемирована, отечна, с участками зернистости. В просвете бронхов определялось большое количество вязкого, трудноотделяемого слизисто-гнойного секрета, больше слева. Левый нижнедолевой бронх был умеренно сужен, однако сегментарные бронхи проходимы. Слизистая оболочка характеризовалась малоподвижностью при дыхании. В посеве мокроты – *S. pneumoniae*  $10^4$  КОЕ/мл; при микроскопии лаважа – нейтрофилия. Ребенок был выписан с диагнозом: «Бронхолегочная дисплазия (J84.8), подозрение на врожденный порок развития легких: гипоплазия нижней доли левого легкого, период неполной ремиссии (Q33.6). Осложнения: Двусторонний диффузный хронический гнойный эндобронхит (J42). Сопутствующие состояния: Эозинофильный бронхоальвеолит?»

Далее пациентка неоднократно обследовалась в НИИ ОМиД. Госпитализация в октябре 2012 г. (2 года):

посев мокроты выявил наличие *C. albicans*. При рентгенографическом исследовании ОГК были отмечены повышенная воздушность легочной ткани, усиление легочного рисунка, который был обогащен и деформирован в базальных отделах. В декабре 2013 г. (3 года) по данным СКТ ОГК отмечалось некоторое уменьшение легочных полей в объеме в нижних долях с двух сторон. В сегментарных и субсегментарных бронхах правого и левого легкого были выявлены множественные цилиндрические бронхоэктазы. На экспираторных срезах – «спадение сегментарных и субсегментарных бронхов». Данная картина расценивалась как проявление двусторонней гипоплазии легких, был заподозрен синдром Вильямса-Кэмпбелла. При ФБС отмечались диффузные изменения слизистой оболочки бронхов по типу катарально-гнояного бронхита II степени интенсивности воспаления. Микроскопическое исследование БАЛЖ выявило 28% эозинофилов; при визуальной оценке отмечалась слабая подвижность реснитчатого эпителия. Из сопутствующей патологии был выявлен хронический аденоидит. В мае 2014 г., в возрасте 4 лет, при ФБС положительной динамики не отмечалось – сохранялась картина диффузного катарально-гнояного бронхита II степени интенсивности воспаления. Микроскопическое исследование БАЛЖ выявило преобладание нейтрофилов (95%). В последующем, до 2021 г., пациентка наблюдалась нерегулярно, при выраженных симптомах кашля, одышки получала ингаляционную терапию будесонидом и бронхолитиками по месту жительства.

В 2021 г. (11 лет) – госпитализация и обследование в КГБУЗ ДККБ. При проведении СКТ ОГК – признаки 2-х стороннего хронического бронхита; множественные цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы легких с 2-х сторон; ателектаз средней доли правого легкого, явления бронхоолита во 2 и 6 сегментах легких, абсцесс в 10 сегменте правого легкого. При ФБС – диффузный гнойный двусторонний эндобронхит II степени интенсивности воспаления. Пациентка выписана с диагнозом: «Врожденный порок развития легких: двусторонняя гипоплазия нижних долей (Q33.8). Синдром Вильямса Кэмпбелла. Осложнение: двухсторонний слизисто-гнойный бронхит».

В январе 2023 года (12 лет) девочка была госпитализирована в НИИ ОМиД в состоянии средней степени тяжести. Со слов матери, у ребенка постоянно сохранялись заложенность носа и продуктивный кашель с отхождением слизисто-гнойной мокроты зеленого цвета преимущественно в утренние часы. Положительный эффект в виде уменьшения частоты эпизодов кашля и снижения количества мокроты отмечался после ингаляций с ацетилцистеином (флуимуцил) в дозе 250 мг 2 раза в день курсами до 4 дней. При применении ингаляций с будесонидом клинического эффекта не наблюдалось.

*Объективный статус при поступлении* согласно истории болезни: состояние средней степени тяжести.

Девочка контактна, положение активное. Телосложение правильное, питание удовлетворительное. Кожные покровы бледные, чистые, умеренной влажности, отмечается периорбитальный цианоз и мраморный рисунок кожи. Периферического цианоза не было. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, чистые. Подкожно-жировая клетчатка была развита умеренно, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы не были увеличены. Обращало на себя внимание изменение ногтей пальцев рук по типу «часовых стекол». Костно-мышечная система – без видимой патологии. Носовое дыхание было умеренно затруднено. Грудная клетка: бочкообразной формы, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Частота дыхания 21 в минуту. При перкуссии определяется коробочный оттенок легочного звука над всей поверхностью легких. Аускультативно дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, выслушивается двусторонняя крепитация. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 ударов в минуту. Артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт.ст. Язык влажный, чистый, зев спокойный. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Менингеальных знаков нет, очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

*В клиническом анализе крови:* гемоглобин – 132 г/л, эритроциты –  $5,27 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $8,8 \times 10^9/л$ . Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы – 0%, сегментоядерные нейтрофилы – 47%, эозинофилы – 9% (референсные значения 0-5%), базофилы – 1%, лимфоциты – 35%, моноциты – 8%. СОЭ ускорено до 18 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) до 78 мкмоль/л (референсные значения 45-72 мкмоль/л). *Иммунологическое исследование* выявило значительное повышение уровней иммуноглобулинов: IgA – 4,78 г/л (референсные значения 1,14-2,22 г/л), IgM – 2,86 г/л (референсные значения 0,64-1,26 г/л), IgG – 30,1 г/л (референсные значения 10,27-14,9 г/л). Уровень IgE – 7,24 МЕ/мл (референсные значения до 120 МЕ/мл). Циркулирующие иммунные комплексы повышены до 109 ед. (референсные значения 36-50 ед.). *Серологические исследования:* выявлены антитела класса G к *Aspergillus* spp. (результат положительный), к *Helicobacter pylori* (КП 5,72 – положительный результат), к аскаридам (КП 2,73 – положительный результат), к токсокарам (КП 1,24 – положительный результат).

*Макроскопическое исследование мокроты:* серо-зеленого цвета, гнойного характера. *Цитологическое исследование мокроты:* плоский эпителий 5-6 в поле зрения, альвеолярные макрофаги 12-15 в поле зрения,

лейкоцитоз («лейкоциты покрывают все поле зрения»), эритроциты 2-3 в поле зрения, эозинофилы 4-5 в поле зрения. Микобактерии туберкулеза не были обнаружены. В мазке из зева был выявлен вирус простого герпеса 6 типа, при обследовании на *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* был получен отрицательный результат. При бактериологическом исследовании мокроты был выделен *Haemophilus influenzae* 10<sup>4</sup> КОЕ/мл I биотип, чувствительный к цефотаксиму, амоксициллину/клавуланату, левомецитину, тетрациклину, ампициллину. Грибы рода *Candida* не обнаруживались.

По данным электрокардиографии: синусовая аритмия, ЧСС – 74-110/мин, нормальное положение электрической оси сердца; умеренные изменения в миокарде.

При исследовании функции внешнего дыхания методом спирометрии: вентиляционные показатели в пределах возрастной нормы, проба с беродуалом – отрицательная. До пробы форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) составляла 2,51 л (103%), объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 2,03 л (90%), пиковая объемная скорость (ПОС) – 4,28 л/с (89%), мгновенная объемная скорость (МОС) выдоха на уровне 25, 50, 75 ФЖЕЛ: МОС<sub>25</sub> – 3,77 л/с (88%), МОС<sub>50</sub> – 2,33 л/с (79%), МОС<sub>75</sub> – 0,92 л/с (60%); после пробы: ФЖЕЛ – 2,3л (94%), ОФВ<sub>1</sub> – 2,03л (90%), ПОС – 4л/с (83%), МОС<sub>25</sub> – 3,6 л/с (84%), МОС<sub>50</sub> – 2,1 л/с (72%), МОС<sub>75</sub> – 1,27 л/с (83%). Количество баллов по предиктивной шкале для выявления признаков ПЦД – PICADAR – 6. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе – 14 ppb (референсные значения – 10-20 ppb). По данным пульсоксиметрии признаков гипоксемии в покое не выявлялось (сатурация артериальной крови (SpO<sub>2</sub>) составила 99% при ЧСС 90 уд/мин). При рентгенографическом исследовании ОГК определялось повышение прозрачности верхних долей обоих легких. В нижнемедиальных отделах с обеих сторон отмечалось снижение пневматизации, нечеткость легочного рисунка в проекции S4-5, S10. Там же были выявлены участки буллезно-кистозной трансформации легочной ткани. Легочный рисунок был усилен, деформирован по смешанному типу. По данным СКТ ОГК отмечались признаки хронического бронхита с 2-х сторон, множественные цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы с обеих сторон, фиброателектаз средней доли справа, признаки бронхоолита в 5, 9 сегментах и нижней доли левого легкого, пневмофиброз в 5, 10 сегментах левого легкого. На рентгенографии придаточных пазух носа было выявлено понижение пневматизации верхнечелюстных пазух. При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек параметры в пределах возрастной нормы.

Ребенок получал антибактериальную, муколитическую, бронхолитическую терапию с положительным эффектом. Был выписан с диагнозом: «Врожденный порок развития легких – распространенные цилиндри-

ческие и мешотчатые бронхоэктазы обоих легких (синдром Вильямса-Кэмпбелла); хронический обструктивный бронхит; гнойный эндобронхит; плевромневмофиброз в 5,10 сегментах левого легкого; дыхательная недостаточность I степени; хронический аденоидит; не исключается первичная цилиарная дискинезия».

С целью верификации диагноза, ребенок был направлен на плановую госпитализацию в обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где проводилось стационарное обследование и лечение. В ходе обследования по данным лабораторных анализов крови отклонений не было выявлено (в том числе аллерген-специфических IgE). Показатели спирометрии были без явных отклонений от нормы: исходно жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила 80%, ФЖЕЛ – 82%, ОФВ<sub>1</sub> – 87%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 90%, ПОС – 70%, МОС<sub>25</sub> – 73%, МОС<sub>50</sub> – 70%, МОС<sub>75</sub> – 85%. Проба с бронхолитиком была отрицательная: ЖЕЛ – 73%, ФЖЕЛ – 84%, ОФВ<sub>1</sub> – 90% (+4,1% или 90 мл), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 91%, ПОС – 99%, МОС<sub>25</sub> – 106%, МОС<sub>50</sub> – 91%, МОС<sub>75</sub> – 91%. Показатели бодиплетизмографии: эффективное общее бронхиальное сопротивление (БС) было в пределах нормы (113% от должного); общая емкость легких – 90% от должного; соотношение остаточного объема лёгких (ООЛ) к общей ёмкости лёгких (ОЕЛ) – 27%, внутригрудной объем газа (ВГО) – 116% от должного. Общее заключение по бодиплетизмографии: умеренная неравномерность легочной вентиляции без изменения ОЕЛ и БС. По данным рентгенографии ОГК – признаки бронхоэктатических изменений и пневмосклероза в области средних отделов с двух сторон, хронического бронхита. По результатам проведения высокоскоростной видеомикроскопии (ВСВМ) биопсии слизистой носа отмечалось значительное снижение функции цилиарного эпителия за счет снижения процента клеток с подвижными ресничками, снижение частоты движения ресничек, изменение характера биения. Для уточнения диагноза ПЦД было проведено полногеномное исследование, которое выявило компауд-гетерозиготу в гене *DNAH9*, ассоциированную с заболеванием ПЦД тип 40 (код по классификатору OMIM – 618300). В результате проведенного исследования на основании анамнестических, клинических и инструментальных данных, данных ВСВМ и молекулярно-генетического исследования, девочке был установлен диагноз: «Первичная цилиарная дискинезия (Q33.8)».

В настоящее время пациентка продолжает наблюдаться в НИИ Омид у врача-пульмонолога с рекомен-

дациями: соблюдение общего режим, ограничение контактов с инфекционными больными, занятие спортом, использование при лечении небулайзера с низкочастотным компрессором. Фармакологическое лечение включает регулярную, на постоянной основе, муколитическую терапию (2 раза в день) – ингаляцию гипертонического 3% раствора NaCl с 0,1% натрия гиалуронатом – 3 мл с обязательным проведением кинезитерапии после процедур. При обострении (бронхообструктивном синдроме) – применение раствора ипратропия бромида/фенотерола 7-8 капель в 0,9% растворе NaCl 3-4 мл (3 раза в день); при присоединении ОРВИ подключение курсами антибактериальной терапии не менее 14 дней, в максимальных возрастных дозировках, в соответствии с чувствительностью микробной флоры. Помимо этого рекомендована регулярная терапия хронического риносинусита на постоянной основе (2 раза в день) – назальный душ 0,9% NaCl (250 мл/сутки), мометазонафураат по 1 дозе в каждый носовой ход; при обострении – будесонид (125 мкг), 1 раз в день в течение 10-14 дней или тиамфениколаглицинат ацетилцистеинат (250 мг), 1 раз в день в течение 7 дней. Дополнительно ежедневно приём витамина Д3 2000 МЕ 4 капли 1 раз в день, кинезитерапия (лечебная физкультура, массаж, дренаж, дыхательная гимнастика) 2 раза в день. Рекомендованы туберкулинодиагностика 2 раза в год, вне периодов обострения вакцинация в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (группа повышенного риска по пневмококковой, гемофильной, менингококковой инфекций).

### Обсуждение

Представленный случай демонстрирует сложность ранней диагностики ПЦД, что может быть связано с редкостью данного заболевания, недостаточной информированностью специалистов, отсутствием единого метода «золотого стандарта» диагностики и недостаточным технологическим обеспечением в отдаленных районах РФ. Ранняя постановка диагноза и лечение способно улучшить прогноз, минимизировать развитие осложнений заболевания и предотвратить инвалидизацию ребенка. Диагностическое обследование на предмет ПЦД следует проводить у доношенных младенцев с необъяснимыми нарушениями дыхания и/или бронхоэктазами, транспозицией внутренних органов или длительной потребностью в кислородной терапии.

Практикующему врачу следует заподозрить течение ПЦД при наличии следующих ключевых особен-

ностей: ранний дебют респираторных симптомов, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (повторные эпизоды пневмонии и бронхита в раннем возрасте), хронический кашель с отхождением гнойной мокроты с раннего возраста, поражение ЛОР-органов (постоянная заложенность носа, отхождение слизистогнойного отделяемого, повторные отиты), формирование бронхоэктазов в раннем возрасте, отсутствие или низкая эффективность стандартной терапии, а также низкий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. Следует отметить, что нормальные показатели функции внешнего дыхания не исключают ПЦД на ранних стадиях. Окончательный диагноз ПЦД, как в представленном случае, может быть установлен только после проведения специфических исследований в специализированном центре, включая исследование биопсии слизистой носа и генетическое тестирование. Это подчеркивает важность направления пациентов с подозрением на ПЦД в специализированные центры для подтверждения диагноза.

### Заключение

В связи с трудностью идентификации данного заболевания, когда его клинические проявления маскируются под недифференцированное хроническое воспаление, и крайне невысокой осведомленностью врачей о ПЦД, диагностика данной патологии в большинстве случаев несвоевременна. Детям с ПЦД требуется максимально раннее установление диагноза, так как вовремя начатое лечение способно улучшить прогноз и предотвратить инвалидизацию ребенка. На примере клинического наблюдения нами продемонстрированы современные возможности диагностики ПЦД. Больные с подозрением на ПЦД нуждаются в комплексном обследовании. Выделение клинико-генетических вариантов ПЦД позволяет осуществлять дифференцированный подход к наблюдению за детьми, улучшить качество их жизни.

### 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. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D., Zariwala M.A., Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 188, Iss. 8. P.913–922. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI>
2. Кондрагьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л., Поляков А.В., Чернуха М.Ю., Кондратенко О.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Гембицкая Т.Е., Брагина Е.Е., Рачина С.А.,

Малахов А.Б., Поляков Д.П., Одинаева Н.Д., Куцев С.И. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года // Пульмонология. 2022. Т.32, №4. С.517–538. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538>

3. O'Connor M.G., Horani A., Shapiro A.J. Progress in diagnosing primary ciliary dyskinesia: The North American perspective // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol.11, Iss.7. Article number:1278. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071278>

4. Mallowney T., Manson D., Kim R., Stephens D., Shah V., Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress // *Pediatrics*. 2014. Vol.134, Iss. 6. P.1160–1166. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0808>

5. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии // Пульмонология. 2023. Т.33, №6. С.731–738. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738>

6. Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Озерская И.В., Цверева А.Г., Топилин О.Г., Айрапетян М.И., Стрельникова В.А., Ахмина Н.И., Булдаков И.А., Пушко Л.В., Горев В.В. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т.101, №1. С.107–114. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114>

7. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические параллели у детей с первичной цилиарной дискинезией // Пульмонология. 2024. Т.34, №2. С.176–183. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-2-176-183>

8. Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and mucociliary clearance // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017. Vol.9, Iss.4. Article number:a028241. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028241>

9. Zi X.X., Guan W.J., Peng Y., Tan K.S., Liu J., He T.T., Ong Y.K., Thong M., Shi L., Wang D.Y. An integrated analysis of radial spoke head and outer dynein arm protein defects and ciliogenesis abnormality in nasal polyps // *Front. Genet.* 2019. Vol.10. Article number:1083. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01083>

10. Olm M.A., Caldini E.G., Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia // *J. Bras. Pneumol.* 2015. Vol. 41, Iss.3. P.251–263. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004447>

11. Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Попова В.М., Брагина Е.Е. Клинический случай первичной цилиарной дискинезии у ребенка до года с впервые описанным патогенным генетическим вариантом гена DNAH5 // Архив педиатрии и детской хирургии. 2023. Т.1, №1. С.78–87. <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-1-1-78-87>

12. Wee W.B., Kinghorn B., Davis S.D., Ferkol T.W., Shapiro A.J. Primary ciliary dyskinesia // *Pediatrics*. 2024. Vol.153, Iss.6. Article number:e2023063064. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063064>

13. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т.64, №5. С.123–133. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>

## REFERENCES

1. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D., Zariwala M.A., Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(8):913–922. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI>

2. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L., Polyakov A.V., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Gembitskaya T.E., Bragina E.E., Rachina S.A., Malakhov A.B., Polyakov D.P., Odinaeva N.D., Kutsev S.I. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pulmonologiya* 2022; 32(4):517–538 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538>

3. O'Connor M.G., Horani A., Shapiro A.J. Progress in diagnosing primary ciliary dyskinesia: The North American perspective. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(7):1278. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071278>

4. Mallowney T., Manson D., Kim R., Stephens D., Shah V., Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 134(6):1160–1166. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0808>

5. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pulmonologiya* 2023; 33(6):731–738 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738>

6. Frolov P.A., Kolganova N.I., Ovsyannikov D.Yu., Ozerskaya I.V., Tsvetava A.G., Topilin O.G., Airapetyan M.I., Strelnikova V.A., Akhmina N.I., Buldakov I.A., Pushko L.V., Gorev V.V. [Possibilities of early diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2022; 101(1):107–114 (in Russian). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114>

7. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Parallels between clinical and genetic characteristics in children with primary ciliary dyskinesia]. *Pulmonologiya* 2024; 34(2):176–183 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-2-176-183>

8. Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9(4):a028241. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028241>

9. Zi X.X., Guan W.J., Peng Y., Tan K.S., Liu J., He T.T., Ong Y.K., Thong M., Shi L., Wang D.Y. An integrated analysis of radial spoke head and outer dynein arm protein defects and ciliogenesis abnormality in nasal polyps. *Front. Genet.* 2019; 10:1083. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01083>

10. Olm M.A., Caldini E.G., Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J. Bras. Pneumol.* 2015;41(3):251–263. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004447>
11. Kondratyeva E.I., Kiyan T.A., Popova V.M., Bragina E.E. [A clinical case of primary ciliary dyskinesia in a child under one year of age with a newly described pathogenic genetic variant of the DNAH5 gene]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii = Archive of Pediatrics and Children's Surgery* 2023; 1(1): 78–87 (in Russian). <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-1-1-78-87>
12. Wee W.B., Kinghorn B., Davis S.D., Ferkol T.W., Shapiro A.J. Primary ciliary dyskinesia. *Pediatrics* 2024;153(6):e2023063064. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063064>
13. Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019; 64(5):123–133 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>

**Информация об авторах:**

**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: Sabina41@mail.ru

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

**Сергей Геннадьевич Гандуров**, канд. мед. наук, торакальный хирург, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» имени А.К.Пiotrovichа министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: dkkb.medkhv.ru

**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; e-mail: 1904lenok@mail.ru

**Валентина Викторовна Полубартцева**, врач-педиатр, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: niomid2017@yandex.ru

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

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

**Author information:**

**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: Sabina41@mail.ru

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

**Sergey G. Gandurov**, MD, PhD (Med.), Thoracic Surgeon, Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich; e-mail: dkkb.medkhv.ru

**Elena V. Knizhnikova**, Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection. E-mail: 1904lenok@mail.ru

**Valentina V. Polubartseva**, MD, Pediatrician, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: niomid2017@yandex.ru

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

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

УДК 616.248:577.353.6]616-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-137-151

## РЕЦЕПТОРЫ ГОРЬКОГО ВКУСА TAS2R КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МИШЕНИ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А.В.Конев

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

**РЕЗЮМЕ.** В обзоре обобщены современные данные о роли эктопических рецепторов горького вкуса (TAS2R) в патогенезе бронхиальной астмы (БА) в контексте персонализированного подхода к терапии. TAS2R, экспрессируемые в эпителии дыхательных путей, гладкой мускулатуре и иммунокомпетентных клетках, участвуют в ключевых звеньях воспалительного процесса и регуляции бронхиального тонуса. Активация TAS2R приводит к релаксации гладкой мускулатуры дыхательных путей через сигнальные каскады, независимые от  $\beta_2$ -адренорецепторов и цАМФ, что обеспечивает эффективность в условиях сниженной чувствительности к  $\beta_2$ -агонистам. В T2-высоком эндотипе БА TAS2R подавляют интерлейкины (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-13, снижая эозинофильное воспаление и дегрануляцию тучных клеток. В не-T2-вариантах БА рецепторы ингибируют провоспалительные медиаторы (ИЛ-17, ИЛ-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), уменьшают активность нейтрофилов и макрофагов. TAS2R рассматриваются как перспективные фармакологические мишени, особенно в трудно контролируемых формах астмы, резистентных к ингаляционным глюкокортикостероидам. В научной литературе упоминаются исследования препаратов, которые обладают агонистической активностью в отношении TAS2R, и ведутся поиски эндогенных агонистов рецепторов. Представленный материал подчёркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на уточнение молекулярных механизмов действия TAS2R, перспективы применения TAS2R-ориентированной терапии при различных эндотипах БА, оценку клинической эффективности и безопасности терапевтических агентов, направленных на персонализацию лечения БА на основе изучения генетических и функциональных особенностей этих рецепторов.

*Ключевые слова:* TAS2R, бронхиальная астма, гладкомышечные клетки дыхательных путей, иммуномодуляция, эпителиальный барьер, цитокины, персонализированная терапия.

## BITTER TASTE RECEPTORS TAS2R AS PROMISING TARGETS IN PERSONALISED THERAPY OF ASTHMA

A.V.Konev

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

**SUMMARY.** This review summarises current data on the role of ectopic bitter-taste receptors (TAS2R) in the pathogenesis of asthma within a personalised-therapy framework. TAS2R expressed in airway epithelium, airway smooth-muscle cells and immunocompetent cells participate in key inflammatory pathways and regulate bronchial tone. Receptor activation induces airway smooth-muscle relaxation through signalling cascades that are independent of  $\beta_2$ -adrenergic receptors and cAMP, maintaining efficacy when  $\beta_2$ -agonist sensitivity is reduced. In the T2-high endotype, TAS2R suppress IL-4, IL-5 and IL-13, thereby attenuating eosinophilic inflammation and mast-cell degranulation. In non-T2 asthma, TAS2R inhibit pro-inflammatory mediators (IL-17, IL-8/CXCL8, TNF- $\alpha$ ) and curb neutrophil and macrophage activity. Consequently, TAS2R are viewed as promising pharmacological targets, particularly for difficult-to-control asthma resistant to inhaled glucocorticosteroids. The literature already cites compounds with TAS2R-agonist activity, and the search for

### Контактная информация

Андрей Викторович Конев, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов 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: andrkonev@vk.com

### Correspondence should be addressed to

Andrey V. Konev, Postgraduate student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: andrkonev@vk.com

### Для цитирования:

Конев А.В. Рецепторы горького вкуса TAS2R как перспективные мишени в персонализированной терапии бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.137–151. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-137-151

### For citation:

Konev A.V. Bitter taste receptors TAS2R as promising targets in personalised therapy of asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):137–151 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-137-151

novel endogenous agonists is ongoing. The evidence underscores the need for further studies to clarify TAS2R molecular mechanisms, evaluate TAS2R-oriented therapy across asthma endotypes, and assess the clinical efficacy and safety of agents designed to personalise treatment based on the genetic and functional characteristics of these receptors.

*Key words:* TAS2R, asthma, airway smooth-muscle cells, immunomodulation, epithelial barrier, cytokines, personalised therapy.

### От клинических фенотипов к иммунологическим эндотипам: эволюция понимания гетерогенности бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) представляет собой одно из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, встречающееся в различных возрастных группах, включая как детское, так и взрослое население. На сегодняшний день БА рассматривается как гетерогенное заболевание, характеризующееся разнообразием клинических фенотипов и патофизиологических механизмов [1]. Пусковыми факторами его обострения, как правило, выступают различные внешние и внутренние триггеры, включая воздействие аллергенов, психоэмоциональный стресс, физическую нагрузку, а также влияние загрязняющих веществ природного, техногенного и бытового происхождения [2]. Указанные триггеры индуцируют каскад воспалительных реакций, степень выраженности и характер которых определяются индивидуальной предрасположенностью пациента и типом иммунного ответа.

Помимо типичных респираторных проявлений, значительная часть пациентов с БА испытывают системные симптомы, выражающиеся в ограничении физической активности, повышенной утомляемости и общем снижении качества жизни [3]. Следует отметить, что эти жалобы нередко коррелируют с тяжёлым течением заболевания либо его неконтролируемыми формами, и тем самым служат дополнительными маркерами неблагоприятного прогноза.

Гетерогенность БА легла в основу концепции фенотипирования заболевания, в рамках которой была принята попытка систематизировать пациентов по совокупности клинических и функциональных характеристик, а также клеточно-молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования и течения БА. Наиболее близко к современному пониманию фенотипов БА приблизился Г.Б. Федосеев, который в 1982 г. представил 10 клинико-патогенетических вариантов БА [4]. В настоящее время предлагается классификация, включающая шесть фенотипов [1]: (1) аллергическая БА; (2) неаллергическая форма; (3) БА с поздним дебютом; (4) БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей; (5) астма, ассоциированная с ожирением; (6) астма с преобладанием кашля (кашлевая астма) [5]. Очевидно, что предложенное деление носит операционально-прикладной характер и не отражает всей полноты патогенетических различий между фенотипами [6]. В результате этого усилился интерес к эндотипированию БА – концепции, предполагающей выделение подтипов заболевания на основании характерных иммунологи-

ческих и молекулярных механизмов [7].

На сегодняшний день ключевым является разделение на два основных эндотипа: T2-ассоциированную астму (или T2-высокую) и не-T2-ассоциированную форму (T2-низкую) [8]. Эндотип T2-ассоциированной БА характеризуется преобладанием эозинофильного воспаления, опосредованного интерлейкинами (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, он может быть по клиническому профилю, как аллергическим, так и неаллергическим [1]. Диагностическими маркерами данного эндотипа служат повышение уровня эозинофилов в периферической крови ( $\geq 150$  клеток/мкл) и/или увеличение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $\text{FeNO} \geq 25$  ppb). Эти показатели, несмотря на определённые ограничения, получили признание в ряде клинических рекомендаций как ориентиры для подбора и назначения таргетной терапии [9]. В противоположность этому, не-T2-ассоциированная БА объединяет патофизиологически менее однородные формы заболевания, где преобладает нейтрофильный или малогранулоцитарный воспалительный ответ, часто устойчивый к ингаляционным кортикостероидам. Патогенез этих форм остаётся недостаточно изученным и, вероятно, вовлекает иные сигнальные пути, включая активацию врождённого иммунитета и цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17 [10].

Эндотипический подход лежит в основе персонализированной терапии бронхиальной астмы, позволяя прогнозировать эффективность лечения, особенно биологическими препаратами, и избегать неоправданного назначения дорогостоящих средств [11].

### Перспективы применения рецепторов TAS2R в персонализированной терапии бронхиальной астмы

Несмотря на значительный прогресс в терапии астмы, существующие подходы не всегда обеспечивают должный уровень контроля заболевания, особенно при не-T2-ассоциированном воспалении. Поэтому приоритетом становится выявление и изучение новых рецепторных систем и молекулярных путей, способных расширить арсенал терапевтических стратегий. Одной из таких перспективных мишеней являются внеклеточные рецепторы горького вкуса (TAS2R), активно экспрессируемые, в том числе, в дыхательных путях [12]. Их активация сопровождается не только запуском поведенческих защитных реакций (например, кашель, чихание, сплевывание и т.д.) [13], но и модуляцией мукоцилиарного клиренса [14], релаксацией гладкой мускулатуры бронхов [15], а также иммунорегуляторными эффектами [16], включая подавление

синтеза провоспалительных медиаторов [17].

Примечательно, что в доклинических моделях агонисты TAS2R, такие как хлорохин, демонстрировали более выраженное бронходилатирующее действие по сравнению с  $\beta_2$ -агонистом изопротеренолом, что позволяет рассматривать TAS2R как перспективные мишени для таргетной терапии хронических обструктивных воспалительных заболеваний дыхательных путей [18]. Кроме того, подтверждено, что TAS2R5 не подвергается быстрой десенситизации, поэтому делает его потенциальной мишенью для препаратов с устойчивым бронходилатирующим эффектом [19].

Целью настоящего обзора является обобщение и критический анализ актуальных данных о вовлечённости рецепторов горького вкуса TAS2R в патогенез различных эндотипов бронхиальной астмы. Особое внимание уделено вопросам эктопической экспрессии данных рецепторов в пределах системы органов дыхания, их взаимодействию с ключевыми звеньями иммунного ответа, а также перспективам применения полученных знаний в рамках персонализированного подхода к терапии гетерогенных форм заболевания. Рассматриваются потенциальные направления дальнейших исследований, включая уточнение молекулярных мишеней с разработкой новых стратегий фармакологического воздействия.

### Структура, классификация рецепторов горького вкуса TAS2R

TAS2R относятся к трансмембранным рецепторам, сопряженным с G-белком (GPCR). TAS2R состоят из гидрофобной трансмембранной области, короткого внеклеточного amino-конца, внутриклеточного карбоксильного конца, трех внеклеточных петель и трех межклеточных петель. У людей было идентифицировано двадцать пять различных подтипов TAS2R (hTAS2R) [20], включая TAS2R1, -3, -4, -5, -7, -8, -9, -10, -13, -14, -16, -19, -20, -30, -31, -38, -39, -40, -41, -42, -43, -45, -

46, -50 и -60. Гены, кодирующие TAS2R, сосредоточены на хромосомах 5p15, 7q31, и 12p13. Следует отметить, что TAS2R2, кодируемый одним из псевдогенов, в настоящее время считается 26-м функциональным рецептором горького вкуса человека в некоторых популяциях [21]. Номера hTAS2R были закреплены за всеми обнаруженными членами семейства при первоначальной аннотации; пропущенные позиции (например, TAS2R6, 11, 12) обозначают локусы-псевдогены, утратившие функцию у человека, но сохранённые в других млекопитающих [22].

Рецепторы TAS2R выделены в самостоятельный T-класс GPCR на основании ряда молекулярно-генетических и структурных признаков [23]. Их аминокислотная последовательность демонстрирует менее 20% идентичности с другими представителями суперсемейства GPCR, при этом TAS2R лишены консервативных доменов DRY и NPxxY, характерных для классических представителей рецепторной группы. Согласно данным филогенетического анализа, рецепторы TAS2R формируют изолированную ветвь, что подтверждает их обособленное эволюционное происхождение и функциональную специфику [24].

Представленный рисунок схематично иллюстрирует наиболее часто описанные изоформы рецепторов TAS2R, экспрессируемые различными клетками дыхательной системы. Гладкомышечные клетки преимущественно экспрессируют TAS2R5, -10, -14, -31 [12]; эпителиальные – TAS2R4, -14, -16, -38, -46 [25]. У иммунокомпетентных клеток профиль экспрессии варьирует: нейтрофилы – TAS2R38 [26], макрофаги — TAS2R4, -14, -38, -46 [27], тучные клетки – TAS2R3, -4, -10, -14, -46 [28], а лимфоциты обладают наибольшим разнообразием — TAS2R4, -5, -10, -13, -14, -19, -20 [29]. Следует учитывать, что представленный профиль экспрессии не является исчерпывающим для каждой клеточной популяции и отражает те изоформы, которые наиболее часто упоминаются в доступных исследованиях.

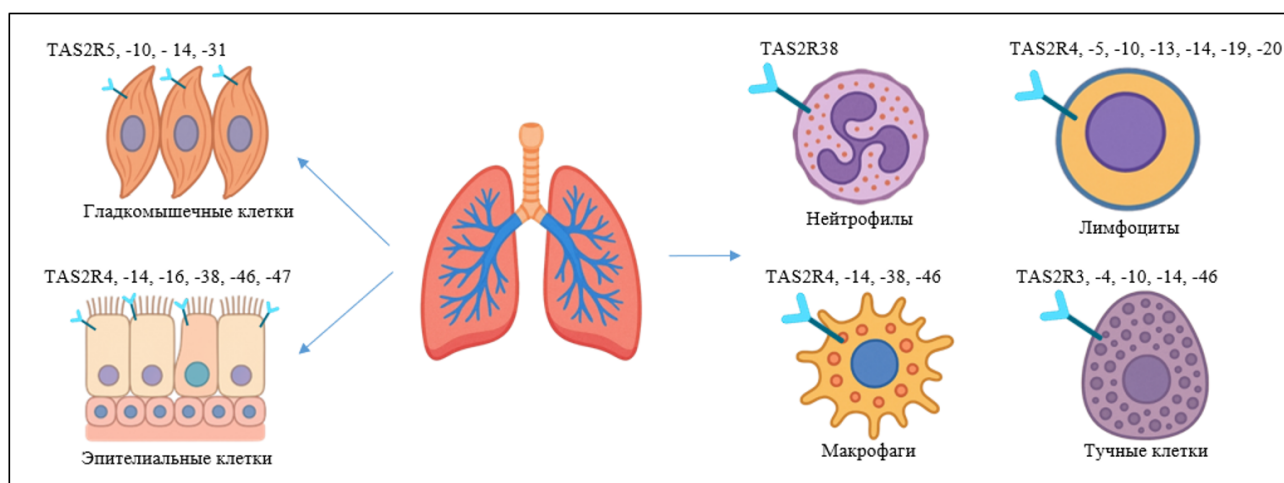


Рис. Клеточная экспрессия различных изоформ рецепторов горького вкуса TAS2R в дыхательных путях человека.

## Сигнальные пути рецепторов горького вкуса TAS2R

Связь между горькими соединениями и рецепторами TAS2R отличается высокой степенью сложности и поливалентности. Известны десятки тысяч горьких соединений различного происхождения и химической структуры, включая растительные, синтетические и бактериальные компоненты. Несмотря на наличие определённой специфичности, характерна выраженная двусторонняя избирательность: один и тот же рецептор способен реагировать на широкий спектр химически не родственных веществ, в то время как отдельные горькие соединения активируют несколько различных изоформ рецепторов, например, такие как TAS2R10, TAS2R14, и TAS2R46 [28]. Дополнительный интерес представляют вещества, проявляющие двойственную фармакологическую активность [30]. Так, например, цикламаг – синтетический подсластитель с характерным горьким послевкусием – может одновременно выступать как агонист, так и антагонист TAS2R в зависимости от условий взаимодействия [31].

Активация рецепторов TAS2R осуществляется через несколько сигнальных путей, сопряжённых с G-белками, сопровождаясь быстрыми изменениями концентраций вторичных мессенджеров. Один из механизмов включает связывание горьких лигандов (например, циклогексимида) с рецептором, что приводит к активации  $\alpha$ -субъединицы G-белка, снижающей уровень внутриклеточного цАМФ за счёт стимуляции фосфодиэстеразы. В результате инактивируются цАМФ-зависимые ионные каналы, что вызывает высвобождение  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, повышение его цитозольной концентрации и последующую деполяризацию мембраны [32]. Описанный механизм характерен для некоторых эффектов TAS2R, например, таким образом реализуется классический путь восприятия горечи, но не для гладкомышечных клеток дыхательных путей (ГМК ДП).

Кроме того, установлено, что некоторые вещества (например, хинин) способны блокировать калиевые каналы, индуцируя деполяризацию клеток, экспрессирующих TAS2R. Наряду с этим, активация G-белков и 1-фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатфосфодиэстеразы бета-2 ( $PLC\beta_2$ ) приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и активации катионных каналов TRPM4 и TRPM5, что сопровождается поступлением ионов натрия и усилением деполяризационного сигнала [33]. Интерпретация физиологических последствий стимуляции TAS2R требует учета тканевой специфичности их сигнальных каскадов, поэтому эти данные не могут быть напрямую экстраполированы на ГМК ДП.

Альтернативный путь реализуется через активацию  $\beta\gamma$ -комплекса G-белка, где его активация индуцирует  $PLC\beta_2$ -зависимый синтез инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерина. IP3 связывается со своими

рецепторами (IP3R), что мобилизует ионы кальция из эндоплазматического ретикула. Повышение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  приводит к деполяризации клеток через TRPM5 и секреции нейротрансмиттеров [34]. Описанный механизм характерен для париетальных клеток желудка человека, но не подтвержден для гладкомышечных клеток бронхов.

Таким образом, одни и те же горькие соединения способны активировать несколько сигнальных каскадов, как независимых, так и частично совпадающих, что свидетельствует о высоком уровне регуляторной сложности, характерной для TAS2R-опосредованной передачи сигнала в различных тканях.

Активация TAS2R в ГМК ДП сопровождается выраженным бронходилатирующим эффектом: в экспериментах на изолированной ГМК ДП *in vitro* было показано, что агонисты TAS2R вызывают релаксацию в 3 раза более выраженную по сравнению с  $\beta_2$ -адреномиметиками, при этом их действие реализуется вне зависимости от уровней внутриклеточного цАМФ [35]. Активация TAS2R в ГМК ДП опосредует расслабление через каскад, включающий активацию  $G\beta\gamma$ -субъединиц гетеротримерных G-белков, стимуляцию  $PLC\beta_2$ , мобилизацию внутриклеточного кальция и преимущественную активацию  $Ca^{2+}$ -зависимых калиевых каналов, что вызывает гиперполяризацию мембраны. Этот гиперполяризующий ответ доминирует над сопутствующей TRPM5-индуцированной деполяризацией, приводя к устойчивой релаксации гладкой мускулатуры бронхов [25].

### Активация TAS2R как стратегия модуляции T2-ассоциированного воспаления при БА

Первые экспериментальные данные, свидетельствующие о терапевтическом потенциале TAS2R, были получены на крысиных моделях, где было установлено, что хлорохин способен снижать уровень гистамина в лёгочной ткани [37]. На текущий момент накопленные сведения мировой научной литературы позволяют подойти к анализу участия TAS2R в патогенезе различных эндотипов БА.

Ключевое звено T2-опосредованного иммунного ответа представлено T-хелперами II типа, продуцирующими сигнальные молекулы ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые активируют как врождённые, так и адаптивные эффекторные клетки. Согласно полученным данным, экспрессия TAS2R на циркулирующих T-лимфоцитах человека демонстрирует чёткую зависимость от цитокинового окружения. В частности, в культуре клеток под действием ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 отмечается дозозависимое увеличение транскрипции TAS2R [38, 39]. Результаты C.Orsmark-Pietras et al., подтверждают иммуномодулирующие свойства TAS2R: их агонисты подавляют липополисахарид-индуцированное высвобождение целого ряда провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 [40].

Также имеются данные о влиянии различных аго-

нистов TAS2R на пролиферативную активность эпителиальных клеток дыхательных путей. Среди исследуемых соединений фигурировали апигенин, гесперетин, кемпферол, нарингенин, кверцетин и нарингин. Установлено, что в течение 48 часов все указанные агонисты, за исключением нарингина, вызывали достоверное снижение темпов клеточной пролиферации [41]. Другие исследования подтверждают данные эффекты в отношении эпителиальных клеток, особенно не дифференцированных форм, что может указывать на потенциальное участие TAS2R в контроле процессов гиперплазии при БА [42]. Эпителий дыхательных путей доступен для прямого воздействия агонистами TAS2R, доставляемыми в легкие с помощью ингалятора или небулайзера. Особый интерес представляют данные о том, что горькие агонисты, в частности, алоин и папаверин, ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток [35], вероятно, посредством снижения активности киназ, регулируемых внеклеточными сигналами – ERK (extracellular signal-regulated kinase) 1 и ERK2.

Ряд экспериментальных работ, выполненных на мышинных моделях, демонстрирует, что ингаляционные агонисты TAS2R (хлорохин, хинин) достоверно снижают эозинофильную инфильтрацию лёгких и подавляют продукцию цитокинов T2-ассоциированной БА (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) [43], при этом клинические данные свидетельствуют о корреляции между уровнем экспрессии TAS2R и биомаркерами тяжести БА (FeNO, периостин) во всех возрастных группах [40], а активация специфических изоформ TAS2R (TAS2R4, TAS2R14, TAS2R16, TAS2R40) на макрофагах усиливает фагоцитоз и индуцирует синтез NO, продукция которого напрямую связана с их стимулированием [36].

При эозинофильном фенотипе БА уровень периостина, индуцируемого ИЛ-4 и ИЛ-13, существенно превышает таковой у пациентов с минимальной воспалительной активностью. Хотя прямое участие TAS2R в регуляции продукции периостина не подтверждено, предполагается косвенное воздействие через ИЛ-4/ИЛ-13-зависимые механизмы [44]. Дополнительный вклад может вносить локальный синтез периостина клетками гладкой мускулатуры дыхательных путей [45]. В совокупности эти данные позволяют обоснованно рассматривать возможность корреляции между уровнем экспрессии TAS2R и концентрацией периостина, аналогично наблюдаемым связям с другими маркерами T2-воспаления.

Иммуноглобулин E (IgE) остаётся ключевым маркером атопии и T2-опосредованных реакций. Установлено, что тучные клетки, экспрессирующие до 9 различных TAS2R, характеризуются снижением IgE-опосредованной дегрануляции и выброса гистамина в ответ на активацию этих рецепторов такими веществами как: хлорохин и денатониум [46]. Более того доказано, наличие полиморфизма rs61912291 в гене *TAS2R20* достоверно ассоциировано с повышенным

уровнем общего IgE (>100 МЕ/мл) у больных БА, что свидетельствует о возможной генетически детерминированной регуляции гуморального компонента иммунного ответа [47]. Тем не менее, необходимо учитывать, что эозинофильное воспаление в дыхательных путях может протекать независимо от уровня IgE, о чём, в частности, свидетельствует эффективность терапии моноклональными антителами к рецептору ИЛ-5R $\alpha$  (например, бенрализумабом) [48].

Таким образом, активация рецепторов TAS2R при эндотипе T2-ассоциированной БА демонстрирует значительный терапевтический потенциал, включая снижение эозинофильного воспаления, подавление ключевых T2-цитокинов, уменьшение секреции IgE и гистамина, ингибирование пролиферации клеток эпителия и гладкой мускулатуры, а также усиление антимикробной активности макрофагов и продукции NO. Эти эффекты способствуют поддержанию контроля над БА. Снижение функции или экспрессии TAS2R, например, из-за генетических полиморфизмов, напротив, ухудшает клинические исходы и может приводить к повышенному уровню воспаления и выраженности симптомов, что подчёркивает необходимость персонализированного подхода к использованию TAS2R-агонистов.

При этом накапливаются данные, что TAS2R могут быть задействованы не только в T2-ассоциированной БА, но и участвовать в патогенезе не-T2-ассоциированной БА, включая механизмы формирования нейтрофильного или малогранулоцитарного воспалительного ответа.

#### **Активация TAS2R как стратегия модуляции не-T2-ассоциированном воспаления при БА**

Астма с низкой активностью T2-воспаления традиционно классифицируется на основании цитологических характеристик индуцированной мокроты, при этом основными фенотипами выступают нейтрофильный и малогранулоцитарный варианты. Для нейтрофильного подтипа характерно увеличение доли нейтрофилов в мокроте до 40-76 %, что отражает активацию воспалительных каскадов, опосредованных клетками врождённого иммунитета; для малогранулоцитарного подтипа – низкое количество гранулоцитов (нейтрофилов и эозинофилов) в мокроте [49].

Эндотип не-T2-ассоциированной астмы тесно ассоциирован с продукцией ИЛ-17, основного цитокина, ответственного за рекрутирование нейтрофилов в ткани. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что активация рецепторов TAS2R способна подавлять продукцию ИЛ-17, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 макрофагами лёгочной ткани [50], указывая на иммуномодулирующий потенциал TAS2R в условиях T2-независимого воспаления [51].

Рецепторы TAS2R определяются как на нейтрофилах, так и на макрофагах, однако профиль экспрессии данных рецепторов демонстрирует клеточную специ-

фичность [27]. Так, на нейтрофилах экспрессируется большинство подтипов, типичных также для Т-лимфоцитов, тогда как на макрофагах, согласно транскриптомным данным, не экспрессируются TAS2R1, TAS2R13, TAS2R16, TAS2R30, TAS2R40, TAS2R41 и TAS2R42. Эта различная представленность может отражать функциональную специализацию рецепторов в зависимости от иммунной ниши. Кроме того, агонисты TAS2R эффективно ингибируют синтез фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  – цитокина, рассматриваемого в качестве биомаркера не-T2-ассоциированной астмы, а также хемокинов CXCL8 (хемокин с мотивом C-X-C лиганд 8, ИЛ-8) и CCL3 (также известный как MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein 1-alpha)), вовлечённых в активацию и миграцию нейтрофилов и моноцитов [29]. Отдельные работы показали достоверную обратную корреляцию между экспрессией TAS2R5 и уровнем ИЛ-6, что может отражать участие данного рецептора в негативной регуляции провоспалительных процессов [50]. Кроме того, в эксперименте активация TAS2R1, -4, -39, -43, -46, -47 и -50 подавляет продукцию TNF- $\alpha$  [52, 53].

Экспрессия TAS2R на нейтрофилах позволяет им взаимодействовать с бактериальными аутоиндукторами [54], такими как N-ацил-гомосерин-лактоны и производные хинолина [36], используемыми в системах кворум-сенсинга грамотрицательных бактерий. В частности, TAS2R38 был идентифицирован в качестве рецептора, чувствительного к таким молекулам, что подтверждено в экспериментах с участием *Pseudomonas aeruginosa* – типичного оппортунистического патогена, ассоциированного с тяжёлыми формами хронических респираторных заболеваний [55]. Активация TAS2R38 на нейтрофилах приводила к росту экспрессии  $\alpha$ -субъединицы  $\beta_2$ -интегрина ( $\alpha^m\beta_2$ ) и усилению фагоцитоза, а значит рецептор выполняет не только сенсорную, но и иммунорегуляторную роль при контакте с *P. aeruginosa* [54].

Функциональная значимость TAS2R38 также подтверждена результатами, полученными на хемосенсорных клетках верхних дыхательных путей человека, где его активация сопровождалась усиленной продукцией антимикробных пептидов и стимулированием врождённого иммунного ответа [56]. Активация TAS2R специфическими агонистами (арбутином) достоверно усиливает хемотаксис нейтрофилов *in vitro* на мышечных моделях [57], что указывает на участие TAS2R в регуляции первичного выхода нейтрофилов.

Таким образом, активация рецепторов TAS2R в не-T2-ассоциированной астме дозозависимо подавляет продукцию ключевых провоспалительных цитокинов и хемокинов, одновременно усиливая фагоцитарную активность, экспрессию CD11b и хемотаксис нейтрофилов, что предполагает значимый иммуномодулирующий потенциал TAS2R в условиях T2-независимого воспалительного ответа.

Особое значение в формировании не-T2-ассоции-

рованной БА придаётся воздействию табачного дыма, который, в эксперименте на вкусовом эпителии *in vitro*, приводит к снижению экспрессии TAS2R7, -9, -30, -38 и -45 [58]. Гипофункция или сниженная экспрессия TAS2R может способствовать хроническому течению воспалительного процесса и персистенции инфекционных агентов при респираторных патологиях. Дополнительным фактором риска является наличие генотипа AVI/AVI рецептора TAS2R38, ассоциированного с пониженной чувствительностью к горьким стимулам [59]. У носителей данной аллельной комбинации статистически выше распространённость табачной зависимости и, как следствие, больший вклад курения в развитие хронической патологии дыхательных путей [60]. Эти наблюдения подчёркивают необходимость дальнейшего изучения роли TAS2R в патогенезе не-T2-ассоциированной БА, особенно на фоне вредных поведенческих факторов.

Участие TAS2R в патогенезе не-T2-ассоциированной БА приобретает дополнительную практическую значимость для варианта течения БА на фоне ожирения. Генетические вариации в генах *TAS2R* также ассоциированы с параметрами метаболизма и пищевого поведения, что подтверждается рядом популяционных исследований [61]. Ожирение является значимым коморбидным фактором бронхиальной астмы, изменяя характер воспаления и снижая эффективность ингаляционной глюкокортикостероидной (иГКС) терапии [62]. Увеличение индекса массы тела сопровождается ростом уровня TNF- $\alpha$  и уменьшает чувствительность к иГКС. Адипоциты, активно секретируя лептин, способствуют развитию неаллергического воспаления [63]. TAS2R38, экспрессия которого в адипозной ткани повышена при ожирении, вовлечён в регуляцию процессов адипогенеза и делипидизации клеток. Макрофаги и тучные клетки, также экспрессирующие TAS2R [64], дополнительно поддерживают хроническое воспаление, типичное для ожирения. Таким образом, рецепторы TAS2R, особенно TAS2R38, могут выступать связующим звеном между ожирением и не-T2-ассоциированной бронхиальной астмой, модулируя метаболические и воспалительные процессы и влияя на эффективность терапии.

Среди эндотипа не-T2-ассоциированной БА исследователи выделяют также фенотип «астмы в менопаузальном периоде», который ассоциируется со снижением уровней 17 $\beta$ -эстрадиола и прогестерона [65, 66]. Дефицит эстрогенов нарушает модулирующее действие гормонов на исходно Th2-адаптированный иммунный ответ, что приводит к нейтрофильной инфильтрации дыхательных путей [67]. В этой связи вызывает интерес то, что прогестерон стимулирует в яичниках крыс *Tas2r114* и *Tas2r110* [68], выступая в роли эндогенного агониста, как и, предположительно, некоторые другие стероидные гормоны и желчные кислоты [69]. Подобно клеткам дыхательного эпителия в клетках жёлтого тела активация TAS2R запускает вы-

работку NO, что повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата. Последний, в свою очередь, снижает экспрессию ключевых факторов стероидогенеза и подавляет продукцию прогестерона [70]. На основании вышесказанного можно сформулировать гипотезу, что усиленная экспрессия TAS2R в жёлтом теле крыс, как и у человека, может повышать системную чувствительность к колебаниям половых гормонов и является фактором риска развития или обострения астмы в менопаузальном периоде.

Таким образом, рецепторы TAS2R обладают значительным терапевтическим потенциалом при не-T2-ассоциированной БА благодаря их способности модулировать воспалительный ответ. Активация TAS2R38 и других подтипов рецепторов подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ), хемокинов (CXCL8, CCL3) и стимулирует антимикробную защиту, тем самым улучшая течение нейтрофильного воспаления и снижая риск бактериальных осложнений. Гипофункция рецепторов TAS2R, обусловленная генетическими вариациями (например, аллель AVI/AVI для TAS2R38), негативными поведенческими факторами (курение), может ухудшать течение заболевания и способствовать персистенции инфекции. Следовательно, рецепторы TAS2R перспективны для использования в диагностике, прогнозировании и целенаправленной терапии не-T2-ассоциированной БА, но требуют учёта индивидуальных генетических и метаболических особенностей пациентов.

#### Направления будущих исследований

TAS2R, изначально известные как вкусовые рецепторы, широко экспрессируются в дыхательных путях человеческого организма и на иммунных клетках, обеспечивая бронходилатацию, модуляцию воспаления, контроль клеточной пролиферации и антимикробную защиту. Данный факт открывает перспективы персонализированной терапии БА в различных её проявлениях. Однако большинство данных о роли TAS2R в патогенезе различных эндотипов астмы опираются на косвенные доказательства, что требует дальнейших фундаментальных и клинических исследований. Необходимы углублённые исследования молекулярных и сигнальных путей активации TAS2R, а также уточнение спектра лигандов и их специфичности, наряду с клиническими испытаниями безопасности и эффективности агонистов и антагонистов.

Доклинические исследования демонстрируют преимущества TAS2R-агонистов перед традиционными препаратами [18]. Комбинация TAS2R-агонистов с кортикостероидами потенцирует подавление воспаления, что подтверждено *in vitro* и *in vivo* [71]. Традиционная китайская медицина издавна практикует применение отваров с избытком горьких трав в качестве инструментов против астмы [72].

Ориентируясь на многообразие благоприятных эф-

фектов активации TAS2R-рецепторов в дыхательных путях, можно выдвинуть гипотезу об их участии в самогенетических механизмах, модулирующих течение БА. Вместе с тем поиск эндогенных агонистов всех подтипов TAS2R остаётся актуальной задачей. На сегодняшний день главными кандидатами выступают желчные кислоты (холевая, таурохолевая, гликохолевая и др.), стероидные гормоны, а также бактериальные аутоиндукторы – N-ацилгомосерин-лактоны и другие компоненты кворум-сенсинга [73]. Дальнейшие исследования должны быть нацелены на детальную идентификацию эндогенных лигандов для всех функционально активных TAS2R в дыхательных путях человека, что позволит окончательно подтвердить роль TAS2R в качестве гомеостатических рецепторов собственных метаболитов организма, а не исключительно потенциальных пищевых токсинов.

Репозиционирование препаратов, например, таких как хлорохин, флуфенамовая кислота, лидокаин [74] и других одобренных лекарственных средств, которые обладают агонистической активностью в отношении TAS2R с модуляцией полезных эффектов при БА, может ускорить их внедрение в клинику. Однако для реализации этого потенциала требуется преодоление ключевых барьеров, прежде всего, низкой специфичности, которая характерна для агонистов TAS2R. Известно, что многие лиганды активируют несколько подтипов TAS2R, что затрудняет управление побочными эффектами [28]. В настоящее время проводятся доклинические исследования серии 2-аминопиримидинов, представляющих собой высокопотентные и селективные агонисты TAS2R14, что делает эти соединения перспективными кандидатами для разработки лекарственных средств против БА и хронической обструктивной болезни лёгких [75].

Кроме того, генетическая вариабельность рецепторов TAS2R, в частности полиморфизмы TAS2R38, обуславливает индивидуальные различия в терапевтическом ответе пациентов, что обосновывает необходимость персонализированного подхода к подбору доз препаратов. Большинство имеющихся данных получено на основе экспериментов *in vitro* или доклинических исследований на животных моделях, что создаёт дефицит клинически значимой информации о влиянии активации TAS2R на течение заболеваний у человека. Для полноценной оценки эффективности, безопасности и терапевтического потенциала TAS2R-агонистов необходимы строго спланированные рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов.

Известной особенностью вкусовых рецепторов, в том числе TAS2R, является тахифилаксия – снижение их чувствительности при длительной активации, наблюдаемое в различных тканях и органах, что ограничивает потенциальную возможность их применения в качестве средств базисной терапии [76].

Будущие исследования должны быть направлены

на разработку селективных агонистов, что может быть достигнуто посредством создания лигандов, специфичных к отдельным изоформам рецепторов TAS2R, для минимизации нежелательных побочных эффектов. Необходимо продолжить идентификацию эндогенных лигандов и изучение их роли в активации TAS2R в различных органах и тканях. Следует также детально уточнить механизмы, опосредующие бронходилатирующий и противовоспалительный эффекты активации рецепторов TAS2R, что позволит оптимизировать терапевтические стратегии. Интеграция генетических данных, в частности анализа полиморфизмов TAS2R, с клинической практикой поможет усовершенствовать стратификацию пациентов и спрогнозировать индивидуальный ответ на терапию. Особое внимание должно быть уделено проведению клинических испытаний, оценивающих эффективность комбинированного подхода (TAS2R-агонисты в сочетании с кортикостероидами или  $\beta_2$ -агонистами) при тяжёлых формах БА.

#### Заключение

Рецепторы горького вкуса представляют собой высокоперспективную терапевтическую мишень при БА благодаря их способности опосредовать бронходилатацию и выраженные иммуномодулирующие эффекты, актуальные как для T2-, так и для не-T2-эндотипов заболевания. Однако для реализации этого потенциала необходимо преодоление ключевых ограничений: неспецифичности существующих лигандов, влияния ге-

нетического полиморфизма TAS2R, недостатка клинических данных и риска возникновения осложнений. Будущие исследования должны быть сфокусированы на детальном изучении молекулярных механизмов и разработке селективных агонистов, с учетом генетического тестирования с целью персонализации терапии, что может открыть путь для создания новых эффективных стратегий лечения различных форм БА.

#### Конфликт интересов

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

#### Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

#### Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект No23-15-00372)

#### Funding Sources

This study was supported by Russian Science Foundation (project No23-15-00372)

#### Выражение признательности

Автор выражает благодарность научному руководителю, Наумову Денису Евгеньевичу, за рекомендации в составлении материала

#### Acknowledgments

The author expresses his gratitude to his scientific supervisor, Denis Evgenievich Naumov, for recommendations in compiling the material

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. (Update 2025). URL: <https://ginasthma.org/2025-gina-main-report>.
2. Bурwa-Hill B.M., Morphey T.L., Presto A.A., Fabisiak J.P., Wenzel S.E. Living in environmental justice areas worsens asthma severity and control: differential interactions with disease duration, age at onset, and pollution // J. Allergy Clin. Immunol. 2023. Vol.152, Iss.5. P.1321–1329.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.04.015>
3. Перельман Ю.М., Перельман Н.Л., Колосов В.П. Качество жизни больных бронхиальной астмой. Владивосток: Дальнаука, 2024. 252 с. ISBN 978-5-8044-1738-4.
4. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: «ЛМИ им. акад. И.П. Павлова», 1982. С.28.
5. Lai K., Zhan W., Wu F., Zhang Y., Lin L., Li W., Yi F., Jiang Z., Dai Y., Li S., Lin J., Yuan Y., Jiang Y., Qiu C., Zhao L., Chen M., Qiu Z., Li H., Chen R., Luo W., Xie J., Guo C., Jiang M., Yang X., Shi G., Sun D., Chen R., Chung K.F., Shen H., Zhong N. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC cough variant asthma cohort // Front. Med. (Lausanne). 2022. Vol.8. Article number:807385. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.807385>
6. Ибишева А.Х., Шахгиреева М.Р., Хильдихароева А.Б., Успанова Л.С., Шамсадова С.А., Джабраилова Л.В. Бронхиальная астма в эпоху персонализированной медицины // Сибирский научный медицинский журнал. 2024. Т.44, №6. С.41–47. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240604>
7. Файзуллина Р.М., Викторов В.В., Гафурова Р.Р. Персонализированная медицина бронхиальной астмы: концепция и перспективы // Вестник Авиценны. 2021. Т.23, №3. С.418–431. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-3-418-431>
8. Ray A., Das J., Wenzel S.E. Determining asthma endotypes and outcomes: complementing existing clinical practice with modern machine learning // Cell Rep. Med. 2022. Vol.3, Iss.12. Article number:100857. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100857>
9. Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Канукова Н.А., Куделя Л.М., Невзорова В.А., Недашковская Н.Г., Уханова О.П., Шульженко Л.В., Фассахов Р.С. Организация помощи пациентам с тяжёлой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №2. С.119–123.

<https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000555>

10. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S., Fajt M.L., Heaney L.G., Israel E., McDowell P.J., Menzies-Gow A., Martin N., Mitchell P.D., Petousi N., Quirce S., Schleich F., Pavord I.D. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024. Vol.12, Iss.4. P.809–823. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.023>

11. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., Bhavsar P., Patel P.H., Guo S., Ji Y. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma // *Chin. Med. J.* 2022. Vol.135, Iss.10. P.1141–1155. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001990>

12. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S.K., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction // *Nat. Med.* 2010. Vol.16, Iss.11. P.1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>

13. Harmon C.P., Deng D., Breslin P.A.S. Bitter taste receptors (T2Rs) are sentinels that coordinate metabolic and immunological defense responses // *Curr. Opin. Physiol.* 2021. Vol.20. P.70–76. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.01.006>

14. Lee R.J., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2014. Vol. 92, Iss.12. P.1235–1244. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1222-6>

15. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi // *Respir. Res.* 2013. Vol.14, Iss.1. Article number:134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>

16. Carey R.M., Lee R.J. Taste receptors in upper airway innate immunity // *Nutrients*. 2019. Vol.11, Iss.9. Article number:2017. <https://doi.org/10.3390/nu11092017>

17. Martens K., Steelant B., Bullens D.M.A. Taste receptors: the gatekeepers of the airway epithelium // *Cells*. 2021. Vol.10, Iss.11. Article number:2889. <https://doi.org/10.3390/cells10112889>

18. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators // *Expert Opin. Ther. Targets*. 2013. Vol.17, Iss.6. P.721–731. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.782395>

19. Kim D., Strzelinski H.R., Liggett S.B. TAS2R5 screening reveals biased agonism that fails to evoke internalization and downregulation resulting in attenuated desensitization // *PLoS One*. 2025. Vol.20, Iss.2. Article number:e0315820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315820>

20. Tuzim K., Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors // *J. Transl. Med.* 2021. Vol.19, Iss.1. Article number:440. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03067-y>

21. 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:2200775. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200775>

22. Risso D., Behrens M., Sainz E., Meyerhof W., Drayna D. Probing the evolutionary history of human bitter taste receptor pseudogenes by restoring their function // *Mol. Biol. Evol.* 2017. Vol.34, Iss.7. P.587–1595. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx097>

23. Zhang M., Chen T., Lu X., Lan X., Chen Z., Lu S. G protein-coupled receptors (GPCRs): advances in structures, mechanisms and drug discovery // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024. Vol.9, Iss.1. Article number:88. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01803-6>

24. Cannariato M., Fanunza R., Zizzi E.A., Miceli M., Di Benedetto G., Deriu M.A., Pallante L. Exploring TAS2R46 biomechanics through molecular dynamics and network analysis // *Front. Mol. Biosci.* 2024. Vol.11. Article number:1473675. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1473675>

25. Woo J.A., Castaño M., Kee T.R., Lee J., Koziol-White C.J., An S.S., Kim D., Kang D.E., Liggett S.B. A Par3/LIM kinase/cofilin pathway mediates human airway smooth muscle relaxation by TAS2R14 // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2023. Vol.68, Iss.4. P.417–429. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0303OC>

26. 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>

27. Gaida M.M., Dapunt U., Hänsch G.M. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells // *Pathog. Dis.* 2016. Vol.74, Iss.3. Article number:ftw004. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw004>

28. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufer 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>

29. 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>

30. Behrens M. The growing complexity of human bitter taste perception // *J. Agric. Food Chem.* 2024. Vol.72, Iss.26. P.14530–14534. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c02465>

31. Roelse M., Krasteva N., Pawlizak S., Mai M.K., Jongasma M.A. Tongue-on-a-chip: parallel recording of sweet and bitter receptor responses to sequential injections of pure and mixed sweeteners // *J. Agric. Food Chem.* 2024. Vol.72, Iss.28. P.15854–15864. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c00815>

32. Talmon M., Pollastro F., Fresu L.G. The complex journey of the calcium regulation downstream of TAS2R activation // *Cells*. 2022. Vol.11, Iss.22. Article number:3638. <https://doi.org/10.3390/cells11223638>
33. Richter P., Andersen G., Kahlenberg K., Mueller A.U., Pirkwieser P., Boger V., Somoza V. Sodium-permeable ion channels TRPM4 and TRPM5 are functional in human gastric parietal cells in culture and modulate the cellular response to bitter-tasting food constituents // *J. Agric. Food Chem.* 2024. Vol.72, Iss.9. P.4906–4917. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09085>
34. Yuan G., Jing Y., Wang T., Fernandes V.S., Xin W. The bitter taste receptor agonist-induced negative chronotropic effects on the Langendorff-perfused isolated rat hearts // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol.876. Article number:173063. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173063>
35. Kim D., Cho S., Castaño M.A., Panettieri R.A., Woo J.A., Liggett S.B. Biased TAS2R bronchodilators inhibit airway smooth muscle growth by downregulating phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2 // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019. Vol.60, Iss.5. P.532–540. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0189OC>
36. Gopallawa I., Freund J.R., Lee R.J. Bitter taste receptors stimulate phagocytosis in human macrophages through calcium, nitric oxide, and cyclic-GMP signaling // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. Vol.78, Iss.1. P.271–286. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03494-y>
37. Agarwal S.L., Deshmankar B.S., Bhargava V. Chloroquine in bronchial asthma // *J. Pharm. Pharmacol.* 1963. Vol.15, Iss.10. P.693–696. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1963.tb12862.x>
38. Malki A., Fiedler J., Fricke K., Ballweg I., Pfaffl M.W., Krautwurst D. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes // *J. Leukoc. Biol.* 2015. Vol.97, Iss.3. P.533–545. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0714-331RR>
39. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa // *Clin. Exp. Allergy*. 2016. Vol.46, Iss.4. P.584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>
40. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol.42, Iss.1. P.65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>
41. Ni K., Guo J., Bu B., Pan Y., Li J., Liu L., Luo M., Deng L. Naringin as a plant-derived bitter tastant promotes proliferation of cultured human airway epithelial cells via activation of TAS2R signaling // *Phytomedicine*. 2021. Vol.84. Article number:153491. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153491>
42. McMahon D.B., Kuek L.E., Johnson M.E., Johnson P.O., Horn R.L.J., Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N., Lee R.J. The bitter end: T2R bitter receptor agonists elevate nuclear calcium and induce apoptosis in non-ciliated airway epithelial cells // *Cell Calcium*. 2022. Vol.101. Article number:102499. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2021.102499>
43. 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>
44. Izuhara K., Arima K., Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2002. Vol.1, Iss.3. P.263–269. <https://doi.org/10.2174/1568010023344661>
45. Makita K., Mikami Y., Matsuzaki H., Miyashita N., Takeshima H., Noguchi S., Horie M., Urushiyama H., Iikura M., Hojo M., Nagase T., Yamauchi Y. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018. Vol.175, Iss.1–2. P.26–35. <https://doi.org/10.1159/000485892>
46. 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>
47. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьева 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-40-50>
48. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией // *Терапевтический архив*. 2021. Т.93, №3. С.337–342. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200661>
49. 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>
50. Jalševac F., Segú H., Balaguer F., Ocaña T., Moreira R., Abad-Jordá L., Gràcia-Sancho J., Fernández-Iglesias A., Andres-Lacueva C., Martínez-Huélamo M., Beltran-Debon R., Rodríguez-Gallego E., Terra X., Ardévol A., Pinent M. TAS2R5 and TAS2R38 are bitter taste receptors whose colonic expressions could play important roles in age-associated processes // *J. Nutr. Biochem.* 2025. Vol.140. Article number:109872. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.109872>
51. Yang M., Kumar R.K., Hansbro P.M., Foster P.S. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma // *J. Leukoc. Biol.* 2012. Vol.91, Iss.4. P.557–569. <https://doi.org/10.1189/jlb.0711357>

52. Wölfle U., Haarhaus B., Schempp C.M. Amarogentin displays immunomodulatory effects in human mast cells and keratinocytes // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol.2015. Article number:630128. <https://doi.org/10.1155/2015/630128>
53. Tran H.T.T., Herz C., Ruf P., Stetter R., Lamy E. Human T2R38 bitter taste receptor expression in resting and activated lymphocytes // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number:2949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02949>
54. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., Prior B., Giese T., Gaida M.M., Samstag Y., Hänsch G.M. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone // *Front. Immunol.* 2015. Vol.6. Article number:369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00369>
55. Vidaillac C., Chotirmall S.H. *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies // *Expert Rev. Respir. Med.* 2021. Vol.15, Iss.5. P.649–662. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1906225>
56. Lee R.J., Kofonow J.M., Rosen P.L., Siebert A.P., Chen B., Doghramji L., Xiong G., Adappa N.D., Palmer J.N., Kennedy D.W., Kreindler J.L., Margolskee R.F., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol.124, Iss.3. P.1393–1405. <https://doi.org/10.1172/JCI72094>
57. Kobayashi D., Watarai T., Ozawa M., Kanda Y., Saika F., Kiguchi N., Takeuchi A., Ikawa M., Matsuzaki S., Katakai T. Tas2R signaling enhances mouse neutrophil migration via a ROCK-dependent pathway // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. Article number:973880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.973880>
58. Aoki M., Takao T., Takao K., Koike F., Sugauma N. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis // *Tob. Induc. Dis.* 2014. Vol.12. Article number:12. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-12-12>
59. Tran H.T.T., Stetter R., Herz C., Spöttel J., Krell M., Hanschen F.S., Schreiner M., Rohn S., Behrens M., Lamy E. Allyl isothiocyanate: a TAS2R38 receptor-dependent immune modulator at the interface between personalized medicine and nutrition // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:669005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669005>
60. Jeruzal-Świątecka J., Borkowska E.M., Borkowska M., Pietruszewska W. TAS2R38 bitter taste receptor polymorphisms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: preliminary data in Polish population // *Biomedicines.* 2024. Vol.12, Iss.1. Article number:168. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010168>
61. Calancie L., Keyserling T.C., Smith Taillie L., Robasky K., Patterson C., Ammerman A.S., Schisler J.C. TAS2R38 predisposition to bitter taste associated with differential changes in vegetable intake in response to a community-based dietary intervention // *G3 (Bethesda).* 2018. Vol.8, Iss.6. P.2107–2119. <https://doi.org/10.1534/g3.118.300547>
62. Shore S.A. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation // *J. Appl. Physiol.* 2010. Vol.108, Iss.3. P.735–743. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00749.2009>
63. Canello R., Micheletto G., Meta D., Lavagno R., Bevilacqua E., Panizzo V., Invitti C. Expanding the role of bitter taste receptor in extra oral tissues: TAS2R38 is expressed in human adipocytes // *Adipocyte.* 2020. Vol.9, Iss.1. P.7–15. <https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1709253>
64. Liszt K.I., Wang Q., Farhadipour M., Segers A., Thijs T., Nys L., Deleus E., Tack J., Depoortere I. Human intestinal bitter taste receptors regulate innate immune responses and metabolic regulators in obesity // *J. Clin. Invest.* 2022. Vol.132, Iss.3. Article number:e144828. <https://doi.org/10.1172/JCI144828>
65. Foschino Barbaro M.P., Costa V.R., Resta O., Prato R., Spanevello A., Palladino G.P., Martinelli D., Carpagnano G.E. Menopausal asthma: a new biological phenotype? // *Allergy.* 2010. Vol.65, Iss.10. P.1306–1312. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02314.x>
66. Trivedi S., Deering-Rice C.E., Aamodt S.E., Huecksteadt T.P., Myers E.J., Sanders K.A., Paine R. III, Warren K.J. Progesterone amplifies allergic inflammation and airway pathology in association with higher lung ILC2 responses // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2024. Vol.327, Iss.1. P.L65–L78. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00207.2023>
67. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol.120, Iss.5. P.488–494. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.016>
68. Lossow K., Hübner S., Roudnitzky N., Slack J.P., Pollastro F., Behrens M., Meyerhof W. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol.291, Iss.29. P.15358–15377. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.718544>
69. Ziegler F., Steuer A., Di Pizio A., Behrens M. Physiological activation of human and mouse bitter taste receptors by bile acids // *Commun. Biol.* 2023. Vol.6, Iss.1. Article number:612. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04971-3>
70. Jiang J., Liu S., Qi L., Wei Q., Shi F. Activation of ovarian taste receptors inhibits progesterone production potentially via NO/cGMP and apoptotic signaling // *Endocrinology.* 2021. Vol.162, Iss.3. Article number:bqaa240. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa240>
71. Ni K., Che B., Gu R., Wang C., Xu H., Li H., Cen S., Lu o 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>
72. Sun S., Yang Y., Xiong R., Ni Y., Ma X., Hou M., Chen L., Xu Z., Chen L., Ji M. Oral berberine ameliorates high-fat diet-induced obesity by activating TAS2Rs in tuft and endocrine cells in the gut // *Life Sci.* 2022. Vol.311, Pt A. Article number:121141. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121141>

73. Medapati M.R., Singh N., Bhagirath A.Y., Duan K., Triggs-Raine B., Batista E.L. Jr., Chelikani P. Bitter taste receptor T2R14 detects quorum-sensing molecules from cariogenic *Streptococcus mutans* and mediates innate immune responses in gingival epithelial cells // *FASEB J.* 2021. Vol.35, Iss.3. Article number:e21375. <https://doi.org/10.1096/fj.202000208R>
74. Miller Z.A., Mueller A., Kim T.B., Jolivet J.F., Ma R.Z., Muthuswami S., Park A., McMahon D.B., Nead K.T., Carey R.M., Lee R.J. Lidocaine induces apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma through activation of bitter taste receptor T2R14 // *Cell Rep.* 2023. Vol.42, Iss.12. Article number:113437. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113437>
75. Waterloo L., Hübner H., Fierro F., Pfeiffer T., Brox R., Löber S., Weikert D., Niv M.Y., Gmeiner P. Discovery of 2-aminopyrimidines as potent agonists for the bitter taste receptor TAS2R14 // *J. Med. Chem.* 2023. Vol.66, Iss.5. P.3499–3521. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01997>
76. Rajagopal S., Shenoy S.K. GPCR desensitization: acute and prolonged phases // *Cell. Signal.* 2018. Vol.41. P.9–16. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.01.024>

## REFERENCES

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. (Update 2025). Available at: <https://ginasthma.org/2025-gina-main-report>
2. Byrwa-Hill B.M., Morphew T.L., Presto A.A., Fabisiak J.P., Wenzel S.E. Living in environmental justice areas worsens asthma severity and control: differential interactions with disease duration, age at onset, and pollution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 152(5):1321–1329.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.04.015>
3. Perel'man Yu.M., Perel'man N.L., Kolosov V.P. [Quality of life of patients with bronchial asthma]. Vladivostok: Dal'nauka; 2024 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1738-4.
4. Fedoseev G.B. [Current view on the causes, course and treatment of bronchial asthma]. Leningrad: «I LMI im. akad. I.P.Pavlova», 1982 (in Russian).
5. Lai K., Zhan W., Wu F., Zhang Y., Lin L., Li W., Yi F., Jiang Z., Dai Y., Li S., Lin J., Yuan Y., Jiang Y., Qiu C., Zhao L., Chen M., Qiu Z., Li H., Chen R., Luo W., Xie J., Guo C., Jiang M., Yang X., Shi G., Sun D., Chen R., Chung K.F., Shen H., Zhong N. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC cough variant asthma cohort. *Front. Med. (Lanshan)* 2022; 8:807385. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.807385>
6. Ibisheva A.Kh., Shakhgireeva M.R., Khildikharoeva A.B., Uspanova L.S., Shamsadova S.A., Dzhabrailova L.V. [Bronchial asthma in the era of personalized medicine]. *Siberian Scientific Medical Journal* 2024; 44(6):41–47 (in Russian). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240604>
7. Fayzullina R.M., Viktorov V.V., Gafurova R.R. [Personalised medicine in bronchial asthma: current concepts and prospects]. *Avicenna Bulletin* 2021; 23(3):418–431 (in Russian). <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-3-418-431>
8. Ray A., Das J., Wenzel S.E. Determining asthma endotypes and outcomes: complementing existing clinical practice with modern machine learning. *Cell Rep. Med.* 2022; 3(12):100857. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100857>
9. Avdeev S.N., Volkova O.A., Demko I.V., Ignatova G.L., Leshchenko I.V., Kanukova N.A., Kudelya L.M., Nevzorova V.A., Nedashkovskaya N.G., Ukhanova O.P., Shulzhenko L.V., Fassakhov R.S. [Severe bronchial asthma patient care organization in various regions of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2020; 92(2):119–123 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000555>
10. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S., Fajt M.L., Heaney L.G., Israel E., McDowell P.J., Menzies-Gow A., Martin N., Mitchell P.D., Petousi N., Quirce S., Schleich F., Pavord I.D. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12(4):809–823. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.023>
11. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., Bhavsar P., Patel P.H., Guo S., Ji Y. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin. Med. J.* 2022; 135(10):1141–1155. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001990>
12. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S.K., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16(11):1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>
13. Harmon C.P., Deng D., Breslin P.A.S. Bitter taste receptors (T2Rs) are sentinels that coordinate metabolic and immunological defense responses. *Curr. Opin. Physiol.* 2021; 20:70–76. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.01.006>
14. Lee R.J., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2014; 92(12):1235–1244. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1222-6>
15. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi. *Respir. Res.* 2013; 14(1):134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>
16. Carey R.M., Lee R.J. Taste receptors in upper airway innate immunity. *Nutrients* 2019; 11(9):2017. <https://doi.org/10.3390/nu11092017>
17. Martens K., Steelant B., Bullens D.M.A. Taste receptors: the gatekeepers of the airway epithelium. *Cells* 2021; 10(11):2889. <https://doi.org/10.3390/cells10112889>

18. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Expert Opin. Ther. Targets* 2013; 17(6):721–731. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.782395>
19. Kim D., Strzelinski H.R., Liggett S.B. TAS2R5 screening reveals biased agonism that fails to evoke internalization and downregulation resulting in attenuated desensitization. *PLoS One* 2025; 20(2):e0315820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315820>
20. Tuzim K., Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors. *J. Transl. Med.* 2021; 19(1):440. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03067-y>
21. 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>
22. Risso D., Behrens M., Sainz E., Meyerhof W, Drayna D. Probing the evolutionary history of human bitter taste receptor pseudogenes by restoring their function. *Mol. Biol. Evol.* 2017; 34(7):1587–1595. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx097>
23. Zhang M., Chen T., Lu X., Lan X., Chen Z., Lu S. G protein-coupled receptors (GPCRs): advances in structures, mechanisms and drug discovery. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024; 9(1):88. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01803-6>
24. Cannariato M., Fanunza R., Zizzi E.A., Miceli M., Di Benedetto G., Deriu M.A., Pallante L. Exploring TAS2R46 biomechanics through molecular dynamics and network analysis. *Front. Mol. Biosci.* 2024; 11:1473675. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1473675>
25. Woo J.A., Castaño M., Kee T.R., Lee J., Koziol-White C.J., An S.S., Kim D., Kang D.E., Liggett S.B. A Par3/LIM kinase/cofilin pathway mediates human airway smooth muscle relaxation by TAS2R14. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2023; 68(4):417–429. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0303OC>
26. 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>
27. Gaida M.M., Dapunt U., Hänsch G.M. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells. *Pathog. Dis.* 2016; 74(3):ftw004. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw004>
28. 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>
29. 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>
30. Behrens M. The growing complexity of human bitter taste perception. *J. Agric. Food Chem.* 2024; 2(26):14530–14534. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c02465>
31. Roelse M., Krasteva N., Pawlizak S., Mai M.K., Jongma M.A. Tongue-on-a-chip: parallel recording of sweet and bitter receptor responses to sequential injections of pure and mixed sweeteners. *J. Agric. Food Chem.* 2024; 72(28):15854–15864. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c00815>
32. Talmon M., Pollastro F., Fresu L.G. The complex journey of the calcium regulation downstream of TAS2R activation. *Cells* 2022; 11(22):3638. <https://doi.org/10.3390/cells11223638>
33. Richter P., Andersen G., Kahlenberg K., Mueller A.U., Pirkwieser P., Boger V., Somoza V. Sodium-permeable ion channels TRPM4 and TRPM5 are functional in human gastric parietal cells in culture and modulate the cellular response to bitter-tasting food constituents. *J. Agric. Food Chem.* 2024; 72(9):4906–4917. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09085>
34. Yuan G., Jing Y., Wang T., Fernandes V.S., Xin W. The bitter taste receptor agonist-induced negative chronotropic effects on the Langendorff-perfused isolated rat hearts. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 876:173063. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173063>
35. Kim D., Cho S., Castaño M.A., Panettieri R.A., Woo J.A., Liggett S.B. Biased TAS2R bronchodilators inhibit airway smooth muscle growth by downregulating phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019; 60(5):532–540. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0189OC>
36. Gopallawa I., Freund J.R., Lee R.J. Bitter taste receptors stimulate phagocytosis in human macrophages through calcium, nitric oxide, and cyclic-GMP signaling. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021; 78(1):271–286. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03494-y>
37. Agarwal S.L., Deshmankar B.S., Bhargava V. Chloroquine in bronchial asthma. *J. Pharm. Pharmacol.* 1963; 15(10):693–696. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1963.tb12862.x>
38. Malki A., Fiedler J., Fricke K., Ballweg I., Pfaffl M.W., Krautwurst D. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97(3):533–545. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0714-331RR>
39. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46(4):584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>

40. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(1):65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>
41. Ni K., Guo J., Bu B., Pan Y., Li J., Liu L., Luo M., Deng L. Naringin as a plant-derived bitter tastant promotes proliferation of cultured human airway epithelial cells via activation of TAS2R signaling. *Phytomedicine* 2021; 84:153491. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153491>
42. McMahon D.B., Kuek L.E., Johnson M.E., Johnson P.O., Horn R.L.J., Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N., Lee R.J. The bitter end: T2R bitter receptor agonists elevate nuclear calcium and induce apoptosis in non-ciliated airway epithelial cells. *Cell Calcium* 2022; 101:102499. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2021.102499>
43. 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>
44. Izuhara K., Arima K., Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2002; 1(3):263–269. <https://doi.org/10.2174/1568010023344661>
45. Makita K., Mikami Y., Matsuzaki H., Miyashita N., Takeshima H., Noguchi S., Horie M., Urushiyama H., Iikura M., Hojo M., Nagase T., Yamauchi Y. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018; 175(1–2):26–35. <https://doi.org/10.1159/000485892>
46. 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>
47. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perel'man Yu.M. [Effect of TAS2R20 gene polymorphisms on the development and course of bronchial asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 94:40–50 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-40-50>
48. Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I. [Current view on bronchial asthma with fixed obstruction]. *Terapevtičeskij arkhiv* 2021; 93(3):337–342 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200661>
49. 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>
50. Jalševac F., Segú H., Balaguer F., Ocaña T., Moreira R., Abad-Jordà L., Gràcia-Sancho J., Fernández-Iglesias A., Andres-Lacueva C., Martínez-Huélamo M., Beltran-Debon R., Rodríguez-Gallego E., Terra X., Ardévol A., Pinent M. TAS2R5 and TAS2R38 are bitter taste receptors whose colonic expressions could play important roles in age-associated processes. *J. Nutr. Biochem.* 2025; 140:109872. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.109872>
51. Yang M., Kumar R.K., Hansbro P.M., Foster P.S. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 91(4):557–569. <https://doi.org/10.1189/jlb.0711357>
52. Wölflé U., Haarhaus B., Schempp C.M. Amarogentin displays immunomodulatory effects in human mast cells and keratinocytes. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:630128. <https://doi.org/10.1155/2015/630128>
53. Tran H.T.T., Herz C., Ruf P., Stetter R., Lamy E. Human T2R38 bitter taste receptor expression in resting and activated lymphocytes. *Front. Immunol.* 2018; 9:2949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02949>
54. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., Prior B., Giese T., Gaida M.M., Samstag Y., Hänsch G.M. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone. *Front. Immunol.* 2015; 6:369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00369>
55. Vidaillac C., Chotirmall S.H. *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15(5):649–662. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1906225>
56. Lee R.J., Kofonow J.M., Rosen P.L., Siebert A.P., Chen B., Doghramji L., Xiong G., Adappa N.D., Palmer J.N., Kennedy D.W., Kreindler J.L., Margolskee R.F., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(3):1393–1405. <https://doi.org/10.1172/JCI72094>
57. Kobayashi D., Watarai T., Ozawa M., Kanda Y., Saika F., Kiguchi N., Takeuchi A., Ikawa M., Matsuzaki S., Katakai T. Tas2R signaling enhances mouse neutrophil migration via a ROCK-dependent pathway. *Front. Immunol.* 2022; 13:973880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.973880>
58. Aoki M., Takao T., Takao K., Koike F., Suganuma N. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Tob. Induc. Dis.* 2014; 12:12. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-12-12>
59. Tran H.T.T., Stetter R., Herz C., Spöttel J., Krell M., Hanschen F.S., Schreiner M., Rohn S., Behrens M., Lamy E. Allyl isothiocyanate: a TAS2R38 receptor-dependent immune modulator at the interface between personalized medicine and nutrition. *Front. Immunol.* 2021; 12:669005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669005>
60. Jeruzal-Świąteczka J., Borkowska E.M., Borkowska M., Pietruszewska W. TAS2R38 bitter taste receptor polymor-

phisms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: preliminary data in Polish population. *Biomedicines* 2024; 12(1):168. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010168>

61. Calancie L., Keyserling T.C., Smith Taillie L., Robasky K., Patterson C., Ammerman A.S., Schisler J.C. TAS2R38 predisposition to bitter taste associated with differential changes in vegetable intake in response to a community-based dietary intervention. *G3 (Bethesda)* 2018; 8(6):2107–2119. <https://doi.org/10.1534/g3.118.300547>

62. Shore S.A. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108(3):735–743. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00749.2009>

63. Canello R., Micheletto G., Meta D., Lavagno R., Bevilacqua E., Panizzo V., Invitti C. Expanding the role of bitter taste receptor in extra oral tissues: TAS2R38 is expressed in human adipocytes. *Adipocyte* 2020; 9(1):7–15. <https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1709253>

64. Liszt K.I., Wang Q., Farhadipour M., Segers A., Thijs T., Nys L., Deleus E., Tack J., Depoortere I. Human intestinal bitter taste receptors regulate innate immune responses and metabolic regulators in obesity. *J. Clin. Invest.* 2022; 132(3):e144828. <https://doi.org/10.1172/JCI144828>

65. Foschino Barbaro M.P., Costa V.R., Resta O., Prato R., Spanevello A., Palladino G.P., Martinelli D., Carpagnano G.E. Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy* 2010; 65(10):1306–1312. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02314.x>

66. Trivedi S., Deering-Rice C.E., Aamodt S.E., Huecksteadt T.P., Myers E.J., Sanders K.A., Paine R. III, Warren K.J. Progesterone amplifies allergic inflammation and airway pathology in association with higher lung ILC2 responses. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2024; 327(1):L65–L78. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00207.2023>

67. Yung J.A., Fuseini H., Newcomb D.C. Hormones, sex, and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120(5):488–494. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.016>

68. Lossow K., Hübner S., Roudnitzky N., Slack J.P., Pollastro F., Behrens M., Meyerhof W. Comprehensive analysis of mouse bitter taste receptors reveals different molecular receptive ranges for orthologous receptors in mice and humans. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(29):15358–15377. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.718544>

69. Ziegler F., Steuer A., Di Pizio A., Behrens M. Physiological activation of human and mouse bitter taste receptors by bile acids. *Commun. Biol.* 2023; 6(1):612. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04971-3>

70. Jiang J., Liu S., Qi L., Wei Q., Shi F. Activation of ovarian taste receptors inhibits progesterone production potentially via NO/cGMP and apoptotic signaling. *Endocrinology* 2021; 162(3):bqaa240. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa240>

71. 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>

72. Sun S., Yang Y., Xiong R., Ni Y., Ma X., Hou M., Chen L., Xu Z., Chen L., Ji M. Oral berberine ameliorates high-fat diet-induced obesity by activating TAS2Rs in tuft and endocrine cells in the gut. *Life Sci.* 2022; 311(Pt A):121141. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121141>

73. Medapati M.R., Singh N., Bhagirath A.Y., Duan K., Triggs-Raine B., Batista E.L. Jr., Chelikani P. Bitter taste receptor T2R14 detects quorum-sensing molecules from cariogenic *Streptococcus mutans* and mediates innate immune responses in gingival epithelial cells. *FASEB J.* 2021; 35(3):e21375. <https://doi.org/10.1096/fj.202000208R>

74. Miller Z.A., Mueller A., Kim T.B., Jolivet J.F., Ma R.Z., Muthuswami S., Park A., McMahon D.B., Nead K.T., Carey R.M., Lee R.J. Lidocaine induces apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma through activation of bitter taste receptor T2R14. *Cell Rep.* 2023; 42(12):113437. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113437>

75. Waterloo L., Hübner H., Fierro F., Pfeiffer T., Brox R., Löber S., Weikert D., Niv M.Y., Gmeiner P. Discovery of 2-aminopyrimidines as potent agonists for the bitter taste receptor TAS2R14. *J. Med. Chem.* 2023; 66(5):3499–3521. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01997>

76. Rajagopal S., Shenoy S.K. GPCR desensitization: acute and prolonged phases. *Cell. Signal* 2018; 41:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.01.024>

---

**Информация об авторах:**

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

**Author information:**

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

Поступила 17.06.2025  
Принята к печати 21.07.2025

Received June 17, 2025  
Accepted July 21, 2025

УДК 618.36-06:578.825.11]616-092.18

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-152-159

## ПЛАЦЕНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Т.С.Чурикова<sup>1,2</sup>

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

<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.** Высокая распространенность герпесвирусной инфекции среди женщин репродуктивного возраста и возможностью латентного течения с последующей реактивацией диктует важность изучения морфологических изменений плаценты, возникающих при инфицировании вирусами простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов. Статья посвящена морфологической характеристике изменений плаценты при герпесвирусной инфекции и ее связи с развитием перинатальной патологии у плода. Описаны микроскопические признаки, позволяющие заподозрить герпетическое поражение плаценты: хронический виллит, интервиллузит, васкулит, очаговый некроз ворсин, деструкция трофобласта, поражение клеток Кащенко-Гобфауэра и образование гигантских многоядерных клеток с вирусными включениями (ВПГ-клетки Каудри типа В). Проанализированы отличия между ВПГ-1 и ВПГ-2 в зависимости от степени выраженности воспалительно-деструктивных, сосудистых изменений, а также клинических последствий внутриутробного инфицирования. Отмечена большая нейротропность и склонность к генерализации инфекции ВПГ-2 в сравнении с ВПГ-1. В процессе подготовки использовались публикации, размещенные в международных и российских научных базах данных, включая PubMed, eLibrary и Google Scholar. Для поиска использовались ключевые слова: герпетический плацентит, интервиллузит, фунникулит, placental pathomorphology, fetoplacental insufficiency, связь с перинатальной патологией и их сочетания на русском и английском языках.

*Ключевые слова:* хроническая герпесвирусная инфекция, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, плацента, морфологическая характеристика, внутриутробная инфекция.

## PLACENTA IN CHRONIC HERPESVIRUS INFECTION: MORPHOLOGICAL CHANGES AND PERINATAL OUTCOMES

T.S.Churikova<sup>1,2</sup>

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

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

**SUMMARY.** High prevalence of herpes-virus infection among women of reproductive age and the possibility of latent persistence with subsequent reactivation highlight the importance of studying the morphological changes in the placenta that arise when infected with herpes simplex viruses (HSV) types 1 and 2. This article provides a morphological characterisation of placental alterations in herpesvirus infection and their association with the development of perinatal pathology in the fetus. Microscopic features that allow suspicion of herpetic placental involvement are described: chronic villitis, intervillitis, vasculitis, focal villous necrosis, trophoblast destruction, damage to Kachchenko-Hofbauer cells, and formation of giant multinucleated cells with viral inclusions (Cowdry type B HSV cells). Differences between HSV-1 and HSV-2

### Контактная информация

Татьяна Сергеевна Чурикова, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: churikova97@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Tatyana S. Churikova, 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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: churikova97@yandex.ru

### Для цитирования:

Чурикова Т.С. Плацента при хронической герпесвирусной инфекции: морфологические изменения и перинатальные последствия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.152–159. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-152-159

### For citation:

Churikova T.S. Placenta in chronic herpesvirus infection: morphological changes and perinatal outcomes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):152–159 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-152-159

are analysed with respect to the severity of inflammatory-destructive and vascular changes, as well as the clinical consequences of intra-uterine infection. A greater neurotropism and propensity for generalised infection of HSV-2 compared with HSV-1 is noted. The review was prepared using publications indexed in international and Russian scientific databases, including PubMed, eLibrary and Google Scholar. Search terms included: herpetic placentitis, intervillitis, funiculitis, placental pathomorphology, fetoplacental insufficiency, association with perinatal pathology and their combinations in Russian and English.

*Key words: chronic herpesvirus infection, herpes simplex virus types 1 and 2, placenta, morphological characterization, intra-uterine infection.*

Особый интерес в изучении влияния инфекций матери на течение и исходы беременности представляют вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов [1]. Это связано с их широким распространением, способностью к пожизненной персистенции с периодической активизацией при иммунодефицитных состояниях и переходом латентных форм в манифестные и генерализованные. ВПГ представляет особую угрозу во время беременности, поскольку на фоне физиологической иммуносупрессии возможна реактивация латентной инфекции у матери с последующим поражением плода посредством трансплацентарной передачи или вовлечения оболочек и плаценты в воспалительный процесс [2]. Согласно эпидемиологическим данным, в 2012 году распространённость ВПГ-1 во всём мире составляла в среднем 67% среди всех возрастов, при этом в США серопозитивность к ВПГ-1 среди женщин репродуктивного возраста достигает 63%, а к ВПГ-2 – до 22% в зависимости от расы и социально-экономических факторов [3, 4]. В большинстве случаев хроническая герпесвирусная инфекция не имеет клинических проявлений и не всегда приводит к развитию внутриутробной инфекции [5]. Именно поэтому морфологическое исследование тканей плаценты позволяет ретроспективно установить факт перенесённой вирусной инфекции [6]. Выявление специфических патоморфологических признаков герпетического поражения плаценты может не только служить диагностическим критерием, но и указывать на риски возникновения неврологических и соматических осложнений у новорожденных. Ранняя идентификация морфологических признаков инфицирования ВПГ-1 и ВПГ-2 позволит своевременно корректировать тактику наблюдения за новорожденным, включая необходимость проведения специфического этиотропного лечения [7].

Таким образом, комплексный анализ существующих данных о патоморфологических нарушениях в плаценте при ВПГ-1 и ВПГ-2-инфекции позволяет не только обобщить и сопоставить существующие литературные данные, но и акцентировать внимание на диагностическом и прогностическом потенциале морфологического исследования, как важного инструмента в перинатальной практике врача.

#### **Функциональное значение плаценты, как барьера при герпесвирусной инфекции**

Изучение морфологических изменений плаценты при вирусных инфекциях, включая поражения, обусловленные вирусом простого герпеса, имеют много-

летнюю историю. Существенный вклад в формирование представлений о структурно-функциональных изменениях плаценты при инфицировании вирусами, включая ВПГ 1 и 2 типа, внес А.П. Милованов [8]. В его фундаментальной монографии подробно рассмотрены ключевые механизмы плацентарной недостаточности, описаны характерные гистологические признаки вирусных поражений, включая герпетические изменения, и подчеркнута важная роль плаценты, как барьерного и иммунорегуляторного органа в системе «мать-плацента-плод» [8].

На протяжении гестации структура и функциональная активность плаценты претерпевают динамические изменения, отражающие адаптацию к потребностям плода и условиям организма беременной женщины. В патогенезе внутриутробных инфекций, включая ВПГ-1 и ВПГ-2, плацента играет важную роль за счет появления гемато-плацентарного барьера, препятствующего вертикальной передаче вирусов от матери к плоду [9]. По данным литературы, инфицирование структурных элементов плаценты встречается значительно чаще, чем инфицирование плода. Так, в одном из крупных исследований, обобщающих данные по различным вирусным агентам, частота инфицирования плаценты составила 78,4 %, тогда как внутриутробное инфицирование плода диагностировалось лишь в 29,2 % наблюдений, что подчеркивает защитную роль плацентарного барьера в предотвращении вертикальной передачи инфекции [10]. В исследовании Finger-Jardim F. и соавт. (2014) частота обнаружения ВПГ в тканях плаценты составила 9,0 %, при этом частота неонатальной инфекции у детей, рожденных от женщин с отсутствием клинических проявлений ВПГ-инфекции, не превышала 1,1 % [11].

#### **Патоморфологические изменения плаценты при ВПГ-1 и ВПГ-2**

Проведенные молекулярно-биологические исследования, направленные на оценку уровня экспрессии вирусов простого герпеса в системе «мать-плацента-плод», показали, что интенсивность инфицирования снижается в направлении от децидуальных клеток базальной пластинки к эндотелиальным клеткам капилляров терминальных ворсин [12]. Эти данные свидетельствуют о наличии протривиральной защиты, обеспечиваемой в том числе плацентарными макрофагами хориальных ворсин – клетками Кащенко-Гофбауэра, обладающими фагоцитарной и иммуномодулирующей активностью [12, 13]. Однако при

инфицировании ВПГ-1 или ВПГ-2 эффективность этих механизмов может быть нарушена, что находит отражение в развитии характерных морфологических изменений в плаценте, включая формирование герпетического плацентита. Его наличие может свидетельствовать о преодолении вирусом гемато-плацентарного барьера и вероятной реализации вертикального пути передачи инфекции от матери к плоду, особенно при выраженном воспалительно-деструктивном процессе [6]. Для него характерно сочетание хронического виллита, интервиллузита и очагового некроза ворсин [6]. Микроскопически при этом в строме терминальных и промежуточных ворсин обнаруживается лимфоплазмоцитарная инфильтрация, очаговый или диффузный склероз, гиалиноз, а также встречаются клетки с гиперхромными ядрами [14-16].

При вовлечении в патологический процесс сосудов ворсинчатого хориона разного калибра отмечается отек субэндотелиального слоя, очаговая или диффузная периваскулярная инфильтрация, преимущественно лимфоидно-гистиоцитарного характера. Стенки сосудов утолщаются, подвергаются склерозу, что сопровождается резким сужением или полной облитерацией их просвета. На отдельных участках выявляются признаки деструкции эндотелия с десквамацией эндотелиоцитов и формированием внутрисосудистых смешанных тромбов, подвергающихся замещению соединительной тканью или обызвествлению. На фоне указанных сосудистых нарушений в терминальных и промежуточных ворсинах воспалительная реакция может сочетаться с выраженными дистрофическими и некротическими изменениями, образованием сгустков крови в капиллярах, что ведет к нарушению фетоплацентарной гемодинамики и формированию плацентарной недостаточности, острой или хронической внутриутробной гипоксии, которая является одним из факторов перинатальной гибели, а также задержки внутриутробного роста плода [17, 18].

Не менее значимой морфологической особенностью плацентита при ВПГ инфекции 1 или 2 типа является поражение межворсинчатого пространства в виде интервиллузита, для которого характерны отложения фибриноида, выраженные скопления гистиоцитов, лимфоцитов с развитием гранулематозной реакции [19]. Так же согласно литературным данным в межворсинчатом пространстве могут встречаться очаги кровоизлияния [17].

Особое внимание заслуживает вовлечение в патологический процесс клеток Кащенко-Гофбауэра. В результате инфицирования данные клетки подвергаются некротическим изменениям, утрачивают фагоцитарную и иммуномодулирующую активность, что ослабляет защитную функцию гемато-плацентарного барьера и способствует персистенции герпесвирусной инфекции [20].

В контексте герпетического поражения плаценты, наряду с воспалительно-деструктивными и сосудистыми изменениями, особое внимание, согласно дан-

ным ряда исследований, заслуживает трофобласт. В эмбриогенезе трофобласт дифференцируется на два слоя: цитотрофобласт или слой Лангханса (внутренний слой моноклеарных клеток) и синцитиотрофобласт (наружный симпластный слой), последний формирует наружную поверхность ворсин. Эти слои выполняют ключевые функции: барьерную, трофическую и иммунорегуляторную, обеспечивая взаимодействие между организмом матери и плода [21]. В норме к 12 неделе беременности цитотрофобластический слой в значительной степени истончается, и в ряде участков ворсинчатого дерева представлен лишь синцитием. Тем не менее, при патологических состояниях, включая ВПГ-инфекцию, могут сохраняться и пролиферировать клетки цитотрофобласта. В экспериментальных исследованиях показано, что именно цитотрофобласт обладает большей чувствительностью к инфицированию вирусом простого герпеса типов 1 и 2, что связывают с повышенной экспрессией рецептора HVEM (Herpes-Virus Entry Mediator), члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, способного взаимодействовать с гликопротеином D вируса и обеспечивать его проникновение в клетку [22, 23]. При микроскопическом исследовании плацент при герпесвирусной инфекции отмечается десквамация синцитиотрофобласта и формирование «синцитиальных почек». При этом в строме ворсин может увеличиваться количество фибробластов с последующим развитием склероза [6].

Наряду с этим в плаценте при микроскопическом исследовании выявляются многоядерные гигантские клетки трофобласта с характерными вирусными включениями, известные как ВПГ-клетки Кауди типа В. Эти включения считаются характерным, но не патогномоничным гистологическим признаком герпесвирусной инфекции, поскольку подобные морфологические структуры могут наблюдаться и при других вирусных заболеваниях. Частота их выявления варьирует от 1 до 5% в сериях наблюдений с подтвержденной ВПГ-инфекцией у новорожденных, в зависимости от метода фиксации и окрашивания ткани. Они имеют вид эозинофильных участков матового стекла в ядрах с периферическим уплотнением хроматина. При гистологическом исследовании их можно обнаружить в синцитиотрофобласте, клетках амниотического эпителия, децидуальной ткани и хориона [20].

В дополнение к вышеописанным изменениям трофобласта и структуры хориальных ворсин, следует отметить, что при инфицировании ВПГ-1 и ВПГ-2 зачастую вовлекается и децидуальная ткань, формируя основу хронического децидуита [24]. Данный воспалительный процесс сопровождается выраженной лимфоцитарной инфильтрацией базальной пластинки, появлением крупных децидуальных клеток с гиперхромными ядрами, отеком, фиброзом и очаговой кальцификацией [14-16].

При восходящем пути заражения вирусом простого герпеса морфологические изменения, как правило, вы-

являются в плодных оболочках и пуповине. Одним из характерных проявлений восходящей герпетической инфекции является хронический хориоамнионит, для которого типично наличие гигантских многоядерных клеток, лимфоцитарной инфильтрации с примесью плазматических клеток, а в ряде случаев – очагов некроза [20, 25]. Помимо этого, в артериях и вене пуповины также возникает острый или хронический воспалительный процесс с развитием фунгикулита, флебита или артериита, что сопровождается повреждением эндотелия, отеком интимы и образованием тромбов в просвете сосудов. Указанные изменения отражают активацию фетального воспалительного ответа (FIRS) и, согласно данным литературы, ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов, таких как преждевременные роды, хроническая или острая внутриутробная гипоксия, а также антенатальная гибель плода [26].

Одновременное присутствие трех ключевых признаков – хронического виллита, интервиллузита, очагового некроза ворсин, совместно с выявлением внутриядерных вирусных включений в клетках подтверждает активную репликацию вируса и может расцениваться, как герпетический плацентит [6].

### Анализ отличий морфологических изменений между ВПГ-1 и ВПГ-2

Несмотря на общие черты морфологических изменений при инфицировании ВПГ-1 и ВПГ-2, некоторые различия были описаны в ряде патоморфологических и клинических наблюдений. В таблице ниже представлены основные отличия поражения плаценты при различных серотипах герпесвируса, выявленные по результатам гистологических исследований. Отмечается несколько большее сродство ВПГ-1 к клеткам амниона и синцитиотрофобласта, тогда как ВПГ-2 чаще выявлялся в базальных отделах ворсин и децидуальных клетках. В клинических наблюдениях у матерей с ВПГ-2 инфекцией герпетические плацентиты часто протекали тяжелее, сопровождаясь более обширным некрозом ворсин, хотя статистически значимого различия по степени выраженности воспаления между ВПГ-1 и ВПГ-2 не установлено [6, 7]. В целом, тропизм ВПГ-1 и ВПГ-2 относительно плаценты во многом совпадает: оба вируса поражают сходные клеточные мишени (трофобласт, стромальные клетки ворсин хориона, децидуальную ткань), и оба вируса способны, как к гематогенному, так и к восходящему пути инфицирования.

Таблица

Характер патоморфологических изменений плаценты при ВПГ-1 и ВПГ-2

Серотип	Морфологические особенности	Преобладающая локализация	Клинические особенности	Источник
ВПГ-1	Хронический виллит с лимфоцитарной инфильтрацией, очаговый некроз, деструкция синцитиотрофобласта, васкулит	Амнион, синцитиотрофобласт	Менее тяжелое течение, низкий риск генерализации инфекции	Deftereou T.E. и соавт. (2022) [6]
ВПГ-2	Виллиты с фибриноидным некрозом, хориодецидуит, макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация, васкулит	Базальные отделы ворсин, децидуальная ткань	Тяжелое течение, высокий риск неврологических осложнений	Smith A.E. и соавт. (2020) [7]

### Внутриутробная инфекция, вызванная ВПГ-1 и ВПГ-2, и ее последствия у новорожденных

Согласно современным данным, серотип вируса простого герпеса имеет значение при оценке риска и прогноза внутриутробного инфицирования. В обзоре Heifetz S.A. и соавт. (1994) показано, что среди неонатальных случаев поражения центральной нервной системы, ассоциированных с ВПГ, около 75 % были обусловлены вирусом простого герпеса 2 типа, тогда как на долю ВПГ-1 приходилось не более 25-30 % подобных осложнений [27]. Эти различия отражают особенности нейротропности и патогенеза серотипов и подчеркивают клиническую значимость типирования вируса при беременности, особенно при подозрении на первичную инфекцию или ее реактивацию. При этом важно учитывать, что бессимптомная персистенция ВПГ-1 и ВПГ-2 встречается у значительной доли женщин репродуктивного возраста, и только в части слу-

чаев инфекция реализуется в виде внутриутробного поражения плода. По данным ряда клинических наблюдений и обзоров, внутриутробное инфицирование ВПГ (в отличие от более частой интранатальной передачи) встречается редко – менее чем в 5 % случаев вертикальной трансмиссии, однако может приводить к тяжелым последствиям.

Кроме того, ВПГ-2 характеризуется большей нейротропностью, а также склонностью к генерализации инфекции и более высокой летальностью по сравнению с ВПГ-1 [27, 28]. Так, в ретроспективном обзоре Marquez и соавт. (2011), основанном на анализе клинических случаев внутриутробной ВПГ-инфекции, частота висцеральных поражений достигала 36 %, при этом микроцефалия была выявлена в 10 %, вентрикуломегалия – в 13 %, кальцификаты – в 19 % случаев [29]. Следует подчеркнуть, что эти данные получены на ограниченном количестве клинического материала и не отражают популяционную распространенность, а

также касаются именно внутриутробных инфекций, а не латентного носительства вируса у беременных женщин. В литературе описаны случаи антенатального инфицирования у матерей с ВПГ-2, которые сопровождались выраженным поражением кожных покровов, легких и центральной нервной системы у плода с последующим развитием диссеминированной формы неонатальной инфекции [30, 31]. При этом развитие энцефалита у инфицированных новорожденных, о чем свидетельствует исследование Toth С. и соавт. (2003), может сопровождаться судорожным синдромом и угнетением функций центральной нервной системы [32]. В работе El Azazi М. и соавт. (1990) показано, что среди выживших новорожденных с церебральной формой ВПГ-2 до 50 % демонстрируют стойкую задержку психомоторного развития, когнитивные нарушения и сенсорные расстройства, включая хориоретинит, кератит и в редких случаях амблиопию [33].

Также следует уточнить, что клинические последствия внутриутробного инфицирования ВПГ-1 и ВПГ-2 в значительной степени зависят от срока беременности. При внутриутробной инфекции, особенно в первом и втором триместрах, описаны случаи самопроизвольного аборта, антенатальной гибели плода, поражения внутренних органов (печени, легких, селезенки) и врожденных аномалий развития, в частности со стороны центральной нервной системы, таких как микроцефалия, вентрикуломегалия и внутричерепные кальцификаты [29, 34]. В одном из клинических случаев, представленных в литературе, у плода, инфицированного ВПГ-2 во втором триместре, были выявлены пороки развития, включая аномалии развития головного мозга с выраженными церебральными нарушениями [35]. Первичная инфекция вирусом простого герпеса в третьем триместре беременности, особенно за 6 недель до родов, сопряжена с повышенным риском вертикальной передачи, прежде всего в интранатальный период. Это связывают с отсутствием у матери сформированного гуморального ответа, способного защитить плод. Такие случаи чаще сопровождаются преждевременными родами, задержкой внутриутробного развития и развитием неонатальной герпетической инфекции, преимущественно диссеминированной или ЦНС-формы, особенно при инфицировании ВПГ-2 [36]. При этом внутриутробная передача в этот период встречается редко, однако может приводить к тяжелым поражениям плода [36]. Как отмечают авторы ряда наблюдений, при отсутствии клинических про-

явлений и невозможности лабораторной верификации у новорожденного, морфологические изменения в плаценте, в частности в трофобласте и строме ворсин хориона, могут выступать единственным объективным свидетельством перенесенной внутриутробной герпетической инфекции [37]. Это подчеркивает значение гистологического исследования плаценты в диагностике латентного течения ВПГ-инфекции у новорожденных и ретроспективной оценке характера инфицирования.

### Заключение

Таким образом, анализ научных публикаций позволил уточнить характер морфологических изменений плаценты при инфицировании вирусом простого герпеса 1 и 2 типов. Сочетание хронического виллита, интервиллусита и очагового некроза ворсин с внутриядерными включениями Каудри типа В является надежным гистологическим маркером активного герпетического плацентита. Степень выраженности морфологических изменений, обусловленных ВПГ-инфекцией, тесно связана с развитием плацентарной недостаточности и увеличением риска тяжелых неонатальных осложнений. Согласно литературным данным, инфекции, вызванные ВПГ-2, нередко сопровождаются более тяжелым течением, в том числе с поражением центральной нервной системы у новорожденных. Подтверждение характерных гистологических признаков в плаценте, особенно в случае латентной или бессимптомной инфекции у матери, может позволить клиницистам повысить диагностическую настороженность, провести стратификацию риска и своевременно определить тактику постнатального наблюдения. Перспективным направлением является всестороннее исследование патогенетических механизмов поражения плаценты, включая роль тропности вируса к различным клеточным элементам трофобласта.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

*The author declares no conflict of interest*

### Источники финансирования

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

### Funding Sources

*This study was not sponsored*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Felker A.M., Nguyen P., Kaushic C. Primary HSV-2 infection in early pregnancy results in transplacental viral transmission and dose-dependent adverse pregnancy outcomes in a novel mouse model // *Viruses*. 2021. Vol.13, №10. Article number:1929. <https://doi.org/10.3390/v13101929>
2. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Petrova K.K. The effect of HSV-1 seropositivity on the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns // *Microorganisms*. 2022. Vol.10, №1. Article number:176. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010176>
3. Looker K.J., Magaret A.S., May M.T., Turner K.M., Vickerman P., Newman L.M., Gottlieb S.L. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012 // *PLoS One*. 2015. Vol.10, №10. Article

number:e0140765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140765>

4. Xu F., Markowitz L.E., Gottlieb S.L., Berman S.M. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol.196, №1. P.43.e1–43.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.07.051>

5. Finger-Jardim F., Avila E.C., da Hora V.P., Gonçalves C.V., de Martinez A.M.B., Soares M.A. Prevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 at maternal and fetal sides of the placenta in asymptomatic pregnant women // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017. Vol.78, №1. Article number:e12689. <https://doi.org/10.1111/aji.12689>

6. Deftereou T.E., Trypidi A., Alexiadi C.A., Theotokis P., Manthou M.E., Meditskou S., Simopoulou M., Lambropoulou M. Congenital herpes simplex virus: a histopathological view of the placenta // *Cureus.* 2022. Vol.14, №9. Article number:e29101. <https://doi.org/10.7759/cureus.29101>

7. Smith A.E., McKenney A., Rabinowitz L., Das A. Diagnosis of neonatal herpes simplex infection from the placenta // *Case Rep. Pediatr.* 2020. Vol.2020. Article number:8898612. <https://doi.org/10.1155/2020/8898612>

8. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод. М.: Медицина. 1999. 447 с. ISBN: 5-225-02775-X.

9. Пшукова Е.М. Морфология изменений плаценты при внутриутробных инфекциях // *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.* 2022. №1. С.3–6. EDN: МЕОКНС.

10. Надеев А.П., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии. Новосибирск: Наука. 2014. 224 с.

11. Finger-Jardim F., Teixeira L.O., Rodrigues de Oliveira G., Martínez Barral M.F., da Hora V.P., Gonçalves C.V., Soares M.A., de Martinez A.M.B. Herpes simplex virus: prevalence in placental tissue and incidence in neonatal cord blood samples // *J. Med. Virol.* 2014. Vol.86, №3. P.519–524. <https://doi.org/10.1002/jmv.23817>

12. Надеев А.П., Травин М.П., Дробинская А.Н. Особенности инфицирования плаценты цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса 2 типа при доношенной беременности // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015. №3. С.83. EDN: VXOKVZ.

13. Fakonti G., Pantazi P., Bokun V., Holder B. Placental macrophage (Hofbauer cell) responses to infection during pregnancy: a systematic scoring review // *Front. Immunol.* 2022. Vol.12. Article number:756035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756035>

14. Мельникова В.Ф. Патологическая анатомия поражений последа, вызванных вирусами (респираторным и простого герпеса) и микоплазмами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 1992. 37 с.

15. Федотова Е.П., Цинзерлинг А.В., Мельникова В.Ф., Попова Е.Д. Плацента при герпесе // *Архив патологии.* 1984. Т.46, №10. С.51–58. EDN: TEREAF.

16. Низяева Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений ворсинчатого дерева плаценты // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2018. № 2. С.202–207. EDN: YUCLGJ.

17. Каримова Ф.Д., Раджабова З.А. Опыт исследования развития фетоплацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции // *Врач-аспирант.* 2012. №1(50). С.76–83. EDN: OPDNUJ.

18. Nasyrov R.A., Sidorova N.A., Melnikova V.F., Fedotova E.P. Morphological and immunohistochemical features of placental damage in cases of perinatal death: institutional experience with emphasis on viral etiology // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2020. Vol.50, № 6. P.754–760.

19. Heerema-Mckenney A. Diagnostic pathology: placenta. Amsterdam: Elsevier Science. 2018. 352 p. ISBN: 9780323609715.

20. Edwards M.S., Popek E.J., Wise B., Hatzenbuehler L., Arunachalam A.R., Hair A.B. Ascending in utero herpes simplex virus infection in an initially healthy-appearing premature infant // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2015. Vol.18, №2. P.155–158. <https://doi.org/10.2350/14-09-1548-CR.1>

21. Marsh B., Zhou Y., Kapidzic M., Fisher S., Belloch R. Regionally distinct trophoblast regulate barrier function and invasion in the human placenta // *Elife.* 2022. №11. Article number:e78829. doi: 10.7554/eLife.78829.

22. Koi H., Zhang J., Makrigiannakis A., Getsios S., MacCalman C.D., Strauss J.F.3rd, Parry S. Syncytiotrophoblast is a barrier to maternal fetal transmission of herpes simplex virus // *Biol. Reprod.* 2002. Vol.67, №5. P.1572–1579. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.004325>

23. Krummenacher C., Nicola A.V., Whitbeck J.C., Lou H., Hou W., Lambris J.D., Geraghty R.J., Spear P.G., Cohen G.H., Eisenberg R.J. Herpes simplex virus glycoprotein D can bind to poliovirus receptor-related protein 1 or herpesvirus entry mediator, two structurally unrelated mediators of virus entry // *J. Virol.* 1998. Vol.72, №9. P.7064–7074. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.9.7064-7074.1998>

24. Bendon R.W., Perez F., Ray M.B. Herpes simplex virus: fetal and decidual infection // *Pediatr. Pathol.* 1987. Vol.7, №1. P.63–70. <https://doi.org/10.1080/15513818709177115>

25. Redline R.W. Distal villous immaturity // *Diagn. Histopathol.* 2012. Vol.18, №5. P.189–194. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2012.02.002>

26. Heifetz S.A., Bauman M. Necrotizing funisitis and herpes simplex infection of placental and decidual tissues: study of four cases // *Hum. Pathol.* 1994. Vol.25, №7. P.715–722. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90306-9](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90306-9)

27. Herpes Simplex // *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases / Kimberlin D.W., Barnett E.D., Lynfield R., Sawyer M.H. (eds). Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021. P.407–417. URL: [https://www.reddepadressolidarios.com/img/lrps\\_1634118322\\_a.pdf](https://www.reddepadressolidarios.com/img/lrps_1634118322_a.pdf)*

28. Corey L., Whitley R.J., Stone E.F., Mohan K. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome // *Lancet.* 1988. Vol.1, №8575-6. P.1–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90997-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90997-X)

29. Marquez L., Levy M.L., Munoz F.M., Palazzi D.L. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011. Vol.30, №2. P.153–157. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f55a5c>
30. Lopushinsky K.M., Harabor A., Bodani J. No footprint too small: case of intrauterine herpes simplex virus infection // *Case Rep. Perinat. Med.* 2021. Vol.10, № 1. Article number:20210047. <https://doi.org/10.1515/crpm-2021-0047>
31. El-Atawi K.M., Elhalik M.S., Farid A.R. Congenital herpes simplex type-2 infection; challenges and solutions // *J. Clin. Neonatol.* 2016. Vol.5, № 3. P.205–208. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.191269>
32. Toth C., Harder S., Yager J. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation // *Can. J. Neurol. Sci.* 2003. Vol.30, № 1. P.36–40. <https://doi.org/10.1017/S0317167100002419>
33. El Azazi M., Malm G., Forsgren M. Late ophthalmologic manifestations of neonatal herpes simplex virus infection // *Am. J. Ophthalmol.* 1990. Vol.109, №1. P.1–7. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)75569-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)75569-2)
34. Hammad W.A.B., Konje J.C. Herpes simplex virus infection in pregnancy-an update // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021. Vol.259. P.38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.055>
35. Oliveira Í., Fernandes A., Pereira M.J., Capela J., Calado C. Intrauterine herpes simplex virus infection: insights into a silent threat // *Cureus.* 2025. Vol.17, №1. Article number:e78173. <https://doi.org/10.7759/cureus.78173>
36. De Rose D.U., Bompard S., Maddaloni C., Bersani I., Martini L., Santisi A., Longo D., Ronchetti M.P., Dotta A., Auriti C. Neonatal herpes simplex virus infection: from the maternal infection to the child outcome // *J. Med. Virol.* 2023. Vol.95, №8. Article number:e29024. <https://doi.org/10.1002/jmv.29024>
37. Avgil M., Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein–Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection // *Reprod. Toxicol.* 2006. Vol.21, №4. P.436–445. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.11.014>

## REFERENCES

1. Felker A.M., Nguyen P., Kaushic C. Primary HSV2 infection in early pregnancy results in transplacental viral transmission and dose-dependent adverse pregnancy outcomes in a novel mouse model. *Viruses* 2021; 13(10):1929. <https://doi.org/10.3390/v13101929>
2. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Petrova K.K. The effect of HSV-1 seropositivity on the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns. *Microorganisms* 2022; 10(1):176. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010176>
3. Looker K.J., Magaret A.S., May M.T., Turner K.M., Vickerman P., Newman L.M., Gottlieb S.L. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One* 2015; 10(10):e0140765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140765>
4. Xu F., Markowitz L.E., Gottlieb S.L., Berman S.M. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(1):43.e1–43.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.07.051>
5. Finger-Jardim F., Avila E.C., da Hora V.P., Gonçalves C.V., de Martinez A.M.B., Soares M.A. Prevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 at maternal and fetal sides of the placenta in asymptomatic pregnant women. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017; 78(1):e12689. <https://doi.org/10.1111/aji.12689>
6. Deftereou T.E., Trypidi A., Alexiadi C.A., Theotokis P., Manthou M.E., Meditskou S., Simopoulou M., Lambropoulou M. Congenital herpes simplex virus: a histopathological view of the placenta. *Cureus* 2022; 14(9):e29101. <https://doi.org/10.7759/cureus.29101>
7. Smith A.E., McKenney A., Rabinowitz L., Das A. Diagnosis of neonatal herpes simplex infection from the placenta. *Case Rep. Pediatr.* 2020; 2020:8898612. <https://doi.org/10.1155/2020/8898612>
8. Milovanov A.P. [Pathology of the mother-placenta-fetus system: a guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN: 5-225-02775-X.
9. Pshukova E.M. [Morphology of placenta changes in intrauterine infections]. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnyye issledovaniya* 2022; 1:3–6 (in Russian).
10. Nadeev A.P., Shkurupiy V.A., Marinkin I.O. [Liver and placenta in peri- and postnatal periods in pathology]. Novosibirsk: Nauka; 2014 (in Russian).
11. Finger-Jardim F., Teixeira L.O., Rodrigues de Oliveira G., Martínez Barral M.F., da Hora V.P., Gonçalves C.V., Soares M.A., de Martinez A.M.B. Herpes simplex virus: prevalence in placental tissue and incidence in neonatal cord blood samples. *J. Med. Virol.* 2014; 86(3):519–524. <https://doi.org/10.1002/jmv.23817>
12. Nadeev A.P., Travin M.P., Drobinskaya A.N. [Features of placental infection with cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 in term pregnancy]. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2015; 3:83.
13. Fakonti G., Pantazi P., Bokun V., Holder B. Placental macrophage (Hofbauer cell) responses to infection during pregnancy: a systematic scoping review. *Front. Immunol.* 2022; 12:756035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756035>
14. Melnikova V.F. [Pathological anatomy of placental lesions caused by viruses (respiratory and herpes simplex) and mycoplasmas: abstract of Doctor's degree dissertation thesis]. St. Petersburg; 1992 (in Russian).
15. Fedotova Ye.P., Tsinzerling A.V., Mel'nikova V.F., Popova Ye.D. [The placenta in herpes infection]. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology* 1984; 46(10):51–57 (in Russian).
16. Nizyaeva N.V. [Histological criteria of inflammatory changes in the placental villous tree]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2018; 2:202–207 (in Russian).
17. Karimova F.D., Radzhabova Z.A. [Experience of studying the development of fetoplacental insufficiency in herpesvirus infection]. *Vrach-aspirant* 2012; 1(50):76–83 (in Russian).

18. Nasyrov R.A., Sidorova N.A., Melnikova V.F., Fedotova E.P. Morphological and immunohistochemical features of placental damage in cases of perinatal death: institutional experience with emphasis on viral etiology. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2020; 50(6):754–760.
19. Heerema-McKenney A. Diagnostic pathology: placenta. Elsevier Science; 2018. ISBN: 9780323609715.
20. Edwards M.S., Popek E.J., Wise B., Hatzenbuehler L., Arunachalam A.R., Hair A.B. Ascending in utero herpes simplex virus infection in an initially healthy-appearing premature infant. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2015; 18(2):155–158. <https://doi.org/10.2350/14-09-1548-CR.1>
21. Marsh B., Zhou Y., Kapidzic M., Fisher S., Belloch R. Regionally distinct trophoblast regulate barrier function and invasion in the human placenta. *Elife* 2022; 11:e78829. <https://doi.org/10.7554/eLife.78829>
22. Koi H., Zhang J., Makrigiannakis A., Getsios S., MacCalman C.D., Strauss J.F.3rd, Parry S. Syncytiotrophoblast is a barrier to maternal fetal transmission of herpes simplex virus. *Biol. Reprod.* 2002; 67(5):1572–1579. <https://doi.org/10.1095/biol-reprod.102.004325>
23. Krummenacher C., Nicola A.V., Whitbeck J.C., Lou H., Hou W., Lambris J.D., Geraghty R.J., Spear P.G., Cohen G.H., Eisenberg R.J. Herpes simplex virus glycoprotein D can bind to poliovirus receptor-related protein 1 or herpesvirus entry mediator, two structurally unrelated mediators of virus entry. *J. Virol.* 1998; 72(9):7064–7074. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.9.7064-7074.1998>
24. Bendon R.W., Perez F., Ray M.B. Herpes simplex virus: fetal and decidual infection. *Pediatr. Pathol.* 1987; 7(1):63–70. <https://doi.org/10.1080/15513818709177115>
25. Redline R.W. Distal villous immaturity. *Diagn. Histopathol.* 2012; 18(5):189–194. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2012.02.002>
26. Heifetz S.A., Bauman M. Necrotizing funisitis and herpes simplex infection of placental and decidual tissues: study of four cases. *Hum. Pathol.* 1994; 25(7):715–722. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90306-9](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90306-9)
27. Herpes simplex. In: Kimberlin D.W., Barnett E.D., Lynfield R., Sawyer M.H., eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021:407–417.
28. Corey L., Whitley R.J., Stone E.F., Mohan K. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet* 1988; 1(8575-6):1–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90997-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90997-X)
29. Marquez L., Levy M.L., Munoz F.M., Palazzi D.L. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30(2):153–157. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f55a5c>
30. Lopushinsky K.M., Harabor A., Bodani J. No footprint too small: case of intrauterine herpes simplex virus infection. *Case Rep. Perinat. Med.* 2021; 10(1):20210047. <https://doi.org/10.1515/crpm-2021-0047>
31. El-Atawi K.M., Elhalik M.S., Farid A.R. Congenital herpes simplex type-2 infection; challenges and solutions. *J. Clin. Neonatol.* 2016; 5(3):205–208. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.191269>
32. Toth C., Harder S., Yager J. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation. *Can. J. Neurol. Sci.* 2003; 30(1):36–40. <https://doi.org/10.1017/S0317167100002419>
33. El Azazi M., Malm G., Forsgren M. Late ophthalmologic manifestations of neonatal herpes simplex virus infection. *Am. J. Ophthalmol.* 1990; 109(1):1–7. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)75569-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)75569-2)
34. Hammad W.A.B., Konje J.C. Herpes simplex virus infection in pregnancy-an update. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021; 259:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.055>
35. Oliveira Í., Fernandes A., Pereira M.J., Capela J., Calado C. Intrauterine herpes simplex virus infection: insights into a silent threat. *Cureus* 2025; 17(1):e78173. <https://doi.org/10.7759/cureus.78173>
36. De Rose D.U., Bompard S., Maddaloni C., Bersani I., Martini L., Santisi A., Longo D., Ronchetti M.P., Dotta A., Auriti C. Neonatal herpes simplex virus infection: from the maternal infection to the child outcome. *J. Med. Virol.* 2023; 95(8):e29024. <https://doi.org/10.1002/jmv.29024>
37. Avgil M., Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein–Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod. Toxicol.* 2006; 21(4):436–445. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.11.014>

---

**Информация об авторах:**

**Татьяна Сергеевна Чурикова**, младший 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»; аспирант, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [churikova97@yandex.ru](mailto:churikova97@yandex.ru)

**Author information:**

**Tatyana S. Churikova**, 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; Postgraduate Student, Department of Pathology with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: [churikova97@yandex.ru](mailto:churikova97@yandex.ru)

---

Поступила 07.07.2025  
Принята к печати 18.08.2025

Received July 07, 2025  
Accepted August 18, 2025

УДК 579.841:616.9(048.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-160-177

## РОЛЬ БАКТЕРИЙ *ACINETOBACTER BAUMANNII* В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.О.Голубева, А.П.Бондаренко, О.Е.Троценко, О.Н.Огиенко

Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д.2

**РЕЗЮМЕ.** *Acinetobacter baumannii* – один из самых часто инфекционных агентов, выявляемых во всем мире, важными особенностями которых являются высокая частота мутаций, приводящая к быстрому развитию антибиотикорезистентности, и устойчивость к дезинфекции. В данном обзоре представлены сведения о значимости этого патогена в инфекционной патологии, механизмах, лежащих в основе заболеваний, связанных с *A. baumannii*, факторах вирулентности, множественной лекарственной устойчивости возбудителя, его резистентности к агрессивным факторам внешней среды, приёмах, используемых патогеном для колонизации и заражения организма человека, факторах риска развития инфекции, клинических формах вызываемых им заболеваний. Обсужден выбор препаратов для терапии инфекций, обусловленных *A. baumannii*. Проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных научных публикаций с использованием поисковых систем электронных библиотек – eLIBRARY.ru, PubMed, Google Scholar, КиберЛенинка.

**Ключевые слова:** неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Acinetobacter baumannii*, клинические проявления, внутрибольничная инфекция, частота выявления, факторы вирулентности, множественная лекарственная устойчивость.

## THE ROLE OF ACINETOBACTER BAUMANNII IN INFECTIOUS PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

A.O.Golubeva, A.P.Bondarenko, O.E.Trotsenko, O.N.Ogienko

Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

**SUMMARY.** *Acinetobacter baumannii* is one of the most frequently detected infectious agents worldwide, the important features of which are a high mutation rate, leading to the rapid development of antibiotic resistance, and resistance to disinfection. This review presents information on the significance of this pathogen in infectious pathology, the mechanisms underlying diseases associated with *A. baumannii*, virulence factors, multiple drug resistance of the pathogen, its resistance to aggressive environmental factors, the methods used by the pathogen to colonize and infect the human body, risk factors for infection, and clinical forms of the diseases it causes. The choice of drugs for the treatment of infections caused by *A. baumannii* is discussed. A search and analysis of scientific publications was carried out using electronic library search systems – eLIBRARY.ru, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka.

**Key words:** non-fermentative gram-negative bacteria, *Acinetobacter baumannii*, clinical manifestations, hospital-acquired infection, detection rate, virulence factors, multidrug resistance.

### Контактная информация

Александра Олеговна Голубева, младший научный сотрудник, лаборатория бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

### Correspondence should be addressed to

Aleksandra O. Golubeva, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation. E-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

### Для цитирования:

Голубева А.О., Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Огиенко О.Н. Роль бактерий *Acinetobacter baumannii* в инфекционной патологии (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.160–177. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-160-177

### For citation:

Golubeva A.O., Bondarenko A.P., Trotsenko O.E., Ogienko O.N. The role of *Acinetobacter baumannii* in infectious pathology (literature review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):160–177 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-160-177

Среди возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе инфекций в области хирургического вмешательства, гнойно-септических инфекций, пневмоний и других инфекционных состояний у пациентов всё более устойчивые позиции занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии. Отмечается рост частоты заболеваний, вызванных *Acinetobacter baumannii* [1]. *A. baumannii* принадлежит к роду *Acinetobacter*, охватывающему более 50 видов, большинство из которых непатогенные. Наиболее распространёнными видами, вызывающими инфекционную патологию у человека, являются *A. baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus* и *Acinetobacter lwoffii*. Наиболее патогенным представителем рода является *A. baumannii* [2], рассматриваемый в настоящем обзоре, цель которого представить информацию о механизмах, лежащих в основе заболеваний, связанных с *A. baumannii*, вирулентности, множественной лекарственной устойчивости возбудителя, его резистентности к агрессивным факторам внешней среды.

### История открытия бактерии *Acinetobacter baumannii*

Группа бактерий, к которой относится *A. baumannii*, была впервые выделена в 1911 году из образцов почвы. Голландский ботаник Мартин Бейеринк дал этому микроорганизму название *Micrococcus calcoaceticus* [3]. Впоследствии таксономические критерии *M. calcoaceticus* многократно пересматривались. В 1968 г. к исследованию родственных микроорганизмов моракселл приступил микробиолог Пол Бауманн. Он смог доказать целесообразность выделения оксидаза-отрицательных моракселл в новый отдельный род *Acinetobacter*, название которого было им позаимствовано из работы 1952 г. французских микробиологов Жана Франсуа Бризу и Андре-Ромен Прево. Термин «ацинетобактер», по мнению авторов, отражал отсутствие органелл движения (жгутиков) и был образован от французского слова *cinétique* («подвижность») с добавлением отрицательного префикса *a-*. В 1974 году обозначение рода включено в «Определитель Bergey» (описан как имеющий только один вид: *Acinetobacter calcoaceticus*) [4]. В 1986 году Патрик Гримон из Института Пастера смог идентифицировать несколько гибридационных групп (геновидов) ацинетобактеров, один из которых (*A. baumannii*) был назван в честь известных американских микробиологов: супругов Пола и Линды Бауманн [5].

### Классификация *Acinetobacter baumannii*

Согласно современной таксономии эубактерий, классификация *A. baumannii* представляется следующим образом: тип *Proteobacteria*, класс *Gamma**proteobacteria*, порядок *Pseudomonadales*, семейство *Moraxellaceae*, род *Acinetobacter*, вид *Acinetobacter baumannii*. Близкими «родственниками» ацинетобактерий являются представители рода *Moraxella*. Известный оппортунистический патоген *Pseudomonas*

*aeruginosa* входит с ацинетобактериями в один порядок [6]. «Определитель бактерий Bergey», кардинально изменивший таксономию протеобактерий в 2004 году, определял 16 видов *Acinetobacter*. К числу этих видов принадлежат *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter baylyi*, *Acinetobacter bouvetii*, *Acinetobacter gerneri*, *Acinetobacter grimontii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter radioresistens*, *Acinetobacter schindleri*, *Acinetobacter tandoii*, *Acinetobacter tjernbergiae*, *Acinetobacter townneri*, *Acinetobacter ursingii* [7]. За последние 20 лет были идентифицированы новые виды: *Acinetobacter beijerinckii*, *Acinetobacter bereziniae*, *Acinetobacter boissieri*, *Acinetobacter brisouii*, *Acinetobacter guillouiae*, *Acinetobacter gyllenbergii*, *Acinetobacter indicus*, *Acinetobacter kookii*, *Acinetobacter nectaris*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter parvus*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter puyangensis*, *Acinetobacter rudis*, *Acinetobacter soli*, *Acinetobacter venetianus*. В клинической практике, в целях ухода от таксономических сложностей, род *Acinetobacter* разделяют на основе фенотипических признаков на 3 группы (комплекса): *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* или (Acb)-complex, *Acinetobacter lwoffii* и *Acinetobacter haemolyticus* [6].

### Значимость *Acinetobacter baumannii* в клинической практике

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала список из 12 приоритетных антибиотикоустойчивых патогенных бактерий, в отношении которых необходимо разработать новые эффективные антибиотики или новые способы лечения вызываемых ими инфекций [8]. В этом списке значится и *A. baumannii*. Первоначально считавшийся заурядным патогеном, этот микроорганизм за последние десятилетия стал крайне проблемным оппортунистическим внутрибольничным возбудителем во всем мире [9], в первую очередь из-за своей способности вызывать инфекции у пациентов с иммунодефицитами и у тяжёлых больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), а также у пациентов с нейтропенией и полиорганной патологией [8, 10]. Как оппортунистический патоген *Acinetobacter* использует ослабленную иммунную систему этих групп пациентов, атакуя ткани организма, вызывая различные инфекции и становясь частой причиной тяжёлых осложнений (пневмонии, бактериемии, сепсиса и др.) [11]. Такие осложнения приводят к удлинению сроков пребывания в стационаре и летальности [12]. *A. baumannii* – один из шести самых важных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), распространённых в медицинских учреждениях во всем мире [13]. Всего около 45% изолятов *A. baumannii* обладают МЛУ. На Ближнем Востоке, в Южной Европе и Северной Африке мультирезистентность достигает 90%, в Китае – 60%

[11].

Несмотря на то, что было приложено немало усилий для раскрытия «причин продвижения» *A. baumannii*, этот патоген продолжает сбивать с толку исследователей из-за своей высокоадаптивной природы, мутируя в соответствии с потребностями среды обитания [10].

С 1970-х годов распространение штаммов *Acinetobacter* с МЛУ среди тяжелобольных госпитализированных пациентов и последующие эпидемии стали вызывать всё большую обеспокоенность [14]. Так, например, инфекции, вызванные *A. baumannii*, были зафиксированы в 2003 году на военных очистных сооружениях во время войны США в Ираке, когда появились сообщения о заражённых раненых солдатах, репатриированных для лечения [9]. Случаи выявления *Acinetobacter* spp. были настолько распространены, что составляли до 33% всех изолятов, выделенных из раневого отделяемого и крови. Бактерия *A. baumannii* даже получила название «Iraqibacter», так как от неё пострадали тысячи американских солдат во время войны в Ираке [15, 16].

В последние три десятилетия были зарегистрированы вспышки на всех континентах (за исключением Антарктиды), причем количество случаев, вызванных лекарственно-устойчивыми изолятами, достигало 44% [11, 14]. Широкое распространение устойчивых штаммов привело к ухудшению прогноза для пациентов (тяжёлые осложнения, увеличение сроков пребывания в стационаре, летальный исход) поскольку существующие противомикробные препараты оказались неэффективными [14]. Процент карбапенем-резистентных (carbapenem-resistant – carb R) штаммов *A. baumannii* и штаммов с МЛУ, вызывающих внутрибольничные вспышки в самых разных регионах мира, растёт в геометрической прогрессии [17, 18].

Учитывая данную ситуацию, неудивительно, что Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC), Американское общество инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America – IDSA), ВОЗ и Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) Америки объявили *A. baumannii* с МЛУ критической угрозой. Более того, CDC в 2019 году повысил уровень угрозы, вызываемой carb R *A. baumannii*, с «серьёзного» до «неотложного» [19]. IDSA включило микроорганизм в список «ESKAPE патогенов» – высоковирулентных возбудителей нозокомиальных и внебольничных инфекций вследствие их способности эффективно избегать действия антимикробных препаратов (АМП). Термин «ESKAPE» (от англ. «ускользнуть, избегать») является одновременно аббревиатурой от первых букв родовых наименований бактерий, входящих в эту группу: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. [6].

## Распространение в природной и больничной среде

Представители рода *Acinetobacter*, включая *A. baumannii*, являются повсеместно распространёнными сапрофитными микроорганизмами. Их обнаруживают в природной среде (почва, поверхностные воды), в пищевых продуктах, в организме здорового человека (кожа, слизистые оболочки верхних дыхательных путей) [6, 20]. Колонизация *A. baumannii* на коже человека и природных поверхностях при различных условиях влажности атмосферного воздуха и широком диапазоне температур ответственна за сохранение и распространение бактерий в окружающей среде. Такие свойства возбудителя обуславливают его высокий патогенный потенциал. Штаммы *A. baumannii* демонстрируют более длительную выживаемость в условиях ОИТ по сравнению с другими грамотрицательными бактериями (от 10 дней до нескольких месяцев на сухих поверхностях) [21].

В медицинских учреждениях резервуаром и источником инфекции являются инфицированные и/или колонизированные пациенты и медицинский персонал, а также бытовое и специальное оборудование [6]. В условиях стационара штаммы способны выживать на поручнях больничных коек, на медицинских приборах и оборудовании, различных поверхностях, включая мебель, двери, выключатели, умывальники и т.д. – более 30 наименований, сохраняясь там долгое время [22, 23]. *A. baumannii* контаминируют самые разнообразные растворы, в том числе и некоторые из дезинфектантов (фурацилин, риванол и др.) [1]. S. Kотай и соавт. (2017) обнаружили, что бактерии могут распространяться также через раковины для мытья рук [24].

В госпитальных условиях *Acinetobacter* spp. чаще всего вызывает инфицирование пациентов, подвергшихся инвазивным вмешательствам (катетеризация, интубация трахеи) и имеющих травматическое или хирургическое повреждение кожных покровов, а также длительно применявших АМП широкого спектра действия. Госпитализированные пациенты подвергаются более высокому риску заражения инфекциями *A. baumannii*, поскольку возбудитель может проникать в организм человека как через дефекты кожи, так и через дыхательные пути. Наиболее распространёнными в клинике инфекциями, связанными с *A. baumannii*, являются нозокомиальная пневмония и бактериемия, чаще выявляемые у пациентов ОИТ [25]. Фактором, провоцирующим возникновение пневмоний, может быть наличие у пациентов эндотрахеальных трубок и способность *A. baumannii* к их колонизации [26]. Следует подчеркнуть, что во время пандемии COVID-19 вспышки *A. baumannii* в больницах и инфекционных госпиталях служили одной из причин утяжеления состояния больных, являясь дополнительной проблемой терапии [27, 28]. Передача возбудителя от человека к человеку осуществляется воздушно-капельным путем (основной путь заражения) [29], контактно-бытовым и гематогенным путями [30]. Инфекции, вызванные *A.*

*baumannii*, не ограничиваются больничными условиями; всё чаще регистрируются случаи заболеваний, возникших вне стационаров [31].

### Факторы вирулентности *Acinetobacter baumannii*

За последнее десятилетие многие исследователи направили усилия на задачу раскрытия уникальных и сложных механизмов, способствующих успешному появлению *A. baumannii* на клинической сцене. Известно, что большинство внутрибольничных патогенов таких, как *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*, имеют чёткие молекулярные детерминанты или токсины, в первую очередь ответственные за возникновение заболевания. Проявления бактериального патогенеза *A. baumannii* связывают с комбинацией факторов, работающих совместно, чтобы вызвать инфекцию [10].

Факторы вирулентности, определяющие повреждение тканей и выживание ацинетобактерий в организме человека, активно действуют на всех этапах инфекционного процесса – адгезии, инвазии, диссеминации, персистенции и т.д. Вирулентные свойства помогают патогену проникать в организм хозяина, сохраняться в нём, скрываться от его иммунной системы и проявлять свою патогенность [6]. К факторам вирулентности относятся: пили, липополисахарид (ЛПС), везикулы наружной мембраны, липазы, биоплёнка, эндотоксин, капсулы, белковая секреция, система регулирования железа и др. [10, 20, 32]. Рассмотрим некоторые из них подробнее.

Пили (*csu*, фимбрии/ворсинки) – нитевидные белковые структуры, расположенные на поверхности клеток многих бактерий и участвующие в адгезии на клетках организма хозяина. При участии пилей образуется биопленка [20].

ЛПС – термостабильный компонент наружной части клеточной мембраны всех грамотрицательных микроорганизмов, который обеспечивает структурную целостность бактериальной клетки и защищает мембрану от агрессивных воздействий окружающей среды. Является определяющим среди факторов вирулентности *A. baumannii* [20, 32].

Важным фактором вирулентности *A. baumannii* является белок внешней мембраны – Outer Membrane Protein A (OmpA), который, разрушая эпителиальные барьеры, помогает бактерии проникать в клетки хозяина и вызывать их апоптоз [20, 33, 34]. Апоптоз эпителиальных клеток приводит к уменьшению поверхности слизистой оболочки, что может обеспечивать путь для глубокого инфицирования тканей бактериями или продуктами их жизнедеятельности [33]. Белки OmpA обеспечивают устойчивость бактерий к системе комплемента, принимают участие в формировании биоплёнки [20].

Везикула наружной мембраны (outer membrane vesicles, OMV) бактериальной клетки – сферическая нановезикула, состоящая из липополисахаридов, белков, липидов и ДНК или РНК [35]. OMV продуцируется не

только *A. baumannii*, но и другими грамотрицательными микроорганизмами [36]. Везикулы выполняют важную функцию в патогенезе – опосредованное индукция цитотоксичности бактерий [37]. Содержимое везикул доставляется через рецепторно-опосредованный эндоцитоз или путем слияния мембраны с плазматической мембраной клетки хозяина [32].

Ацинетобактерии могут активно проникать через эпителиальные барьеры с помощью ферментов – липазы (в том числе фосфолипаз C и D), белков OmpA с ДНКазной активностью, сериновой протеазы [38]. Следует отметить, что бактериальная инвазия осуществляется при комплексном воздействии белков и ферментов. ДНКазные свойства OmpA обеспечивают повреждение хромосомной ДНК, что возможно при внутриклеточной локализации ацинетобактерий. С вирулентностью *A. baumannii* ассоциируются также аминопептидаза, уреазы и кислая фосфатаза [39].

Для патогенных бактерий, таких как *A. baumannii*, особенно важны процессы ассимиляции железа. Железо является элементом, необходимым для их роста и функционирования. Борьба за него в условиях обитания в организме человека проходит у бактерий с помощью системы захвата железа, главным компонентом которой является сидерофор. Сидерофоры – химические соединения, способные извлекать железо из нерастворимых неорганических соединений, а в организме хозяина – из комплексов с белками, выполняющими функцию неспецифической защиты от инфекций. Извлечённое железо сидерофоры доставляют бактериальным клеткам с помощью специфических для каждого из них поверхностных белковых рецепторов, а также различных белковых транспортных систем, входящих в состав мембран. *A. baumannii* вырабатывает десять различных сидерофоров, которые кодируются тремя различными генетическими локусами [40]. Из них ацинетобактин – единственный сидерофор *A. baumannii*, связанный с вирулентностью. Он наносит ущерб тканям организма хозяина, успешно конкурируя и «отбирая» ионы железа [41].

Клинические штаммы *A. baumannii* могут формировать полисахаридные капсулы (полисахарид К), которые считаются еще одним фактором вирулентности, так как обеспечивают уклонение бактерии от системы врождённого иммунитета. Полисахарид К формирует внешний слой бактериальной клетки, не являющийся частью клеточной стенки, и играет важную роль в защите бактерии, адгезии и вирулентности. Он функционирует как гликановый щит, охватывающий всю бактериальную клетку [42]. Полимеризация и сборка капсулы находится под контролем двух генов: *ptk* (кодирует образование протеинтирозинкиназы) и *epsA* (кодирует одноименный белок внешней мембраны) [20].

Как и другие грамотрицательные патогены, *A. baumannii* имеет в своем арсенале секретируемые белки,

необходимые для более лёгкой адаптации к клетке хозяина и окружающей среде. Известно 6 типов системы секреции *A. baumannii* [43, 44]. Наиболее значимые из них: первая секреторная система – транспорт адгезина *Acinetobacter* (*Ata*). Он присутствует у многих клинических изолятов и может быть применён в разработке вакцин против *A. baumannii* [45]. Система секреции 2 и 3 типа используется для экспорта эффекторных белков и считается важным фактором, определяющим колонизацию лёгких и распространение патогенов в другие органы [43]. Система 6 типа необходима в бактериальной конкуренции при полимикробной этиологии инфекционного процесса [44].

*A. baumannii* обладает способностью прикрепляться к биотическим и абиотическим поверхностям и создавать биоплёнку (*bio*). Биоплёнки действуют как предохранительный барьер, противостоящий внешним атакам и тем самым повышающий бактериальную резистентность [10]. Доказано, что *A. baumannii* могут формировать *bio* в местах хирургического вмешательства, что осложняет профилактику и лечение [46]. Последнее особенно критично при применении медицинских имплантатов. Исследования показали, что штаммы *A. baumannii*, продуцирующие биоплёнку, показывают более высокую выживаемость, чем штаммы, не образующие её [47]. Инфекции, связанные с образованием *bio*, очень трудно лечить. Поэтому предотвращение ранней стадии формирования биоплёнки считается важным этапом лечения/предупреждения инфекции. Биопленке свойственно увеличение горизонтальной передачи генов антибиотикорезистентности (из-за близости расположения клеток).

Еще одним фактором вирулентности считается эндотоксин, имеющий название липид А. Он оказывает токсическое воздействие на клетки и, в то же время, является стимулятором Toll-подобных рецепторов (TLR)2 и TLR4 [48], запускающих воспалительную реакцию.

*A. baumannii*, наряду с другими бактериями, имеет уникальный механизм межклеточного взаимодействия – «Quorum Sensing» (QS), получивший название «диффузный сигнальный фактор». С его помощью регулируются экспрессия факторов вирулентности, трансформация плазмид, подвижность, секреция антимикробных соединений, прикрепление бактерий и образование биоплёнки [49, 50]. Поскольку QS-система способствует колонизации и вирулентности, в последнее время усилился поиск так называемых «подавителей кворума».

Все эти факторы вирулентности и накопленные механизмы устойчивости сформировали *A. baumannii* как серьёзный внутрибольничный патоген.

#### Клональные линии *Acinetobacter baumannii*

По современным представлениям свободно живущие ацинетобактерии отличаются от клинических изолятов. За большинство госпитальных случаев

инфекции отвечают «всемирные эпидемические клоны» (IC – international clone – CC1, CC2, CC3), выделяющиеся антибиотикорезистентностью к клинически важным АМП, способностью колонизировать кожу, слизистые оболочки, размножаться в организме человека, а также выживать в госпитальных условиях [22]. В большинстве случаев мульти- и панрезистентность являются основными особенностями любого международного клона. К настоящему времени установлена циркуляция 9 значимых клонов [51].

Современный эффективный эпидемиологический надзор предполагает обязательное использование микробиологических молекулярных и геномных методов анализа инфекционных заболеваний с выполнением полногеномного секвенирования (Whole Genome Sequencing, WGS). В настоящее время разработаны различные базы данных и программное обеспечение для классификации изолятов *A. baumannii* с использованием методов генотипирования на основе мультилокусных последовательностей (Multilocus sequence typing, MLST). Клональная структура популяции *A. baumannii* была подтверждена сравнительным MLST и другими способами типирования различных штаммов, выделенных от госпитализированных пациентов в разных странах мира [51].

#### Факторы риска развития инфекции

В качестве общих факторов риска появления инфекций, вызванных *A. baumannii*, выделяют:

- географическое положение территорий (тропический, субтропический и влажный климат);
- мужской пол пациентов [20, 52];
- пожилой возраст [8, 52];
- наличие сопутствующих заболеваний у пациентов (злокачественные заболевания крови, сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь лёгких, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови) [6, 20];
- длительное нахождение в стационаре или отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [8];
- длительность использования инвазивных методов лечения и мониторинга (искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) более 3 дней, ингаляционное введение лекарственных препаратов, введение назогастрального зонда, трахеостомия, катетеризация мочевого пузыря, центральной вены, артерии, оперативное вмешательство) [6, 20];
- предшествующая антибактериальная терапия с использованием цефалоспоринов, фторхинолонов или карбапенемов [20, 52].
- чрезмерное курение и злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков [52, 53].

В качестве факторов риска инфицирования *carb* R *A. baumannii* для взрослых пациентов к настоящему моменту определены:

- пребывание в стационаре более чем на 500 коек [52];

- госпитализация в ОРИТ или госпитализация по экстренным показаниям [8];
- длительное пребывание в стационаре [52];
- высокая плотность размещения пациентов с carb R *A. baumannii* в палате [31];
- иммуносупрессия у пациента, повышающая риск возникновения инфекционных заболеваний [6];
- проведение ИВЛ [6, 8, 52];
- катетеризация кровеносных сосудов и мочевыводящих путей [6];
- проведение гемодиализа [31];
- недавнее оперативное вмешательство (повышает риск инфицирования примерно в 5 раз) [52];
- предшествующее инфицированию (в основном в условиях стационара) использование для лечения карбапенемов (меропенем, имипенем) и цефалоспоринов III поколения (цефтазидим) [52].

#### Инфекции, ассоциированные с *Acinetobacter baumannii*, и частота их выявления

*A. baumannii* в большинстве случаев вызывает заболевания у тяжёлых иммунокомпрометированных больных [52]. Данный микроорганизм может являться причиной инфекций дыхательных путей (синусит, трахеобронхит, пневмония), кровяного русла (сепсис, эндокардит естественных и искусственных клапанов), мочевыводящих путей, раневой и хирургической инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, нервной системы (менингит, энцефалит, абсцесс мозга), интраабдоминальных инфекций (абсцессы различной локализации, перитонит), инфекций опорно-двигательного аппарата (остеомиелит, артрит), связанных с введением искусственных имплантатов, травмой и др. [52]. Все они сопровождаются высокой смертностью, уровень которой может достигать 35% [54]. К сожалению, в русскоязычной научной литературе уделяется мало внимания клинической роли и распространённости ацинетобактерий, не так велико и количество российских аналитических обзоров литературы, посвященных значению ацинетобактерий в медицине [6].

Заболевания, вызванные *A. baumannii*, не отличаются какими-то специфическими клиническими проявлениями. Тем не менее, некоторые особенности могут помочь врачам предположить инфицирование именно *A. baumannii*: позднее проявление инфекции и чрезмерное применение антибиотиков широкого спектра на первых этапах лечения и др. Необоснованное применение антибиотиков считается основной причиной появления значительной доли вариантов *A. baumannii* с МЛУ [55]. Показано, что использование антибиотиков в концентрациях ниже минимальной подавляющей концентрации (МПК) приводит к повышению вероятности формирования капсул/биоплёнок *A. baumannii* [56].

*A. baumannii*, наряду с *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и метициллин-резистентным *S. au-*

*reus*, является возбудителем поздних (развивающихся позже 5 дней с момента госпитализации) эпизодов нозокомиальной пневмонии. Кроме времени манифестации инфекции для развития внутрибольничной пневмонии имеет значение также предшествующая антибактериальная терапия и госпитализация в течение последних 60 дней [52]. Ассоциированные с *Acinetobacter* нозокомиальные пневмонии чаще всего характеризуются полисегментарным поражением лёгких, у больных может наблюдаться формирование полостей, плевральный выпот, образование бронхоплевральной фистулы [52]. Наиболее распространённой внутрибольничной инфекцией, связанной с *A. baumannii*, считается вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), в основном развивающаяся у пациентов, поступивших в ОИТ и дышащих через аппарат ИВЛ. К факторам риска её развития относятся предшествующая антибактериальная терапия и наличие острого респираторного дистресс-синдрома [52]. Уровень смертности от ВАП, вызванной *A. baumannii*, колеблется от 40 до 70% [57]. Внебольничная пневмония, вызванная *A. baumannii*, зафиксирована в России [28], разных частях Австралии, Океании и Азии, включая Тайвань, Китай, Таиланд, но выявляется редко [31]. Однако, она становится всё более серьёзной причиной для беспокойства. Описаны случаи её молниеносного течения с высокой частотой бактериемии и высоким уровнем смертности, особенно в тропических регионах, где данное заболевание выявляется преимущественно у людей с вышеперечисленными факторами риска [53]. *A. baumannii* также является одной из причин развития внутрибольничных и внебольничных пневмоний среди пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19, вызывает ИВЛ-ассоциированные пневмонии у пациентов с выявленным SARS-CoV-2 и может привести к летальному исходу [28, 58].

Клинические проявления инфекций кровяного русла, вызванных *A. baumannii*, варьируются от транзиторной бактериемии до крайне тяжёлого заболевания с высоким уровнем смертности [52], который составляет от 28 до 43% [59]. Входными воротами инфекции чаще всего являются дыхательные пути, причем зачастую при первичном развитии септического процесса основную роль играют внутрисосудистые катетеры. Реже – мочевыводящие пути, кожа и мягкие ткани, ожоговые раны, органы брюшной полости и центральная нервная система. Внутрибольничный сепсис, вызванный *A. baumannii*, в 73% случаев развивается после 15-го дня госпитализации. Септический шок развивается примерно у 30% пациентов с ацинетобактер-ассоциированным сепсисом. В то же время, больные с бактериемией, связанной с внутрисосудистыми катетерами, характеризуются лучшим прогнозом, предположительно потому, что источник инфекции может быть элиминирован из организма при удалении катетера [52].

*A. baumannii* является значимым патогеном при

травматических повреждениях, ожогах, а также при осложнении послеоперационных ран. Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *A. baumannii*, в большинстве случаев осложняются бактериемией [52]. Уровень ожоговых инфекций, распространённых в основном среди военнослужащих, составляет около 22%, варианты возбудителя с МЛУ при ожоговых инфекциях составляют около 53% [60]. Ацинетобактерии способны вызывать инфекции подкожной жировой клетчатки в месте постановки внутривенного катетера. Удаление катетера способствует успешному лечению [52].

*A. baumannii* способен вызывать внутрибольничные менингиты, абсцессы головного мозга. Менингит может развиваться остро или иметь постепенное начало. На кожных покровах в 30% случаев наблюдается петехиальная сыпь. Изменения спинномозговой жидкости при менингите, вызванном *A. baumannii*, не отличаются от соответствующих изменений при менингитах другой этиологии и представлены плеоцитозом с преобладанием нейтрофилов, увеличением уровня белка и молочной кислоты, снижением уровня глюкозы [52].

Глобальный уровень заболеваемости инфекциями, вызванными *A. baumannii*, оценивается примерно в 1 миллион случаев в год с высокими общими показателями смертности, особенно среди пациентов в критическом состоянии [61]. Инфекция *A. baumannii* прочно обосновалась в больничной нише, будучи причиной примерно 20% инфекций в ОИТ во всем мире [62]. Так, к примеру, в 2009-2010 гг. *Acinetobacter* spp. стали причиной 6,9% случаев пневмоний, 2,4% инфекций кровяного русла, 2,1% инфекций хирургического вмешательства и 1,6% инфекций мочевыводящих путей [63], зафиксированных в данных отделениях. Штаммы *A. baumannii* с МЛУ распространены в больницах по всему миру как эндемически, так и эпидемически, что сопровождается уровнем смертности в диапазоне от 40 до 70% при ИВЛ, 25-30% при менингите и 34-49% при бактериемии [8]. По данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, отмечается постепенное ухудшение эпидемиологической ситуации в ряде стран Европы [64]. В таких странах, как Италия, Греция, Хорватия, Литва, Латвия наблюдается эндемическая ситуация по carb R *A. baumannii* [65].

#### Механизмы резистентности *Acinetobacter baumannii* к антибиотикам

У ацинетобактерий можно выделить несколько видов антибиотикорезистентности, которые реализуются через различные механизмы [6]:

- нарушение проницаемости клеточной стенки микроорганизма для антибиотиков в результате модификации пориновых белков [66];
- активация систем эффлюксной помпы, обеспечивающей отток АМП из бактериальной клетки [66, 67];
- продукция ферментов, разрушающих антибакте-

риальные препараты [68] – карбапенемаз, β-лактамаз, аминогликозидаз, тетрациклиназ, хинолаз [69].

Эффективность противомикробных препаратов в отношении грамотрицательных бактерий зависит от баланса нескольких фундаментальных молекулярных внутриклеточных процессов: (1) притока лекарственных средств, опосредованного поринами; (2) оттока, опосредованного эффлюксными системами; (3) инактивации препарата, обычно путём необратимого расщепления, катализируемого периплазматическими и цитоплазматическими ферментами, и (4) модификации микроорганизмов, с которой может связываться препарат [70].

Следует отметить эволюционно отличающиеся природную и приобретённую резистентность. Высокая устойчивость *A. baumannii* к противомикробным препаратам обусловлена взаимосвязью всех перечисленных механизмов. Ацинетобактерии природно устойчивы к большому количеству АМП, в числе которых ампициллин, амоксициллин, амоксициллин-клавуланат, цефтриаксон, цефотаксим, эртапенем, азтреонам, фосфомицин и триметоприм [71]. Как показывают исследования последнего десятилетия, в дополнение к собственным внутренним механизмам *A. baumannii* может успешно приобретать множественные детерминанты резистентности [8]. Развитие приобретённой устойчивости может происходить в результате двух процессов: мутаций в хромосомных структурах бактерий и за счёт горизонтального переноса экзогенных генов [72]. *A. baumannii* может содержать множество детерминант резистентности в так называемых «островках устойчивости» – специфических областях генома, содержащих кластеры горизонтально перенесенной ДНК, включающие гены устойчивости к противомикробным препаратам. Такие кластеры обеспечивают безопасное «убежище» для мобильных элементов [48]. Предполагается, что *Acinetobacter* spp. могут играть важную роль в передаче генов устойчивости другим грамотрицательным микроорганизмам [8]. Кроме этого, при лечении инфекций, вызванных *A. baumannii*, следует учитывать наличие биоплёнки, так как она может затруднять проникновение антибиотиков в микробную клетку, вследствие чего происходит увеличение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) антибактериальных препаратов [73].

Наиболее распространённый фенотип резистентности характеризуется устойчивостью к трём важнейшим группам антибактериальных препаратов: фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам [74]. При описании фенотипов полирезистентности *Acinetobacter* spp. в статье нами используются следующие критерии Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC): MDR (multidrug resistant) – множественная устойчивость, микроорганизм проявляет устойчивость к 3 антибиотикам, относящимся к раз-

ным классам; XDR (extremely-drug resistant) – экстремальная резистентность, микроорганизм характеризуется чувствительностью только к 1 или 2 антибиотикам (полимиксин, тигециклин); PDR (pan-drug resistant) – панрезистентность ко всем антибиотикам, включая полимиксин и тигециклин [75].

В настоящее время в стационарах часто выделяют изоляты MDR и XDR, резистентные к полимиксинам, что значительно затрудняет лечение больных [29, 76]. Причиной формирования таких вариантов *A. baumannii* является продукция этими патогенами β-лактамаз класса D (карбапенемазы-оксациллиназы: OXA-23, OXA-40, OXA-56), а также металло-β-лактамаз (metallo-beta-lactamase, МБЛ), способных разрушать карбапенемы [77]. Оксациллиназы классифицируются в зависимости от структурных и биохимических свойств [78]. Эти ферменты могут гидролизовать метициллин, амоксициллин и некоторые антибиотики, относящиеся к цефалоспорином [79]. Гены, кодирующие МБЛ, входят в состав плазмид, что способствует их быстрому внутри- и межвидовому распространению, а следовательно, и карбапенем-устойчивости штаммов. Существует по меньшей мере девять различных типов приобретённых МБЛ. Важнейшие из них по распространённости и клинической значимости: IMP (имипенемаза), VIM (Верона имипенемаза) и NDM (Нью Дели металло-β-лактамаза). МБЛ обеспечивают устойчивость к карбапенемам и цефалоспорином [80]. Определение генетических детерминант β-лактамаз является одним из наиболее актуальных путей детекции комплексной антибиотикоустойчивости. По данным мировых исследований, гены МБЛ обнаруживаются у *A. baumannii* в 10% (IMP), в 52% (VIM), в 27% (NDM) случаев выделения патогена [1]. Бактерии, несущие ген NDM-1, часто называют «superbugs» (сверхбактерии), поскольку они резистентны практически ко всем применяемым в практике антибактериальным препаратам, включая пиперациллин/тазобактам, азтреонам, все карбапенемы, цефтазидим и цефепим, и сохраняют чувствительность только к тигециклину [1].

#### Перспективные группы препаратов против *Acinetobacter baumannii*

Поиск эффективной терапии инфекций, вызванных *A. baumannii* – приоритетная задача как для клиницистов, так и микробиологов. Современные схемы эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии практически всегда включают комбинации препаратов разных классов [81, 82]. Согласно рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST) для лечения ацинетобактерных инфекций можно применять карбапенемы, фторхинолоны, колистин, ко-тримоксазол, аминогликозиды (гентамицин, амикацин и тобрамицин – для системных инфекций только в комбинации с другими антибиотиками). Для обоснования применения цефидерокола, тетрациклинов (тигецик-

лина, миноциклина и эравациклина), а также нетилмицина, по мнению EUCAST, данных недостаточно [71]. Применение в клинической практике карбапенемов, ранее считавшихся препаратами резерва, зачастую не приносит ожидаемого результата, поскольку с каждым годом в популяции *Acinetobacter* spp. растёт доля carb R штаммов *A. baumannii*. В настоящее время описано порядка 15-20 комбинаций антибиотиков, которые можно использовать в лечении carb R-ассоциированных инфекций [12].

Комбинированная терапия. Основными аргументами в пользу применения комбинаций антибиотиков являются достижение синергизма антибиотиков в отношении «проблемных» возбудителей, предупреждение возникновения резистентности в процессе лечения, расширение спектра антибактериальной активности в отношении множественно-устойчивых патогенов [83]. Однако, некоторые сочетания вызывают противоположный эффект, что приводит к гораздо более серьёзным повреждениям. Один антибиотик может индуцировать механизм устойчивости ко второму антибиотику, вводимому в комбинации, приводя к антагонистическому эффекту [84]. Описаны различные схемы применения антибиотиков, обладающие *in vitro* синергическим действием в отношении как антибиотик-чувствительных, так и МЛУ штаммов *A. baumannii*. В качестве компонентов таких схем часто выступают колистин, рифампицин, тигециклин, аминогликозиды, карбапенемы, сульбактам. В ряде публикаций показан выраженный синергетический эффект комбинации «колистин + рифампицин», который является универсальным и отмечается для большинства изолятов *A. baumannii*, в том числе и с МЛУ [85, 86]. Кроме этого, к колистину часто присоединяют левофлоксацин, меропенем, имипенем, фосфомицин, сульбактам. Используются комбинации сульбактама с авибактамом, фосфомицином, цефоперазоном, амикацином, меропенемом, а также цефидерокола и эравациклина с другими препаратами [12].

Приводим краткую характеристику перечисленных выше групп препаратов.

Сульбактам – ингибитор β-лактамаз класса А, проявляет антибактериальную активность в отношении *A. baumannii*. Механизм его действия связан с подавлением пенициллинсвязывающих белков 1, 3 типов, что необратимо ведёт к нарушению синтеза бактериальной клеточной стенки и, как следствие, к гибели клетки [87].

Тетрациклины – антибиотики, действие которых направлено на подавление синтеза белка в бактериальной клетке за счёт связывания с 30S субъединицей рибосом. Известны три поколения тетрациклинов: 1 – природные тетрациклины, 2 – полусинтетические (доксикалин и миноциклин), 3 – синтетические (тигециклин, омадаклин, эравациклин). В клинической практике чаще всего применяют тигециклин и миноциклин. Эравациклин (известен на рынке с 2018 г.) оп-

тимально активен в виде внутривенной формы. Тигециклин используется чаще в комбинированной терапии в двойных и тройных сочетаниях с сульбактамом и колистином. Эравадиклин применяют в комбинации с цефтазидимом, имипенемом, полимиксином В [12].

Полимиксины. В России доступны 2 препарата этой группы: полимиксин Е (колистин) и полимиксин В. Основной механизм их действия – взаимодействие с полисахаридом А (главным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий), вследствие чего нарушается целостность наружной и внутренней мембран клетки и наступает её гибель. Препараты обладают нефротоксичностью, но они включены в схемы терапии тяжёлых грамотрицательных инфекций, являясь «антибиотиками последней линии». Нефротоксичность меньше выражена у полимиксина В. По данным системы мониторинга антибиотикорезистентности в России в 2022 году доля колистин-устойчивых (COL-R) штаммов *A. baumannii* составляла 0,3% [12, 88]. Полимиксины используются в монотерапии и комбинированной терапии (с сульбактамом, карбапенемами, левофлоксацином и тигециклином).

Цефидерокол – принципиально новый антибактериальный препарат – зарегистрирован в 2019 г. Цефидерокол представляет собой конъюгат сидерофора и цефалоспорина, сходного по структуре с цефтазидимом и цефепимом. Его уникальность связана с особым механизмом проникновения в патоген посредством сидерофора, являющегося транспортёром железа в клетку. Внутри последней активируется цефалоспориновый компонент, который, соединяясь с пенициллин-связывающим белком 3 типа, подавляет синтез клеточной бактериальной стенки. Цефидерокол используется в монотерапии и в комбинации с другими АМП. Russo T.A. (2023 г.) выделил комбинацию с фосфомицином для лечения пациентов с ВАП, сопровождающейся бактериемией [89]. Несмотря на то, что точные рекомендации по схеме применения нового препарата еще не сформированы, однако перспективы

его использования для лечения инфекций *A. baumannii* являются многообещающими [12].

### Заключение

В обзоре представлена информация, важная для понимания характеристик вирулентности, патогенеза и для раскрытия сложных процессов, способствующих продвижению *A. baumannii* как приоритетного патогена. Изложены механизмы и генетический контроль лекарственной устойчивости *A. baumannii*, что позволяет ориентироваться в определении оптимальных терапевтических стратегий при инфекциях, связанных с этим возбудителем. Молекулярно-генетические исследования расширяют наше представление об эволюции *A. baumannii*. Они свидетельствуют о том, что клиническое значение *A. baumannii* связано с распространением лишь нескольких «клонов высокого риска», характеризующихся выраженной лекарственной устойчивостью и способностью приобретать дополнительные детерминанты резистентности. Широкий перечень факторов риска возникновения инфицирования *A. baumannii*, внушительное число клинических форм инфекции, среди которых поздняя внутрибольничная пневмония, предшествующая антибиотикотерапия, молниеносное течение ВАП с высоким уровнем смертности, бактериемия, инфекции кожи, мягких тканей, ожоговые инфекции и послеоперационные раны, всё это позволяет специалисту предположить инфекцию, связанную с *A. baumannii*.

### 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. Скурихина Ю.Е., Туркутюков В.Б. Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т.18, №6. С.34–38. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38>
2. Tiku V. *Acinetobacter baumannii*: Virulence strategies and host defense mechanisms // DNA Cell Biol. 2022. Vol.41. №1. P.43–48. <https://doi.org/10.1089/dna.2021.0588>
3. Beijerinck M.W. Pigments as products of oxidation by bacterial action // Proc. Royal Acad. Sci. (Amsterdam). 1911. Vol.13. P.1066-1077.
4. Buchanan R.E., Gibbons N.E. Bergey's manual determinative bacteriology. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1974. 1246 p.
5. Авраменко А.А. *Acinetobacter baumannii* – почему такое название? URL: [https://amrhub.ru/blog/2024/03/13/ety-baumannii/#\\_ftn2](https://amrhub.ru/blog/2024/03/13/ety-baumannii/#_ftn2)
6. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., Михайлович В.М., Маянский Н.А. *Acinetobacter*: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т.69, №9-10. С.39–50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130>
7. Bergey's manual of systematic bacteriology / Eds. D.R. Boone, R.W. Castenholz, G.M. Garrity. New York: Springer. URL: <http://www.bergeys.org/outlines.html>

8. Кисиль О.В., Ефименко Т.А., Габриэлян Н.И., Ефременкова О.В. Разработка методов антимикробной терапии, преодолевающих антибиотикорезистентность *Acinetobacter baumannii* // Acta Naturae. 2020. Т.12, №3. С.34–45. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.10955>
9. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen // Clin. Microbiol. Rev. 2008. Vol.21, №3. P.538–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
10. Mea H.J., Yong P.V.C., Wong E.H. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: motility, adherence and biofilm formation // Microbiol. Res. 2021. Vol.247. Article number: 126722. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126722>
11. Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., Баранцевич Е.П. *Acinetobacter baumannii*: механизмы антимикробной резистентности // Антибиотики и химиотерапия. 2024. Т.69, №11-12. С.93–100. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-93-100>
12. Гончарова А.Р., Гостев В.В., Гончаров Н.Е., Калиногорская О.С., Гладышев Н.С. Возможности антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми *Acinetobacter baumannii* // Антибиотики и химиотерапия. 2024. Т.69, №7-8. С.53–66. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-53-6616>
13. Falagas M.E., Rafailidis P.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue // Crit. Care. 2007. Vol.11, №3. Article number:134. <https://doi.org/10.1186/cc5911>
14. Dijkshoorn L., Nemec A., Seifert H. An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // Nat. Rev. Microbiol. 2007. Vol.5. P.939–951. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1789>
15. Howard A., O'Donoghue M., Feeney A., Sleator R.D. *Acinetobacter baumannii* an emerging opportunistic pathogen // Virulence. 2012. Vol.3. P.243–250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2004. Vol.53, №45. P.1063–1066.
17. Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А. Особенности течения инфекционных осложнений, вызванных панрезистентными *Acinetobacter baumannii* у онкологических больных // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С.14–18. EDN: ONKMPZ.
18. Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Ключникова И.А., Петухова И.Н. Разработка стратегических подходов терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii* // Сибирский онкологический журнал. 2012. №4(52). С.11–19. EDN: PBSDMZ.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (Update 2019). URL: <https://search.cdc.gov/search/?query=Acinetobacter>
20. Гудуева Е.Н., Чемисова О.С. Факторы патогенности *Acinetobacter baumannii* // Медицинский вестник Юга России. 2023. Т.14, №1. С.66–74. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-66-74>
21. Садеева З.З., Новикова И.Е., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Комягина Т.М. Карасева О.В., Вершинина М.Г., Фисенко А.П. *Acinetobacter baumannii* при инфекциях кровотока и центральной нервной системы у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: молекулярно-генетическая характеристика и клиническая значимость // Инфекция и иммунитет. 2023. Т.13, №2. С.289–301. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ABI-2091>
22. Lima W.G., Brito J.C.M., da Cruz Nizer W.S. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: two problems, one solution? // Med. Hypotheses. 2020. Vol.144. Article number: 110139. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110139>
23. Petrosillo N., Drapeau C.M., Di Bella S. *Acinetobacter* Infections // Emerging infectious disease. Clinical case studies / Eds. Ö. Ergönül, F. Can, L. Madoff, M. Akova. Amsterdam: Elsevier Acad. Press. 2014. P.255–272. <https://doi.org/10.1016/C2012-0-07077-9>
24. Kotay S., Chai W., Guilford W., Barry K, Mathers A.J. Spread from the sink to the patient: *in situ* study using green fluorescent protein (GFP)-expressing *Escherichia Coli* to model bacterial dispersion from hand-washing sink-trap reservoirs // Appl. Environ. Microbiol. 2017. Vol.83, №8. Article number:e03327-16. <https://doi.org/10.1128/AEM.03327-16>
25. Ge Y.L., Shan Q.W., Qiu Y., Zhou S.P., Cheng Y.B., Wang F., Yang J.W., Wan C.M., Zhu Y., Xu Y., Chen M.X., Lin D.J., Zhu C.H., Zeng M. Risk factors and resistance patterns of invasive *Acinetobacter baumannii* infection in Children // Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2022. Vol.60, №8. P.762–768. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20220502-00404>
26. Thorarinnsson H.R., Kander T., Holmberg A., Petronis S., Klarin B. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial // Crit. Care. 2020. Vol.24, №1. Article number:382. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03092-1>
27. Aedh A.I., Al-Swedan A.D., Mohammed A.A., Alwadai B.M., Alyami A.Y., Alsaad E.A., Almurdhimah N.M., Zaki M.S., Othman A.E., Hasan A. Occurrence of multidrug-resistant strains of *Acinetobacter* spp.: an emerging threat for nosocomial-borne infection in Najran Region, KSA // Trop. Med. Infect. Dis. 2023. Vol.8, №108. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8020108>
28. Носков А.К., Попова А.Ю., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Чемисова О.С., Павлович Н.В., Демина Ю.В., Гудуева Е.Н., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В. Молекулярно-генетический анализ возбудителей бактериальных пневмоний, ассоциированных с COVID-19, в стационарах г. Ростова-на-Дону // Здоровье населения и среда обитания.

2021. Т. 29. №12. С.64–71. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-12-64-71>

29. Nasr P. Genetics, epidemiology, and clinical manifestations of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* // J. Hosp. Infect. 2020. Vol.104, Iss.1. P. 4–11.

30. Катаева Л.В., Колотова О.Н., Степанова Т.Ф., Кисличкина А.А., Шишкина Л.А., Мухина Т.Н. Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т.99, №3. С.343–352. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-231>

31. Wong D., Nielsen T.B., Bonomo R.A., Pantapalangkoor P., Luna B., Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges // Clin. Microbiol. Rev. 2017. Vol.30, №1. P.409–447. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>

32. Лавриненко А.В. Вирулентный *Acinetobacter Baumannii* // Медицина и экология. 2019. №3(92). С.24–29. EDN: KHNWUJ.

33. Choi C.H., Lee E.Y., Lee Y.C., Park T.I., Kim H.J., Hyun S.H., Kim S.A., Lee S.K., Lee J.C. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells // Cell. Microbiol. 2005. Vol.7, Iss.8. P.1127–1138. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00538.x>

34. Smani Y., Fàbrega A., Roca I., Sánchez-Encinales V., Vila J., Pachón J. Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii* // Antimicrob. Agents Chemother. 2014. Vol.58, №3. P.1806–1808. <https://doi.org/10.1128/AAC.02101-13>

35. Harding C.M., Hennon S.W., Feldman M.F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence // Nat. Rev. Microbiol. 2018. Vol.16, №2. P.91–102. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>

36. de Campos P.A., Royer S., Batista D.W., Araújo B.F., Queiroz L.L., de Brito C.S., Gontijo-Filho P.P., Ribas R.M. Multidrug resistance related to biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumonia* clinical strains from different pulsotype // Curr. Microbiol. 2016. Vol.72, №5. P.617–627. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-0996-x>

37. Kwon S.O., Gho Y.S., Lee J.C., Kim S.I. Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate // FEMS Microbiol. Lett. 2009. Vol.297, №2. P.150–156. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01669.x>

38. Alcoforado Diniz J., Liu Y.C., Coulthurst S.J. Molecular weaponry: diverse effectors delivered by the Type VI secretion system // Cell. Microbiol. 2015. Vol.17. P.1742–1751. <https://doi.org/10.1111/cmi.12532>

39. *Acinetobacter* biology and pathogenesis / Eds. M. Bendinelli, H. Friedman, E. Bergogne-Berezin. New York: Springer, 2008. 220 p.

40. Sheldon J.R., Skaar E.P. *Acinetobacter baumannii* can use multiple siderophores for iron acquisition, but only acinetobactin is required for virulence // PLoS Pathog. 2020. Vol.16, №10. Article number:1008995. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008995>

41. Кузнецова Д.А., Рыкова В.А., Подладчикова О.Н. Сидерофоры бактерий: структура, функции и роль в патогенезе инфекций // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. №3. С.14–22. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-14-22>

42. Touchon M., Cury J., Yoon E.J., Krizova L., Cerqueira G.C., Murphy C., Feldgarden M., Wortman J., Clermont D., Lambert T., Grillo-Courvalin C., Nemeč A., Courvalin P., Rocha E.P. The genomic diversification of the whole *Acinetobacter* genus: origins, mechanisms, and consequences // Genome Biol. Evol. 2014. Vol.6, №10. P.2866–2882. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu225>

43. Johnson T.L., Waack U., Smith S., Mobley H., Sandkvist M. *Acinetobacter baumannii* is dependent on the type II secretion system and its substrate LipA for lipid utilization and *in vivo* fitness // J. Bacteriol. 2015. Vol.198, №4. P.711–719. <https://doi.org/10.1128/JB.00622-15>

44. Weber B.S., Miyata S.T., Iwashkiw J.A., Mortensen B.L., Skaar E.P., Pukatzki S., Feldman M.F. Genomic and functional analysis of the type VI secretion system in *Acinetobacter* // PLoS ONE. 2013. Vol.8, №1. Article number:e55142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055142>

45. Bentancor L.V., Camacho-Peiro A., Bozkurt-Guzel C., Pier G.B., Maira-Litrán T. Identification of Ata, a multifunctional trimeric autotransporter of *Acinetobacter baumannii* // J. Bacteriol. 2012. Vol.194, №15. P.3950–3960. <https://doi.org/10.1128/JB.06769-11>

46. Lin Q., Deslouches B., Montelaro R.C., Di Y.P. Prevention of ESKAPE pathogen biofilm formation by antimicrobial peptides WLBU2 and LL37 // Int. J. Antimicrob. Agents. 2018. Vol.52, №5. P.667–672. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.019>

47. Espinal P., Martí S., Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces // J. Hosp. Infect. 2012. Vol.80, №1. P.56–60. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.08.013>

48. Roca I., Espinal P., Vila-Farrés X., Vila J. The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pandrug-resistant menace // Front. Microbiol. 2012. Vol.3. Article number:148. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00148>

49. Михайлович В.М., Гейдаров Р.Н., Бочарова Ю.А., Чеботарь И.В. Молекулярно-генетический портрет виру-

- лентности *Stenotrophomonas maltophilia* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. Т.100, №5. С.422–432. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-417>
50. Roca S., Al-Saryi N., Al-Kadmy I.M.S., Aziz S.N. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals // Mol. Biol. Rep. 2021. Vol.48, №10, P.6987–6998. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06690-6>
51. Shelenvkov A., Akimkin V., Mikhaylova Y. International clones of high risk of *Acinetobacter baumannii* – definitions, history, properties and perspectives // Microorganisms. 2023. Vol.11, №8. Article number:2115. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11082115>
52. Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Кречикова О.И. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике // Медицинские новости. 2011. №5. С.31–39. EDN: OEUQLT.
53. Dexter C., Murray G.L., Paulsen I.T., Peleg, A.Y. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2015. Vol.13, №5. P.567–573. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1025055>
54. Алексеева Е.И., Слободенюк А.В. Некоторые особенности эпидемического процесса внутрибольничных инфекций в детских ожоговых отделениях // Уральский медицинский журнал. 2007. №11. С.93–95. EDN: KVPLSJ.
55. Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., Ferrandiz-Millon C., Diaz-Martin A., Lopez-Sanchez J.M., Gutierrez-Pizarra A. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2015. Vol.13, №6. P.769–777. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1032254>
56. Geisinger E., Isberg R.R. antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii* // PLoS Pathog. 2015. Vol.11. №2. Article number:e1004691. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004691>
57. Khazaal S.S., Al-Saryi N., Ibrahim S.A. Immunomodulation by *Acinetobacter baumannii* of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia // Meta Gene. 2020. Vol.13. Article number:100672. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100672>
58. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Чемисова О.С., Пичурин Н.Л., Павлович Н.В., Водопьянов С.О., Гудуева Е.Н., Слись С.С., Пшеничная Н.Ю., Литовко А.Р., Асмолова Н.Ю. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2021. №7. С.67–75. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>
59. Chopra T., Marchaim D., Awali R.A., Krishna A., Johnson P., Tansek R., Chaudary K., Lephart P., Slim J., Hothi J., Ahmed H., Pogue J.M., Zhao J.J., Kaye K.S. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin/sulbactam on clinical outcomes // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. Vol.57, №12. P.6270–6275. <https://doi.org/10.1128/AAC.01520-13>
60. Jean S.S., Hsueh P.R. High burden of antimicrobial resistance in Asia // Int. J. Antimicrob. Agents. 2011. Vol.37. №4. P.291–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.01.009>
61. Cavallo I., Oliva A., Pages R., Sivori F., Truglio M., Fabrizio G., Pasqua M., Pimpinelli F., Di Domenico E.G. *Acinetobacter baumannii* in the critically ill: complex infections get complicated // Front. Microbiol. 2023. Vol.14. Article number:1196774. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1196774>
62. Vincent J.L., Rello J, Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // JAMA. Vol.302, №21. Article number:2323. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
63. Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., Schneider A., Patel J, Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009-2010 // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2013. Vol.34, №1. P.1–14. <https://doi.org/10.1086/668770>
64. Antimicrobial resistance surveillance in Europe (Update 2016). URL: <http://www.ecdc.europa.eu>
65. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe. Technical report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2013. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>
66. Lee C.R., Lee J.H., Park M., Park K.S., Bae I.K., Kim Y.B., Cha C.J., Jeong B.C., Lee S.H. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017. Vol.7. Article number:55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>
67. Kyriakidis I., Vasileiou E., Pana Z. D., Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms // Pathogens. 2021. Vol.10, №3. Article number:373. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>
68. Хохлова О.Е., Ларионова И.А., Перьянова О.В., Козлов Р.С., Эйдельштейн М.В., Модестов А.А., Еремеева О.Г., Лазарева И.В., Акушева Д.Н., Лобова Т.И., Поткина Н.К., Сидоренко С.В., Ямамото Т. Механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных // Инфекция и иммунитет. 2021. Т.11, №2. С.324–336. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ТМО-1379>

69. Гудуева Е.Н., Чемисова О.С., Лычман В.А., Темякова С.Ю., Полеева М.В., Носков А.К., Логвин Ф.В. Устойчивость к антимикробным препаратам *Acinetobacter baumannii* // Клиническая лабораторная диагностика. 2024. Т.69, №2. С.97–103. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-97-103>
70. Tommasi R., Brown D.G., Walkup G.K., Manchester J.I., Miller A.A. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery // Nat. Rev. Drug Discov. 2015. Vol.14, №8. P.529–542. <https://doi.org/10.1038/nrd4572>
71. EUCAST. Expected Resistant Phenotypes (Update 2023). URL: [https://www.eucast.org/expert\\_rules\\_and\\_expected\\_phenotypes](https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes)
72. Lupo A., Naenni M., Madec J.Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. // Microbiol. Spectr. 2018. Vol.6, №3. Article number:10.1128/microbiolspec.arba-0007-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0007-2017>
73. Djahanschiri B., Di Venanzio G., Distel J.S., Breisch J., Dieckmann M.A., Goesmann A., Averhoff B., Göttig S., Wilharm G., Feldman M.F., Ebersberger I. Evolutionarily stable gene clusters shed light on the common grounds of pathogenicity in the *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex // PLoS Genet. 2022. Vol.18, №6. Article number:e1010020. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010020>
74. Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Багирова Н.С., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Шек Е.А., Склеенова Е.Ю. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных // Сибирский онкологический журнал. 2019. Т.18, №3. С.26–33. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33>
75. Быков А.О., Суворова М.П., Проценко Д.Н., Яковлев С.В., Игнатенко О. В., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Кротенко Н.П. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скорпомощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023. №2. С.55–65. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-55-65>
76. Perez F., El Chakhtoura N.G., Yasmin M., Bonomo R.A. Polymyxins: to combine or not to combine? // Antibiotics (Basel). 2019. Vol.8, №2. Article number:38. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020038>
77. Тапальский Д.В., Бонда Н.А. *Acinetobacter baumannii*: распространенность, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018. Т.16, №3. С.286–291. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-3-286-291>
78. Bogaerts P., Naas T., Wybo I., Bauraing C., Soetens O., Piérard D., Nordmann P., Glupczynski Y. Outbreak of infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-58 in Belgium // J. Clin. Microbiol. 2006. Vol.44, №11. P.4189–4192. <https://doi.org/10.1128/JCM.00796-06>
79. Saranathan R., Vasanth V., Vasanth T., Shabareesh P.R., Shashikala P., Devi C.S., Kalaivani R., Asir J., Sudhakar P., Prashanth K. Emergence of carbapenem non-susceptible multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strains of clonal complexes 103B and 92B harboring OXA type carbapenemases and metallo- $\beta$ -lactamases in Southern India // Microbiol. Immunol. 2015. Vol.59, №5. P.277–284. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12252>
80. Ротанов С.В., Акиншина Ю.А., Гашенко Т.Ю. Технология определения карбапенемаз у патогенов человека иммунохроматографическим методом // Клиническая лабораторная диагностика. 2024. Т.69, №10. С.520–529. <https://doi.org/10.15620/0869-2084-2024-69-10-520-529>
81. Butler M.S., Gigante V., Sati H., Paulin S., Al-Sulaiman L., Rex J.H., Fernandes P, Arias C.A., Paul M., Thwaites G.E., Czaplowski L., Alm R.A., Lienhardt C., Spigelman M, Silver L.L., Ohmagari N., Kozlov R., Harbarth S., Beyer P. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed // Antimicrob. Agents Chemother. 2022. Vol.66, №3. Article number:e0199121. <https://doi.org/10.1128/AAC.01991-21>
82. Jung S.Y., Lee S.H., Lee S.Y., Yang S., Noh H., Chung E.K., Lee J.I. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis // Crit Care. 2017. Vol.21, №1. Article number:319. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1916-6>
83. Zavascki A.P., Bulitta J.B., Landersdorfer C.B. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2013. Vol.11, №12. P.1333–1353. <https://doi.org/10.1586/14787210.2013.845523>
84. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tawre M.S., Pardesi K.R. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review // Front. Microbiol. 2019. Vol.10. Article number:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
85. Petrosillo N., Ioannidou E., Falagas M.E. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies // Clin. Microbiol. Infect. 2008. Vol.14, №9. P.816–827. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02061.x>
86. Motaouakkil S., Charra B., Hachimi A., Nejmi H., Benslama A., Elmdaghri N., Belabbes H., Benbachir M. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii* // J. Infect. 2006; 53(4):274–258. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.11.019>
87. Penwell W.F., Shapiro A.B., Giacobbe R.A., Gu R.F., Gao N., Thresher J., McLaughlin R.E., Huband M.D., DeJonge

B.L., Ehmann D.E., Miller A.A. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii* // Antimicrob. Agents Chemother. 2015; Vol.59. Iss.3. P.1680–1689. <https://doi.org/10.1128/AAC.04808-14>

88. AMRmap. Онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России. URL: <https://amrmap.ru/>

89. Russo A., Bruni A., Gulli S., Borrazzo C., Quirino A., Lionello R., Serapide F., Garofalo E., Serraino R., Romeo F., Marascio N., Matera G., Longhini F., Trecarichi E.M., Torti C. Efficacy of cefiderocol — vs colistin-containing regimen for treatment of bacteraemic ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19 // Int. J. Antimicrob. Agents. 2023. Vol. 62, №1. Article number: 106825. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106825>

## REFERENCES

1. Skurikhina Yu.E., Turkutyukov V.B. [Microbiological and molecular genetic aspects of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*]. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2019; 18(6):34–38 (in Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38>

2. Tiku V. *Acinetobacter baumannii*: Virulence strategies and host defense mechanisms. *DNA Cell Biol.* 2022; 41(1):43–8. <https://doi.org/10.1089/dna.2021.0588>

3. Beijerinck M.W. Pigments as products of oxidation by bacterial action. *Proc. Royal Acad. Sci. (Amsterdam)*. 1911; 13:1066–1077.

4. Buchanan R.E., Gibbons N.E. *Bergey's manual determinative bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1974.

5. Avramenko A.A. [*Acinetobacter baumannii* – why such a name?] (in Russian). Available at: [https://amrhub.ru/blog/2024/03/13/ety-baumannii/#\\_ftn2](https://amrhub.ru/blog/2024/03/13/ety-baumannii/#_ftn2)

6. Chebotar I.V., Lazareva A.V., Masalov Ya.K., Mikhailovich V.M., Mayanskiy N.A. [*Acinetobacter*: microbiologic, pathogenetic and resistance properties]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2014; 69(9-10):39–50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130>

7. Boone D.R., Castenholz R.W., Garrity G.M., editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. New York: Springer. URL: <http://www.bergeys.org/outlines.html>

8. Kisil O.V., Efimenko T.A., Gabrielyan N.I., Efremenkova O.V. [Development of antimicrobial therapy methods to overcome the antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii*]. *Acta Naturae* 2020; 12(3):34–45 (in Russian). <https://doi.org/10.32607/actanaturae.10955>

9. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21(3):538–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>

10. Mea H.J., Yong P.V.C., Wong E.H. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. *Microbiol. Res.* 2021; 247: 126722. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126722>

11. Barantsevich N.E., Ivanova L.V., Barantsevich E.P. [*Acinetobacter baumannii*: mechanisms of antimicrobial resistance]. *Antibiotics and Chemotherapy* 2024; 69(11-12):93–100 (in Russian). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-93-100>

12. Goncharova A. R., Gostev V.V., Goncharov N.E., Kalinogorskaya O.S., Gladyshev N.S. [Antibacterial therapy options for infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*]. *Antibiotics and Chemotherapy* 2024; 69(7-8):53–66 (in Russian). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-53-66>

13. Falagas M.E., Rafailidis P.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit. Care.* 2007; 11(3):134. <https://doi.org/10.1186/cc5911>

14. Dijkshoorn, L., Nemec A., Seifert H. An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007; 5(12):939–951. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1789>

15. Howard A., O'Donoghue M., Feeney A., Sleator R.D. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence* 2012; 3(3):243–250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>

16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2004; 53(45):1063–1066.

17. Grigoryevskaya Z.V., Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A. [Infectious complications caused by pandrug resistant strain of *Acinetobacter baumannii* in cancer patients]. *Siberian Journal of Oncology* 2011; 6:14–18 (in Russian).

18. Dmitrieva N.V., Grigoryevskaya Z.V., Dyakova S.A., Klyuchnikova I.A., Petuchova I.N. [Development of strategic approaches to therapy of infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*]. *Siberian Journal of Oncology* 2012; 4(52):11–19 (in Russian).

19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (Update 2019). Available at: <https://search.cdc.gov/search/?query=Acinetobacter>

20. Gudueva E.N., Chemisova O.S. [Pathogenicity factors of *Acinetobacter baumannii*]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia* 2023; 14(1):66–74 (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023->

14-1-66-74

21. Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V., Komyagina T.M., Karaseva O.V., Vershinina M.G., Fisenko A.P. [*Acinetobacter baumannii* in blood-borne and central nervous system infections in intensive care unit children: molecular and genetic characteristics and clinical significance]. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2023; 3(2):289–301 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ABI-2091>

22. Lima W.G., Brito J.C.M., da Cruz Nizer W.S. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: Two problems, one solution? *Med. Hypotheses*. 2020; 144:110139. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110139>

23. Petrosillo N., Drapeau C.M., Di Bella S. *Acinetobacter* Infections. In: Ergönül Ö., Can F., Madoff L., Akova M., editors. Emerging infectious disease. Clinical Case Studies. Amsterdam: Elsevier Acad. Press.; 2014:255–272. <https://doi.org/10.1016/C2012-0-07077-9>

24. Kotay S., Chai W., Guilford W., Barry K., Mathers A.J. Spread from the sink to the patient: in situ study using green fluorescent protein (GFP)-expressing *Escherichia coli* to model bacterial dispersion from hand-washing sink-trap reservoirs. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(8):e03327-16. <https://doi.org/10.1128/AEM.03327-16>

25. Ge Y.L., Shan Q.W., Qiu Y., Zhou S.P., Cheng Y.B., Wang F., Yang J.W., Wan C.M., Zhu Y., Xu Y., Chen M.X., Lin D.J., Zhu C.H., Zeng M. [Risk factors and resistance patterns of invasive *Acinetobacter baumannii* infection in Children]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics* 2022; 60(8):762–768 (in Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20220502-00404>

26. Thorarinsdottir H.R., Kander T., Holmberg A., Petronis S., Klarin B. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Crit. Care*. 2020; 24(1):382. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03092-1>

27. Aedh A.I., Al-Swedan A.D., Mohammed A.A., Alwadai B.M., Alyami A.Y., Alsaad E.A., Almurdhimah N.M., Zaki M.S., Othman A.E., Hasan A. Occurrence of multidrug-resistant strains of *Acinetobacter* spp.: an emerging threat for nosocomial-borne infection in Najran region, KSA. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2023; 8:108. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8020108>

28. Noskov A.K., Popova A.Yu., Vodop'ianov A.S., Pisanov R.V., Chemisova O.S., Pavlovich N.V., Demina Yu.V., Gudueva E.N., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V. [Molecular genetic analysis of the causative agents of COVID-19-associated bacterial pneumonia in hospitals of Rostov-on-Don]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya* 2021; 29(12):64–71 (in Russian). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-12-64-71>

29. Nasr P. Genetics, epidemiology, and clinical manifestations of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Hosp. Infect.* 2020; 104(1):4–11. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.09.021>

30. Kataeva L.V., Kolotova O.N., Stepanova T.F., Kislichkina A.A., Shishkina L.A., Mukhina T.N. [Whole genome sequencing of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from hospital patients in the northern territories of the Tyumen region]. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology* 2022; 99(3):343–352 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-231>

31. Wong D., Nielsen T.B., Bonomo R.A., Pantapalangkoor P., Luna B., Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017; 30(1):409–447. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>

32. Lavrinenko A.V. [Virulent *Acinetobacter baumannii*]. *Meditsina i ekologiya* 2019; 3(32):24–29 (in Russian).

33. Choi C.H., Lee E.Y., Lee Y.C., Park T.I., Kim H.J., Hyun S.H., Kim S.A., Lee S.K., Lee J.C. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell. Microbiol.* 2005; 7(8):1127–1138. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00538.x>

34. Smani Y., Fàbrega A., Roca I., Sánchez-Encinales V., Vila J., Pachón J. Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(3):1806–1808. <https://doi.org/10.1128/AAC.02101-13>

35. Harding C.M., Hennon S.W., Feldman M.F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16(2):91–102. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>

36. de Campos P.A., Royer S., Batistão D.W., Araújo B.F., Queiroz L.L., de Brito C.S., Gontijo-Filho P.P., Ribas R.M. Multidrug resistance related to biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* clinical strains from different pulsotypes. *Curr. Microbiol.* 2016; 72(5):617–627. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-0996-x>

37. Kwon S.O., Gho Y.S., Lee J.C., Kim S.I. Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. *FEMS Microbiol. Lett.* 2009; 297(2):150–156. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01669.x>

38. Alcoforado Diniz J., Liu Y.C., Coulthurst S.J. Molecular weaponry: diverse effectors delivered by the Type VI secretion system. *Cell. Microbiol.* 2015; 17(12):1742–1751. <https://doi.org/10.1111/cmi.12532>

39. Bendinelli M., Friedman H., Bergogne-Berezin E., editors. *Acinetobacter* biology and pathogenesis. New York: Springer; 2008.

40. Sheldon J.R., Skaar E.P. *Acinetobacter baumannii* can use multiple siderophores for iron acquisition, but only acinetobactin is required for virulence. *PLoS Pathog.* 2020; 16(10):e1008995. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008995>

41. Kuznetsova D.A., Rykova V.A., Podladchikova O.N. [Bacterial siderophores: structure, functions, and role in the pathogenesis of infections]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections* 2022; 3:14–22 (in Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-14-22>
42. Touchon M., Cury J., Yoon E.J., Krizova L., Cerqueira G.C., Murphy C., Feldgarden M., Wortman J., Clermont D., Lambert T., Grillot-Courvalin C., Nemeč A., Courvalin P., Rocha E.P. The genomic diversification of the whole *Acinetobacter* genus: origins, mechanisms, and consequences. *Genome Biol. Evol.* 2014; 6(10):2866–2882. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu225>
43. Johnson T.L., Waack U., Smith S., Mobley H., Sandkvist M. *Acinetobacter baumannii* is dependent on the type II secretion system and its substrate LipA for lipid utilization and *in vivo* fitness. *J. Bacteriol.* 2015; 198(4):711–719. <https://doi.org/10.1128/JB.00622-15>
44. Weber B.S., Miyata S.T., Iwashkiw J.A., Mortensen B.L., Skaar E.P., Pukatzki S., Feldman M.F. Genomic and functional analysis of the type VI secretion system in *Acinetobacter*. *PLoS One* 2013; 8(1):e55142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055142>
45. Bentancor L.V., Camacho-Peiro A., Bozkurt-Guzel C., Pier G.B., Maira-Litrán T. Identification of Ata, a multifunctional trimeric autotransporter of *Acinetobacter baumannii*. *J. Bacteriol.* 2012; 194(15):3950–3960. <https://doi.org/10.1128/JB.06769-11>
46. Lin Q., Deslouches B., Montelaro R.C., Di Y.P. Prevention of ESKAPE pathogen biofilm formation by antimicrobial peptides WLBU2 and LL37. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2018; 52(5):667–672. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.019>
47. Espinal P., Martí S., Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J. Hosp. Infect.* 2012; 80(1):56–60. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.08.013>
48. Roca I., Espinal P., Vila-Farrés X., Vila J. The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace. *Front. Microbiol.* 2012; 3:148. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00148>
49. Mikhailovich V.M., Heydarov R.N., Bocharova J.A., Chebotar I.V. [Molecular-genetic portrait of virulence of *Stenotrophomonas maltophilia*]. *Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology* 2023; 100(5):422–432 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-417>
50. Roca S., Al-Saryi N., Al-Kadmy I.M.S., Aziz S.N. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Mol. Biol. Rep.* 2021; 48 (10):6987–6998. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06690-6>
51. Shelentov A., Akimkin V., Mikhaylova Y. International clones of high risk of *Acinetobacter baumannii* – definitions, history, properties and perspectives. *Microorganisms* 2023; 11(8):2115. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11082115>
52. Gorbich Yu.L., Karpov I.A., Krechikova O.I. [*Acinetobacter baumannii* infections: risk factors, diagnosis, treatment, prevention approaches]. *Meditainskie novosti* 2011; 5:31–39 (in Russian).
53. Dexter C., Murray G.L., Paulsen I.T., Peleg A.Y. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015; 13(5):567–573. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1025055>
54. Alekseeva E.I., Slobodenyuk A.V. [Some features of the epidemic process of nosocomial infections in pediatric burn units]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2007; 11:93–95 (in Russian).
55. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ferrándiz-Millón C, Díaz-Martín A, López-Sánchez JM, Gutiérrez-Pizarraya A. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015; 13(6):769–777. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1032254>
56. Geisinger E., Isberg R.R. Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathog.* 2015; 11(2):e1004691. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004691>
57. Khazaal S.S., Al-Saryi N., Ibrahim S.A. Immunomodulation by *Acinetobacter baumannii* of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia. *Meta Gene* 2020; 13:100672. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100672>
58. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Chemisova O.S., Pichurina N.L., Pavlovich N.V., Vodopyanov S.O., Gudueva E.N., Slis S.S., Pshenichnaya N.Yu., Litovko A.R., Asmolova N.Yu. [Etiology of community-acquired pneumonia during the epidemic spread of COVID-19 and healthcare-associated pneumonia risk assessment]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya – ZNiSO = Public Health and Life Environment* 2021; (7):67–75 (in Russian). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-7591>
59. Chopra T., Marchaim D., Awali R.A., Krishna A., Johnson P., Tansek R., Chaudary K., Lephart P., Slim J., Hothi J., Ahmed H., Pogue J.M., Zhao J.J., Kaye K.S. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin/sulbactam on clinical outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(12):6270–6275. <https://doi.org/10.1128/AAC.01520-13>
60. Jean S.S., Hsueh P.R. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2011; 37(4):291–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.01.009>
61. Cavallo I., Oliva A., Pages R., Sivori F., Truglio M., Fabrizio G. Pasqua M., Pimpinelli F., Di Domenico E.G. *Acinetobacter baumannii* in the critically ill: complex infections get complicated. *Front. Microbiol.* 2023; 14:1196774.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1196774>

62. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D., Moreno R., Lipman J., Gomersall C., Sakr Y., Reinhart K. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21):2323–2329. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

63. Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009–2010. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2013; 34(1):1–14. <https://doi.org/10.1086/668770>

64. Antimicrobial resistance surveillance in Europe (Update 2016). Available at: <http://www.ecdc.europa.eu>

65. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe. Technical Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>

66. Lee C.R., Lee J.H., Park M., Park K.S., Bae I.K., Kim Y.B., Cha C.J., Jeong B.C., Lee S.H. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7:55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

67. Kyriakidis I., Vasileiou E., Pana Z.D., Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens* 2021; 10(3):373. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>

68. Khokhlova O.E., Larionova I.A., Peryanova O.V., Kozlov R.S., Eidelshtein M.V., Modestov A.A., Eremeeva O.G., Lazareva I.V., Akusheva D.N., Lobova T.I., Potkina N.K., Sidorenko S.V., Yamamoto T. [The mechanisms of antibiotic resistance in major pathogens of purulent-inflammatory complications in cancer patients]. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2021; 11(2):324–336 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TMO-1379>

69. Gudueva E.N., Chemisova O.S., Lychman V.A., Temyakova S.Yu., Poleeva M.V., Noskov A.K., Logvin F.V. [Antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii*]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2024; 69 2):97–103 (in Russian). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-97-103>

70. Tommasi R., Brown D.G., Walkup G.K., Manchester J.I., Miller A.A. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2015; 14(8):529–542. <https://doi.org/10.1038/nrd4572>

71. EUCAST. Expected Resistant Phenotypes (Update 2023). Available at: [https://www.eucast.org/expert\\_rules\\_and\\_expected\\_phenotypes](https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes)

72. Lupo A., Haenni M., Madec J. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. *Microbiol. Spectr.* 2018; 6(3):10.1128/microbiolspec.arba-0007-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0007-2017>

73. Djahanschiri B., Di Venanzio G., Distel J.S., Breisch J., Dieckmann M.A., Goesmann A., Averhoff B., Göttig S., Wilharm G., Feldman M.F., Ebersberger I. Evolutionarily stable gene clusters shed light on the common grounds of pathogenicity in the *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex. *PLoS Genet.* 2022; 18(6):e1010020. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010020>

74. Dmitrieva N.V., Eidelshtein M.V., Aginova V.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Tereshchenko I.V., Bagirova N.S., Dyakova S.A., Kalinchuk T.A., Dmitrieva A.I., Shek E.A., Skleenova E.Yu. [Infections caused by *Acinetobacter baumannii* in cancer patients]. *Siberian Journal of Oncology* 2019; 18(3):26–33 (in Russian). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33>

75. Bykov A.O., Suvorova M.P., Protsenko D.N., Yakovlev S.V., Ignatenko O. V., Burmistrova E.N., Sychev I.N., Krotchenko N.P. [Analysis of the structure of bacteremia and sensitivity to antibiotics of microorganisms isolated in intensive care units in an emergency hospital in the period from 2003 to 2021: a retrospective observational study]. *Annals of Critical Care* 2023; 2:55–65 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-55-65>

76. Perez F., El Chakhtoura N.G., Yasmin M., Bonomo R.A. Polymyxins: to combine or not to combine? *Antibiotics (Basel)* 2019; 8(2):38. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020038>

77. Tapalski D.V., Bonda N.A. [*Acinetobacter baumannii*: prevalence, spectrum and dynamics of antimicrobial resistance, susceptibility to antibiotic combinations]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University* 2018; 16(3): 286–291 (in Russian). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-3-286-291>

78. Bogaerts P., Naas T., Wybo I., Bauraing C., Soetens O., Piérard D., Nordmann P., Glupczynski Y. Outbreak of infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-58 in Belgium. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(11):4189–4192. <https://doi.org/10.1128/JCM.00796-06>

79. Saranathan R., Vasanth V., Vasanth T., Shabareesh P.R., Shashikala P., Devi C.S., Kalaivani R., Asir J., Sudhakar P., Prashanth K. Emergence of carbapenem non-susceptible multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strains of clonal complexes 103B and 92B harboring OXA type carbapenemases and metallo- $\beta$ -lactamases in Southern India. *Microbiol. Immunol.* 2015; 59(5):277–284. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12252>

80. Rotanov S.V., Akinshina Yu.A., Gashenko T.Yu. Technology for determining carbapenemases in human pathogens using the immunochromatographic method. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Dia-*

*gnostics* 2024; 69(10):520-529 (in Russian). <https://doi.org/10.15620/0869-2084-2024-69-10-520-529>

81. Butler M.S., Gigante V., Sati H., Paulin S., Al-Sulaiman L., Rex J.H., Fernandes P, Arias C.A., Paul M., Thwaites G.E., Czaplowski L., Alm R.A., Lienhardt C., Spigelman M, Silver L.L., Ohmagari N., Kozlov R., Harbarth S., Beyer P. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022; 66(3):e0199121. <https://doi.org/10.1128/AAC.01991-21>

82. Jung S.Y., Lee S.H., Lee S.Y., Yang S., Noh H., Chung E.K., Lee J.I. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit. Care* 2017; 21(1):319. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1916-6>

83. Zavascki A.P., Bulitta J.B., Landersdorfer C.B. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11(12):1333–1353. <https://doi.org/10.1586/14787210.2013.845523>

84. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tawre M.S., Pardesi K.R. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front. Microbiol.* 2019; 10:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>

85. Petrosillo N., Ioannidou E., Falagas M.E. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14(9):816–827. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02061.x>

86. Motaouakkil S., Charra B., Hachimi A., Nejmi H., Benslama A., Elmdaghri N., Belabbes H., Benbachir M. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Infect.* 2006; 53(4):274–258. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.11.019>

87. Penwell W.F, Shapiro A.B., Giacobbe R.A., Gu R.F., Gao N., Thresher J., McLaughlin R.E., Huband M.D., DeJonge B.L., Ehmann D.E., Miller A.A. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(3):1680–1689. <https://doi.org/10.1128/AAC.04808-14>

88. AMRmap. [Online Antimicrobial resistance data Analysis Platform in Russia]. Available at: <https://amrmap.ru/>.

89. Russo A., Bruni A., Gulli S., Borrazzo C., Quirino A., Lionello R., Serapide F., Garofalo E., Serraino R., Romeo F., Marascio N., Matera G., Longhini F., Trearichi E.M., Torti C. Efficacy of cefiderocol – vs colistin-containing regimen for treatment of bacteraemic ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2023; 62(1):106825. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106825>

---

#### Информация об авторах:

**Александра Олеговна Голубева**, младший научный сотрудник, лаборатория бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-7343>; e-mail: [baclab\\_hniiem@bk.ru](mailto:baclab_hniiem@bk.ru)

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

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

**Ольга Николаевна Огиенко**, младший научный сотрудник, лаборатория бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3872-0006>; e-mail: [baclab\\_hniiem@bk.ru](mailto:baclab_hniiem@bk.ru)

#### Author information:

**Aleksandra O. Golubeva**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-7343>; e-mail: [baclab\\_hniiem@bk.ru](mailto:baclab_hniiem@bk.ru)

**Albina P. Bondarenko**, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9197-8519>; e-mail: [allalab2203@gmail.com](mailto:allalab2203@gmail.com)

**Olga E. Trotsenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Director of the Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; e-mail: [trotsenko\\_oe@hniiem.ru](mailto:trotsenko_oe@hniiem.ru)

**Olga N. Ogienko**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3872-0006>; e-mail: [baclab\\_hniiem@bk.ru](mailto:baclab_hniiem@bk.ru)



**МАНАКОВ**

**ЛЕОНИД**

**ГРИГОРЬЕВИЧ**

*(к 75-летию со дня  
рождения)*

**15 июля исполнилось 75 лет Леониду Григорьевичу Манакову – замечательному ученому, доктору медицинских наук, профессору, главному научному сотруднику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».**

Своими фундаментальными трудами по эпидемиологии болезней органов дыхания и других распространенных заболеваний человека, проблемам организации медицинской помощи населению, экономики и управления здравоохранением профессор Л.Г. Манаков внес неоценимый вклад в отечественную медицину, развитие медицинской науки на Дальнем Востоке России. Вся жизнь и профессиональная деятельность Леонида Григорьевича посвящена медицинской науке и здравоохранению. После защиты кандидатской диссертации на тему «Хирургическая помощь больным холециститом» Л.Г. Манаков преподавал на кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения Благовещенского государственного медицинского института, а в 1984 году был приглашен на должность Ученого секретаря в недавно созданный Научно-исследовательский институт физиологии и патологии дыхания СО АМН СССР (ныне ДНЦ ФПД). При его непосредственном участии формировались принципы организационно-методической работы, направленные на подготовку кадров здравоохранения, совершенствование и обеспечение эффективности медицинской помощи в сфере пульмонологии на территории

Дальневосточного региона России. В этот период научная деятельность Л.Г. Манакова была сосредоточена на решении задач и концепции развития нового научного учреждения, одно из направлений которого было реализовано под руководством академика Ю.П. Лисицына и академика М.Т. Луценко в успешно защищенной докторской диссертации на тему «Эпидемиология болезней органов дыхания и организация пульмонологической помощи населению на территории Дальнего Востока» по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение» (1993 г.). Отличительной особенностью его широко известных в России и за рубежом исследований, посвященных изучению распространенности основных заболеваний органов дыхания и их факторов риска в различных регионах Сибири и Дальнего Востока, является комплексный подход к оценке респираторного здоровья населения с использованием методов государственного статистического мониторинга и социологического скрининга в различных социально-демографических и профессиональных группах населения и климатогеографических зонах региона. При этом впервые была реализована методология эпидемиологической оценки распространенности хронических респираторных заболеваний и факторов риска в рамках международного исследовательского проекта WHO-GARD, позволяющая определить их истинные значения и провести международные сопоставления показателей.

Идеи профессора Л.Г. Манакова по системному анализу факторов, влияющих на здоровье человека, нашли практическое воплощение во многих субъектах

Российской Федерации при формировании и реализации профилактических программ. Он принимал участие в разработке и практической реализации модели пульмонологической помощи в условиях низкой плотности населения Дальнего Востока, удостоенной серебряных медалей Выставки достижений народного хозяйства СССР (Москва, 1985, 1987 гг.). Находясь с 1997 по 2001 годы на государственной службе в должности председателя комитета по здравоохранению Администрации Амурской области, Леонид Григорьевич реализовал новаторские подходы к совершенствованию организации здравоохранения. В это время под его руководством был разработан ряд программ, которые были широко представлены на Национальных конгрессах Российского респираторного общества и получили высокую оценку в профессиональной среде, в том числе Концепция развития здравоохранения Амурской области, а также реализованы мероприятия по сохранению и укреплению ресурсного потенциала регионального здравоохранения.

Л.Г. Манаков участвовал в создании «Программы организации мониторинга и клинико-эпидемиологической оценки эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции населения Амурской области, пострадавшего от паводкового наводнения 2013 года», внедрение которой продемонстрировало высокий уровень социально-экономической эффективности. С использованием методологии программно-целевого планирования при непосредственном участии Л.Г. Манакова разработана и успешно реализуется в настоящее время межведомственная целевая программа «Респираторное здоровье населения Амурской области» (утверждена Губернатором Амурской области).

Л.Г. Манаков, имея большой опыт научно-организационной, учебно-методической и образовательной деятельности, является ответственным исполнителем НИР, проектов в рамках реализации фундаментальных и прикладных программ, осуществляет подготовку научно-педагогических кадров. Им создана самобытная дальневосточная научная школа в области общественного здоровья и здравоохранения, широко известная в России и за ее рубежами своими достижениями. Под научным руководством Леонида Григорьевича выполнено 10 диссертаций, он автор свыше 300 научных публикаций в отечественных и зарубежных научных изданиях, в том числе 7 монографий, 2 глав в национальном руководстве «Респираторная медицина» и более 30 информационно-аналитических и методиче-

ских изданий.

В 1997 году профессор Л.Г. Манаков избран членом-корреспондентом Международной Академии Наук Экологии и Безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ). Многие годы являлся председателем общественного совета по защите прав пациентов при Управлении Росздравнадзора по Амурской области (2008–2016 гг.), членом Совета экспертов Российского респираторного общества, членом диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при ДВГМУ (Хабаровск). Является членом редакционного совета журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания».

За заслуги перед здравоохранением и медицинской наукой Л.Г. Манаков награжден медалью Министерства образования и науки РФ «За вклад в реализацию государственной политики в области научно-технологического развития», Почетными грамотами Правительства и Законодательного собрания Амурской области, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Президиума Сибирского отделения Российской академии медицинских наук и других учреждений и ведомств. В 2024 году большой вклад Леонида Григорьевича в развитие отечественной науки, подготовку научных кадров, многолетнюю плодотворную научно-исследовательскую и организационную деятельность был отмечен медалью «300 лет Российской академии наук».

Леонид Григорьевич являет собой пример беззаветной преданности науке, жизненной стойкости и оптимизма, его отличают принципиальность и ответственность настоящего ученого, готовность оказать поддержку коллегам, доброжелательность и искренность.

Свой юбилей ученый встречает в расцвете творческих сил и продолжает активно работать над научными проектами. Коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, друзья и коллеги сердечно поздравляют Леонида Григорьевича и желают ему здоровья, душевной гармонии, благополучия и дальнейших успехов в профессиональной деятельности!

*Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.*

Подписано к печати 12.09.2025. Дата выхода из печати 24.09.2025. Дата выхода в свет: 24.09.2025. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 20,8. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.б.н. И.В. Довжикова. Свободная цена.