

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 101

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 2026

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. Пууцино)
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; dncfpd@dncfpd.ru
<https://cfpd.elpub.ru/jour>

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

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

Основан в 1998 году

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

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

Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.

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

BULLETIN

PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION

Issue 101

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.Prihodko, MD, PhD, DSc

Blagoveshchensk 2026

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; dncfpd@dncfpd.ru

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

- | | | | |
|--|-----------|---|--|
| <p><i>Р.А.Бонцевич, Г.И.Завиткевич, О.Ф.Веселова, И.В.Гацких, В.А.Невзорова, И.М.Мартыненко, Г.М.Биккина, Ю.В.Степенко.</i> Анализ знаний студентов-медиков о бронхиальной астме: многоцентровое исследование ASSA-IV.....</p> | <p>8</p> | <p><i>R.A.Bontsevich, G.I.Zavitkevich, O.F.Veselova, I.V.Gatskikh, V.A.Nevzorova, I.M.Martynenko, G.M.Bikkinina, Yu.V.Stepenko.</i> Analysis of medical students' knowledge about bronchial asthma: a multicenter study ASSA-IV</p> | |
| <p><i>Е.А.Игнатьева, А.В.Ильин, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман.</i> Функционально-рентгенологическое исследование легких у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию.....</p> | <p>22</p> | <p><i>E.A.Ignat'eva, A.V.Ilyin, A.G.Prihodko, J.M.Perelman.</i> Functional and radiological examination of the lungs in patients with bronchial asthma who have recovered from COVID-19-associated pneumonia</p> | |
| <p><i>Е.Г.Кулик, В.И.Павленко.</i> Анализ трехлетней выживаемости пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия или отсутствия ковидного анамнеза.....</p> | <p>34</p> | <p><i>E.G.Kulik, V.I.Pavlenko.</i> Analysis of the three-year survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence or absence of a COVID-19 history</p> | |
| <p><i>И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр, Н.В.Лоскутова.</i> Клинико-функциональные особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с фибрилляцией предсердий.</p> | <p>43</p> | <p><i>I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar, N.V.Loskutova.</i> Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease with concomitant atrial fibrillation</p> | |
| <p><i>В.С.Боровицкий.</i> Клиническая характеристика внебольничной пневмонии, вызванной <i>Klebsiella pneumoniae</i> (гендерные аспекты).....</p> | <p>51</p> | <p><i>V.S.Borovitsky.</i> Clinical characteristics of community-acquired pneumonia caused by <i>Klebsiella pneumoniae</i> (gender aspects)</p> | |
| <p><i>А.О.Голубева, А.П.Бондаренко, О.Н.Огиенко, О.Е.Троценко.</i> Разработка метода диагностики редко выявляемых бактерий <i>Achromobacter xylosoxidans</i>...</p> | <p>61</p> | <p><i>A.O.Golubeva, A.P.Bondarenko, O.N.Ogienko, O.E.Trotsenko.</i> Development of a diagnostic method for the rarely detected bacterium <i>Achromobacter xylosoxidans</i></p> | |
| <p><i>А.С.Манукян, А.Г.Приходько.</i> Однонуклеотидные полиморфизмы генов <i>TRPV2</i>, <i>TRPV4</i>, <i>TRPM8</i> и их экспрессия у детей с постинфекционной гиперреактивностью дыхательных путей.....</p> | <p>72</p> | <p><i>A.S.Manukyan, A.G.Prihodko.</i> Single nucleotide polymorphisms in <i>TRPV2</i>, <i>TRPV4</i>, and <i>TRPM8</i> genes and their expression in children with postinfectious airway hyperresponsiveness</p> | |

- Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Некрасова, Д.А.Гассан, Т.А.Мальцева. Влияние агонистов катионных каналов TRPV1 и TRPV4 на экспрессию маркеров активации мононуклеарами периферической крови..... 84
- D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Nekrasova, D.A.Gassan, T.A.Maltseva. Influence of TRPV1 and TRPV4 cation channel agonists on the expression of activation markers by peripheral blood mononuclear cells*
- А.В.Конеv. Влияние ИЛ-4 на экспрессию рецепторов горького вкуса TAS2R в моноцитах и лимфоцитах периферической крови человека *in vitro*..... 94
- A.V.Konev. The effect of IL-4 on the expression of TAS2R bitter taste receptors in human peripheral blood monocytes and lymphocytes in vitro*
- И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Некрасова, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов. Экспрессия паттерн-распознающих рецепторов в назальном эпителии больных бронхиальной астмой при локальном охлаждении..... 104
- I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Nekrasova, J.M.Perelman, V.P.Kolosov. Expression of pattern recognition receptors in the nasal epithelium of patients with asthma during local cooling*
- В.Н.Антонов, М.В.Осиков, Г.Л.Игнатова, С.О.Зотов. Предикторы тяжести течения и возникновения коморбидных состояний у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких и сахарным диабетом 2-го типа..... 115
- V.N.Antonov, M.V.Osikov, G.L.Ignatova, S.O.Zotov. Predictors of severity and onset of comorbidities in patients with COVID-19-associated lung injury and type 2 diabetes mellitus*
- Д.Н.Оськин, С.Н.Котляров, Е.Н.Федяева. γδ-Т-клетки и общий Т-клеточный профиль периферической крови при туберкулезе лёгких, хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетании..... 126
- D.N.Oskin, S.N.Kotlyarov, E.N.Fedyaeva. γδ T-cells and the peripheral blood T-cell profile in pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, and their comorbidity*
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко. Состав минорных насыщенных жирных кислот у беременных с COVID-19..... 139
- N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko. Composition of minor saturated fatty acids in pregnant women with COVID-19*

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- С.В.Пичугина, Г.П.Евсеева, О.А.Генова, С.В.Супрун, В.К.Козлов, О.А.Лебедько. Случай поздней диагностики синдрома Ди Джорджи (синдрома делеции 22q11.2) у больного с хроническими неспецифическими заболеваниями легких..... 148

SELECTED REPORTS

- S.V.Pichugina, G.P.Evseeva, O.A.Genova, S.V.Suprun, V.K.Kozlov, O.A.Lebed'ko. Case of late diagnosis of DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome) in a patient with chronic nonspecific lung diseases*

ОБЗОРЫ

- О.Ю.Кытикова, Т.П.Новгородцева,
М.В.Антонюк, В.В.Кнышова,
Т.А.Гвозденко.* Связь метаболической
дисрегуляции с нейроиммунным вос-
палением дыхательных путей при
бронхиальной астме..... 154

- О.Л.Кутепова, И.А.Андриевская,
И.В.Довжикова.* Нарушение кислород-
транспортной функции крови у бере-
менных при COVID-19: обзор
литературы..... 169

REVIEWS

- O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva,
M.V.Antonyuk, V.V.Knyshova,
T.A.Gvozdenko.* The association of
metabolic dysregulation with neuroimmune
airway inflammation in asthma

- O.L.Kutepova, I.A.Andrievskaya,
I.V.Dovzhikova.* Impairment of blood
oxygen transport function in pregnant
women with COVID-19: A literature review

УДК 616.248-07-08:001.9(-057.875):378.661

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-8-21

АНАЛИЗ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ASSA-IV

Р.А.Бонцевич¹⁻⁴, Г.И.Завиткевич¹, О.Ф.Веселова⁵, И.В.Гацких⁵, В.А.Невзорова⁶, И.М.Мартыненко⁶,
Г.М.Биккинина⁷, Ю.В.Степенко²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет», 424000, Россия, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

³Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 36

⁴Пуцинский филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», 142290, Россия, Московская область, г. Пуцино, пр-т Науки, 3

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ. Введение. Высокая распространенность бронхиальной астмы (БА) среди населения обуславливает необходимость оценки теоретической подготовки студентов в вопросах патогенеза, диагностики и терапии этого заболевания. **Цель.** Определить уровень базовых знаний студентов старших курсов медицинских вузов по основным тематическим блокам астмы. **Материалы и методы.** Проводился 4 этап мультицентрового исследования «The assessment of physicians' (medical students') knowledge in the field of bronchial asthma» (ASSA) (октябрь 2023 – май 2025 гг.) с применением валидированной авторской анкеты, разработанной на основе актуальных отечественных и международных клинических рекомендаций. Анкета состояла из 21 вопроса, разделенных на блоки «Этиопатогенез» и «Фармакотерапия». **Результаты.** Было проанализировано 487 корректно заполненных анкет из 5 вузов РФ. Средний уровень верных ответов (СПО) по всей анкете составил 69,9% (95% ДИ 68,5–71,3%), Me = 70,6% [59,5%; 82,5%]. По разделу «Этиопатогенез» СПО достиг 84,0% (95% ДИ 82,5–85,4%), тогда как по разделу «Фармакотерапия» – лишь 59,3% (95% ДИ 57,6–61,0%). Максимальные показатели СПО были получены при ответах на вопросы об уровнях контроля астмы (96,3%) и сущности термина «астматический статус» (92,6%), минимальные – на вопросы о сублингвальной иммунотерапии при аллергии на клещей домашней пыли (16,2%) и дополнительной терапии на 4-й ступени терапии (27,7%). Выявлялись значимые межцентровые различия по всей

Контактная информация

Роман Александрович Бонцевич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет», 424000, Россия, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1. E-mail: dr.bontsevich@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Roman A. Bontsevich, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Federal state budgetary educational institution of higher education "Mari State University", 1 Lenin Sq., Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424000, Russian Federation. E-mail: dr.bontsevich@gmail.com

Для цитирования:

Бонцевич Р.А., Завиткевич Г.И., Веселова О.Ф., Гацких И.В., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Биккинина Г.М., Степенко Ю.В. Анализ знаний студентов-медиков о бронхиальной астме: многоцентровое исследование ASSA-IV // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.8–21. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-8-21

For citation:

Bontsevich R.A., Zavitkevich G.I., Veselova O.F., Gatskikh I.V., Nevzороva V.A., Martynenko I.M., Bikkinina G.M., Stepenko Yu.V. Analysis of medical students' knowledge about bronchial asthma: a multicenter study ASSA-IV. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):8–21 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-8-21

анкете ($H(4) = 53,263$, $p < 0,001$, $\varepsilon^2 = 0,102$) и ее разделам. При сравнении с предыдущим этапом (ASSA-III) было зафиксировано статистически значимое улучшение результатов: общий СПО вырос на 3,9% (69,9% против 66,0%, $p < 0,001$), однако размер эффекта остался слабым ($r = 0,119$; $CLES = 0,568$). **Вывод.** Уровень знаний студентов по этиопатогенезу и диагностике астмы является достаточно высоким, по фармакотерапии – недостаточным. Значительный разброс уровня верных ответов между центрами указывает на необходимость унификации образовательных методик и усиления практической подготовки в области подбора терапии БА.

Ключевые слова: образовательная фармакоэпидемиология, анкетирование, срез знаний, пульмонология, фармакотерапия, лекарственные ошибки, безопасность фармакотерапии, доказательная медицина.

ANALYSIS OF MEDICAL STUDENTS' KNOWLEDGE ABOUT BRONCHIAL ASTHMA: A MULTICENTER STUDY ASSA-IV

R.A.Bontsevich¹⁻⁴, G.I.Zavitkevich¹, O.F.Veselova⁵, I.V.Gatskikh⁵, V.A.Nevzorova⁶, I.M.Martynenko⁶,
G.M.Bikkinina⁷, Yu.V.Stepenko²

¹Federal state budgetary educational institution of higher education "Mari State University", 1 Lenin Sq., Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424000, Russian Federation

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod National Research University", 85 Pobeda Str., Belgorod, 308015, Russian Federation

³Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the Federal State Budgetary Autonomous Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 36 Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation

⁴Pushchino Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian Biotechnological University" (ROSBIOTECH), 3 Nauki Ave, Pushchino, 142290, Russian Federation

⁵Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

⁶Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russian Federation

⁷Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3 Lenin Str., Ufa, 450008, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The high prevalence of asthma in the general population necessitates the assessment of medical students' theoretical knowledge regarding the pathogenesis, diagnosis, and management of this disease. **Aim.** To determine the level of basic knowledge among senior medical students across key thematic blocks of asthma. **Materials and methods.** The fourth stage of the multicenter study "The Assessment of Physicians' (Medical Students') Knowledge in the Field of Bronchial Asthma" (ASSA) was conducted between October 2023 and May 2025 using a validated, author-developed questionnaire based on current national and international clinical guidelines. The questionnaire consisted of 21 questions divided into two blocks: "Etiopathogenesis" and "Pharmacotherapy". **Results.** A total of 487 correctly completed questionnaires from 5 universities of the Russian Federation were analyzed. The average rate of correct answers (ARC) for the entire questionnaire was 69.9% (95% CI 68.5–71.3%), with a median (Me) of 70.6% [IQR: 59.5%–82.5%]. In the "Etiopathogenesis" section, the ARC reached 84.0% (95% CI 82.5–85.4%), whereas in the "Pharmacotherapy" section it was only 59.3% (95% CI 57.6–61.0%). The maximum ARC values were obtained for questions regarding asthma control levels (96.3%) and the definition of the term "status asthmaticus" (92.6%). Conversely, the minimum values were recorded for questions concerning sublingual immunotherapy for house dust mite allergies (16.2%) and add-on therapy at the 4th step of treatment (27.7%). Significant inter-center differences were revealed across the entire questionnaire ($H(4) = 53.263$, $p < 0.001$, $\varepsilon^2 = 0.102$) and its individual sections. When compared with the previous stage (ASSA-III), a statistically significant improvement in the results was observed: the overall ARC increased by 3.9% (69.9% vs. 66.0%, $p < 0.001$), though the effect size remained weak ($r = 0.119$; $CLES = 0.568$). **Conclusion.** Senior medical students demonstrated a proficient level of knowledge regarding the etiopathogenesis and diagnosis of asthma, whereas their understanding of its pharmacotherapy remains insufficient. The significant inter-center variability in the average rate of correct answers underscores the urgent need to standardize educational methods and strengthen practical training in asthma management and treatment selection.

Key words: educational pharmacoepidemiology, questionnaire, knowledge cross-section, pulmonology, pharmacotherapy, drug errors, safety of pharmacotherapy, evidence-based medicine.

В мире распространенность бронхиальной астмы (БА) составляет около 300 млн случаев [1]. При этом в странах зачастую сведения официальной статистики по этому заболеванию не соответствуют результатам

эпидемиологических исследований. Так, в России распространенность БА среди взрослого населения составляет по некоторым данным около 7% [2], однако анализ официальной статистики сообщает об общей

заболеваемости всего в 1% в 2019 г. [3]. В мире и непосредственно в России в настоящее время активно развивается проведение исследований по изучению уровня знаний действующих (врачей) и будущих медицинских специалистов (студентов) о различных заболеваниях [4–12], которые позволяют получить информацию в формате «данные реальной клинической практики» (англ. Real-World Data; RWD), «доказательств, полученных на основе анализа данных реальной клинической практики» (англ. Real-World Evidence; RWE) и «знаний из реальной практики» (англ. Real-World Knowledge; RWK) [13–15].

Поскольку БА относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям дыхательной системы, большую значимость приобретает знание ее базовых аспектов патогенеза, диагностики и терапии студентами медицинских вузов.

Цель исследования: определение уровня базовых знаний студентов старших курсов медицинских вузов о бронхиальной астме.

Материалы и методы исследования

Данное исследование является четвертым этапом мультицентрового исследования «The assessment of physicians' (medical students') knowledge in the field of bronchial asthma» (сокращенное название – ASSA) по оценке знаний и предпочтений врачей и студентов старших курсов медицинских вузов в области БА. Первый этап проекта проходил в 2014–2016 гг. с участием 521 студента в 5 центрах, второй – в 2017–2019 гг. с участием 358 студентов в 6 вузах, третий – в 2019–2023 гг. с участием 486 студентов в 7 вузах. Результаты предыдущих исследований опубликованы в профильных изданиях [16–18].

Продолжая оценку знаний студентов, проект ASSA-IV стартовал в октябре 2023 г. и был завершен в мае 2025 г. В нем приняли участие 622 студента из 8 вузов России и Узбекистана: Марийского (Йошкар-Ола), Красноярского, Башкирского (Уфа), Тихоокеанского (Владивосток), Белгородского, Южно-Уральского (Челябинск), Чувашского медицинских университетов и институтов, а также из медицинского института Каракалпакстана (Нукус). После процедуры контроля качества заполнения опросников в итоговый анализ были включены данные респондентов из 5 вузов (финальная выборка – 487 корректно заполненных анкет, 78,3%). Анкетирование студентов из оставшихся 3 вузов было полностью исключено из анализа ввиду выявления системных дефектов заполнения (признаки группового ответа и множественные пропуски).

Для проведения анкетирования использовалась авторская анкета, разработанная на основе актуальных российских и международных клинических рекомендаций GINA (The Global Initiative for Asthma) [19, 20]. Апробация инструмента включала оценку контентной валидности консенсусом группы врачей-пульмонологов ($n = 5$). Экспертная оценка проводилась с расчетом

индекса содержательной валидности (Content Validity Index, CVI). Критерием включения пунктов в итоговую версию служило значение $CVI > 0,75$, что свидетельствует о высоком уровне согласия экспертов. Было проведено пилотное тестирование для оптимизации индекса трудности вопросов (целевой диапазон 0,3–0,8). Согласованность внутренней структуры оценивалась посредством анализа межвопросных корреляций и дискриминантного анализа. Процедура анкетирования была стандартизирована для всех исследовательских центров.

Анкета включала в себя 21 вопрос закрытого типа. Вопросы анкеты были поделены на 2 блока, которые также рассматриваются отдельно друг друга: разделы «Определение, этиопатогенез, диагностика» (далее «Этиопатогенез») (вопросы № 1–9) и «Фармакотерапия» (вопросы № 10–21). Анкетирование проводилось с применением как бумажных анкет, так и их онлайн-версий.

За выбор правильного варианта ответа респонденту начислялся 1 балл, при указании одного из верных ответов или одновременно верных и ошибочных вариантов ответ считался неполным и оценивался в 0,25–0,75 баллов, в зависимости от количества верных и неверных ответов, при выборе неверного ответа респондент получал 0 баллов. Был введен показатель «Средний уровень правильности ответа на вопрос» (СПО) – среднее значение суммы верных, частично верных и неверных ответов.

Вся информация, полученная в ходе анкетирования, была внесена в электронную базу данных и обработана с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2019, статистические данные были дополнительно обработаны с помощью приложения IBM SPSS Statistics 27. Применялись методы описательной статистики, оценка на нормальность распределения методом Колмогорова-Смирнова, α Кронбаха для оценки внутренней согласованности между вопросами, дисперсионный анализ (ANOVA) с учетом достаточных объемов выборок и сбалансированности групп для обеспечения устойчивости к умеренным отклонениям от нормальности, сравнение выборок и вопросов с помощью критериев Краскела-Уоллиса (H) и U-Манна-Уитни (U) с определением размера эффекта (ϵ^2 и r соответственно) с вычислением CLES (Common Language Effect Size, вероятность превосходства), анализ таблиц сопряженности с применением критерия Пирсона (χ^2) и точного критерия Фишера (в данной работе обозначается как ϕ), рассчитанного по методу Монте-Карло с 99% доверительным интервалом (ДИ) и 10 000 выборок, корреляционный анализ Спирмена (ρ), медицинский критерий. Статистическая значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего $p < 0,05$.

Итоговое аккумулирование анкет и расчет результатов производились на базе медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ) медицинского института Марийского государственного университета.

Во время проведения исследования права человека не нарушались, этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации соблюдались. Проведение исследования одобрено и разрешено локальным этическим комитетом медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (протокол № 21 от 17 июня 2019).

Результаты исследования и их обсуждение

Полностью и корректно заполненных анкет студентов было получено 487 (78,3%) из 622, из них 48 (9,9%) – на бумажных носителях, 439 (90,1%) – в онлайн-формате. Исключено из анализа 135 анкет (21,7%), включая респондентов из 3 вузов, чьи результаты были отбракованы целиком. Среди исключенных анкет 21 (15,6%) выполнены на бумажных носителях, 114 (84,4%) – в онлайн-формате. Причины исключения (были выявлены при проверке качества заполнения): множественные пропуски ответов в одной анкете, признаки группового ответа респондентов (в рамках одного пакета анкет наличие серии полностью идентичных анкет) и др. Проанализированные анкеты были распределены по центрам следующим образом: 60,8% – из Марийского (Йошкар-Ола), 20,1% – из

Красноярского, 10,9% – из Тихоокеанского (Владивосток), 4,7% – из Башкирского (Уфа), 3,5% – из Белгородского вузов/центров.

СПО по всей анкете (вопросы № 1–21) составил 69,9% (95% ДИ 68,5–71,3%), от 61,0% до 82,0% по центрам. Ме = 70,6% [59,5%; 82,5%], от 61,1% до 82,5% по центрам. При этом различия в ответах между центрами на отдельные вопросы составили от 7,2% (вопрос 20) до 56,4% (вопрос 17) по всему исследованию.

По разделу «Этиопатогенез» (вопросы № 1–9) СПО = 84,0% (95% ДИ 82,5–85,4%), от 78,6% до 94,7% в разных центрах; Ме = 88,9% [77,8%; 100,0%], от 77,8% до 100,0% в разных центрах. По разделу «Фармакотерапия» (вопросы № 10–21) СПО составил 59,3% (95% ДИ 57,6–61,0%), от 47,8% до 72,5% в разных центрах; Ме = 61,1% [45,8%; 75,0%], от 48,6% до 75,0% в разных центрах. Сравнение СПО по всей анкете и разделам «Этиопатогенез» и «Фармакотерапия» представлено на рисунках 1 и 2. Сравнение Ме по анкете и ее разделам – на рисунке 3, по центрам – на рисунке 4. С целью анонимности, центры на рисунке 4 представлены в порядке, отличающемся от их перечисления выше.

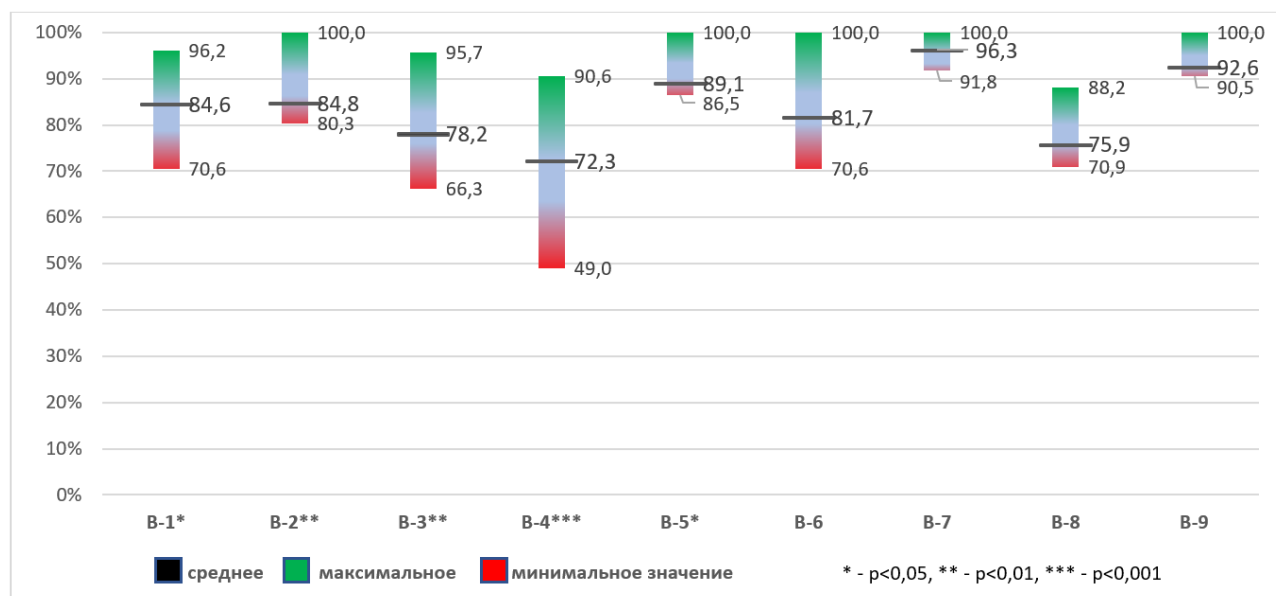


Рис. 1. Диапазоны «коридора колебания» по уровню верных ответов (в %) на вопросы № 1–9 (Блок «Этиопатогенез») среди студентов (n = 487).

Примечание к рисункам 1 и 2. «В» – номер вопроса анкеты; центральная линия внутри прямоугольников обозначает среднее значение уровня верных ответов на вопрос по всему проекту; верхняя и нижняя границы прямоугольников – среднее значение уровня верных ответов в отдельных центрах; символами «*», «**», «***» отмечена значимость различий между центрами в ответах на отдельные вопросы.

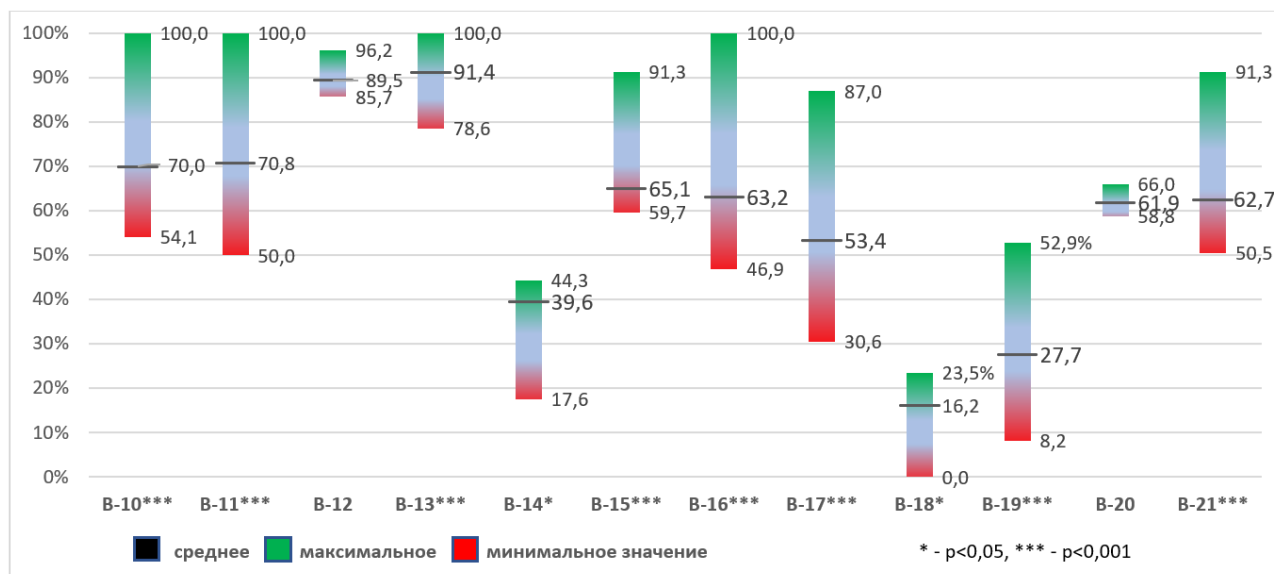


Рис. 2. Диапазоны «коридора колебания» по уровню верных ответов на вопросы № 10–21 (Блок «Фармакотерапия») среди студентов ($n = 487$).

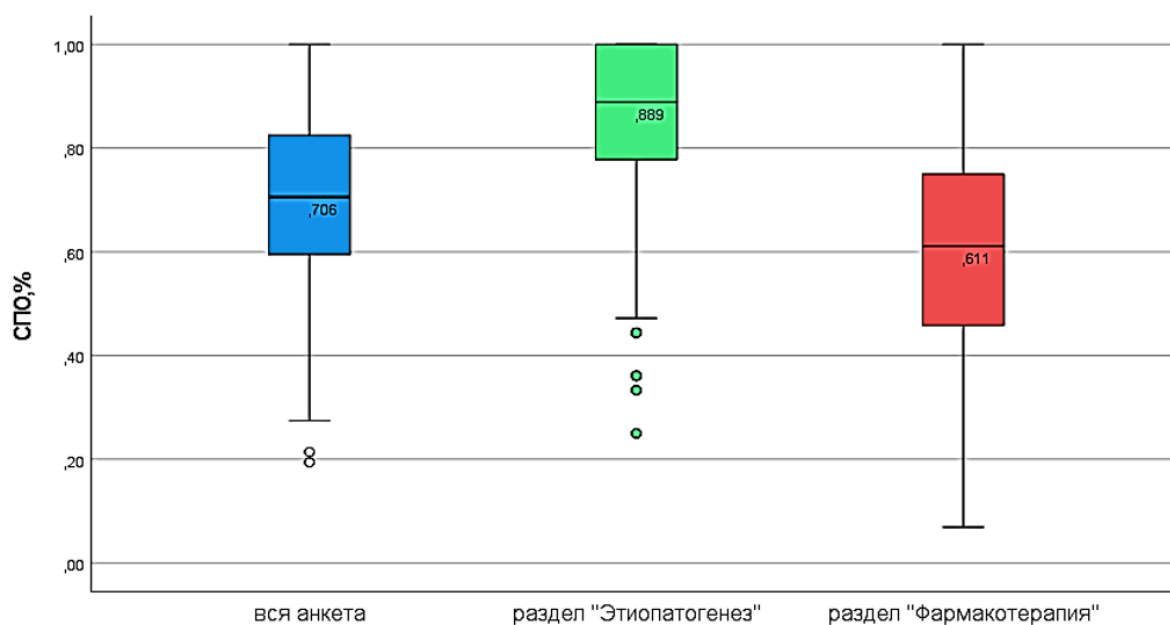


Рис. 3. Сравнение медианного уровня ответов по всей анкете, разделам «Этиопатогенез» и «Фармакотерапия» среди студентов ($n = 487$).

Примечание к рисункам 3 и 4. На диаграмме представлены: медиана (линия внутри блоков), межквартильный размах (границы прямоугольников), минимальное и максимальное значения, не являющиеся выбросами («усы» графика), статистические выбросы (отдельные точки).

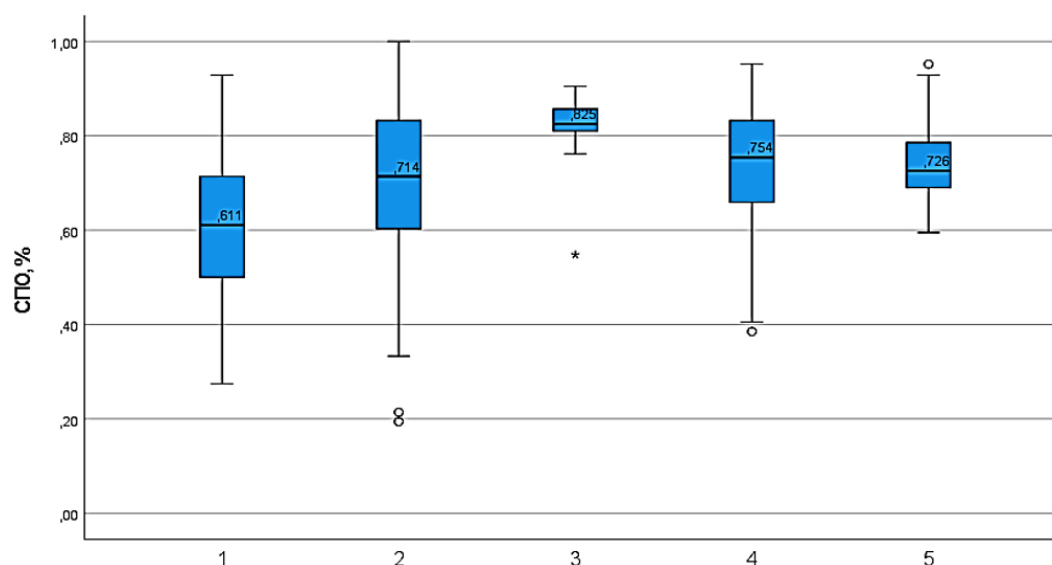


Рис. 4. Сравнение медианного уровня ответов по анкете между центрами среди студентов ($n = 487$).

Коэффициент надежности (α Кронбаха) составил 0,735, что свидетельствовало о хорошей согласованности вопросов и позволило рассматривать общий балл как надежную интегральную оценку уровня знаний. Анализ стандартизованной α (0,733) подтвердил устойчивость результата к возможным различиям в дисперсиях отдельных пунктов. При проведении анализа ANOVA между вопросами были установлены значимые различия по сложности ($F = 164,813$, $p < 0,001$), что свидетельствовало о возможности оценки как базовых, так и более продвинутых знаний респондентов и выявлении разных уровней компетенции.

Были выявлены значимые различия между центрами по всей анкете ($H(4) = 53,263$, $p < 0,001$) с величиной эффекта $\varepsilon^2 = 0,102$; по разделам «Этиопатогенез» ($H(4) = 30,522$, $p < 0,001$) с $\varepsilon^2 = 0,055$; и «Фармакотерапия» ($H(4) = 55,042$, $p < 0,001$) с $\varepsilon^2 = 0,106$. Соответственно, 10,2, 5,5 и 10,6% дисперсии объяснялись принадлежностью к разным центрам, что является эффектом среднего уровня ($>0,06$).

С верным выбором определения БА в 1 вопросе как «гетерогенного заболевания, характеризующегося хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей» [19], успешно справились 84,6% (95% ДИ 81,4–87,8%) респондентов. Разброс СПО между центрами-участниками в этом вопросе имел статистическую значимость ($\chi^2 = 11,182$, $p = 0,025$).

Полностью верный ответ «все перечисленное», что подразумевало «воздействие бытовых аллергенов», «физическое напряжение», «воздействие холода», «прием НПВС», на 2 вопрос о возможных триггерах обострения астмы [2, 21, 22], дали 80,1% студентов, СПО составил 84,8% (95% ДИ 82,1–87,5%) со значи-

тельным разбросом между центрами ($\phi = 19,452$, $p = 0,006$). Этот вопрос стал единственным, в котором наблюдалось значимое снижение СПО по сравнению с предыдущим этапом (с 89,1 до 84,8%, $\chi^2 = 3,944$, $p = 0,048$; рис. 5).

На 3 вопрос о ключевом звене патогенеза астмы (гиперреактивность бронхов) [22] верно ответили 78,2% (95% ДИ 74,6–81,9%) респондентов с значимыми различиями между центрами-участниками исследования ($\chi^2 = 16,349$, $p = 0,003$). Из некорректных ответов наиболее часто был указан вариант «гиперчувствительность дыхательных путей» – выбор 13,8% респондентов.

Вопросы 4 и 5 относились к диагностике БА, которая основана на инструментальных и лабораторных методах, так как клиническая симптоматика заболевания (приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель) [2, 23] неспецифична. Смогли указать верную комбинацию инструментально-лабораторных маркеров заболевания в 4 вопросе 72,3% (95% ДИ 68,3–76,3%) студентов, а именно: снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), повышение уровней иммуноглобулина Е (IgE) и эозинофилов в периферической крови [2, 21]. Между центрами наблюдались значимые различия с выраженным разбросом ($\chi^2 = 38,018$, $p < 0,001$). Самой частой ошибкой (14,6%) стал выбор «снижение жизненной емкости легких, нормальный $ОФВ_1$, повышение IgE, эозинофилия». В 5 вопросе респондентам предлагалось указать ведущий метод уже инструментальной диагностики астмы – исследование функции внешнего дыхания. Для этого классически используется метод спирометрии [2, 24]. Справились с этим вопросом 89,1% (95% ДИ 86,3–91,9%) с выраженными различиями между вузами ($\chi^2 = 11,607$, $p = 0,021$).

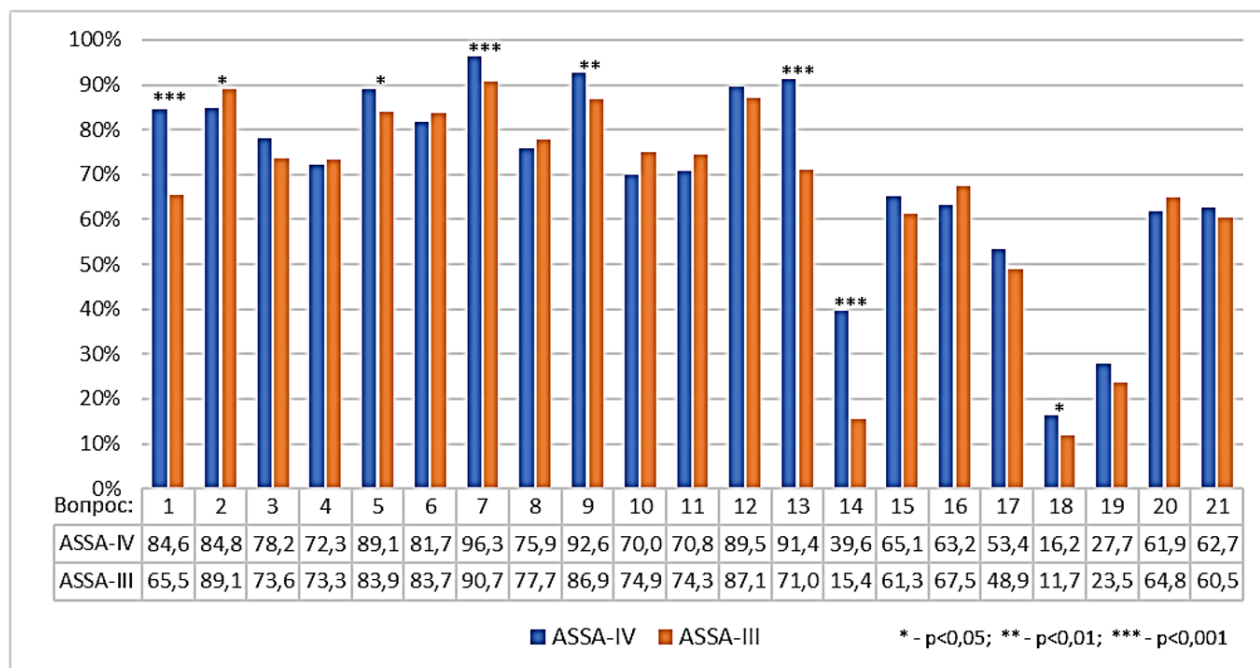


Рис. 5. Сравнение среднего уровня ответов в проектах ASSA-IV (n = 487) и ASSA-III (n = 486) среди студентов.

Примечание: ASSA-IV – 4 этап проекта ASSA; ASSA-III – 3 этап проекта ASSA; символами «*», «**», «***» отмечена значимость различий между проектами ASSA-IV и ASSA-III в ответах на отдельные вопросы.

Правильно перечислили все четыре степени тяжести БА в 6-м вопросе 81,7% (95% ДИ 78,3–85,2%) респондентов. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, классификация включает интермиттирующее течение, а также легкую, среднетяжелую и тяжелую персистирующие формы заболевания.[2]. Различия между центрами были незначимы ($\chi^2 = 9,496$, $p = 0,05$).

С 7 вопросом об уровнях контроля заболевания (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая) [2, 25, 26] справились 96,3% респондентов (95% ДИ 94,6–98,0%) с незначительным разбросом между центрами ($\phi = 7,508$, $p = 0,071$). В этом вопросе уровень ответов оказался наиболее высоким по всей анкете.

Выбрали пикфлоуметрию в 8 вопросе в качестве метода самоконтроля течения БА 75,9% (95% ДИ 72,1–79,7%) опрошенных. Значительное количество некорректных ответов (16,2%) пришлось на выдуманный авторами вариант ответа – «дыхательный тест». СПО между центрами не имел выраженного разброса ($\phi = 13,363$, $p = 0,129$).

Указали астматический статус в качестве названия длительного приступа удушья [2, 22] в 9 вопросе подавляющее большинство респондентов – 92,6% (95% ДИ 90,3–94,9%). Уровень верных ответов между центрами не имел значимых различий ($\phi = 4,562$, $p = 0,288$).

Определили β_2 -агонисты короткого действия (КДБА) в качестве средства первой линии терапии при развитии у пациента удушья в 10 вопросе 70,0% (95% ДИ 65,9–74,1%) студентов с выраженными различиями

между центрами ($\chi^2 = 30,071$, $p < 0,001$). В 24,8% анкет были ошибочно указаны ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), однако они рекомендованы только после приема КДБД и таким образом не являются первой линией [2, 21].

Корректно обозначили в 11 вопросе сальметерол как β_2 -агонист пролонгированного действия (ДДБА) 70,8% (95% ДИ 66,8–74,9%) респондентов, различия СПО между центрами были значительны ($\chi^2 = 36,732$, $p < 0,001$). Самыми частыми ошибочными ответами был выбор в качестве ДДБА фенотерола (12,3%) и сальбутамола (9,4%). В действительности, они относятся к препаратам короткого действия [2].

Указали будесонид, как представителя ИГКС, в 12 вопросе 89,5% (95% ДИ 86,8–92,3%) студентов без значимых колебаний СПО между центрами ($\chi^2 = 4,552$, $p = 0,336$).

В 13 вопросе требовалось выбрать комбинацию препаратов для лечения БА, существующую в одном доставочном устройстве (ИГКС + ДДБА). СПО составил 91,4% (95% ДИ 88,9–93,9%), разброс между центрами был значителен ($\phi = 22,246$, $p < 0,001$). В качестве такой комбинации российскими клиническими рекомендациями предлагаются будесонид + формотерол, беклометазон + сальбутамол и беклометазон + формотерол [2], а на данный момент появилась на рынке и комбинация будесонид + сальбутамол. Остальные предложенные в вариантах ответа лекарственные комбинации (ИГКС + эуфиллин, ИГКС + м-холинолитик, теофиллин + ДДБА) являлись ошибочными, так как данные сочетания препаратов не выпускаются в форме

фиксированных комбинаций в одном ингаляционном устройстве и не соответствуют руководству GINA.

Корректно указали комбинацию ИГКС и формотерола в качестве рекомендованного препарата для терапии БА «по потребности» на 1 ступени лечения в 14 вопросе только 39,6% (95% ДИ 35,3–44,0%) со значительным разбросом между центрами ($\chi^2 = 10,568$, $p = 0,032$). На этой ступени рационально применение по потребности комбинации низких доз ИГКС с формотеролом (предпочтительная терапия) или низких доз ИГКС дополнительно к любому употреблению КДБА (альтернативная терапия), а при высоком риске обострений возможна стратегия с постоянным приемом низких доз ИГКС [2, 21]. Из некорректных ответов в подавляющем большинстве случаев были выбраны ингаляции КДБА по потребности – 53,6%, и данный ответ встречался значительно чаще верного ($\chi^2 = 19,077$, $p < 0,001$); применение только КДБА не рекомендуется на регулярной или эпизодической основе по причине увеличения риска обострений БА и смертности [21, 27, 28], а ежедневное применение ДДБА (5,1%) и теофиллина (1,0%) относится к другим ступеням терапии [2]. В этом вопросе наблюдалось увеличение СПО более чем в 2 раза по сравнению с предыдущим этапом исследования ASSA (с 15,4 до 39,6%, $\chi^2 = 71,371$, $p < 0,001$; рис. 5).

В 15 вопросе о терапии БА на 2 ступени (Step 2 согласно руководству GINA) оценивалось знание студентами современных стандартов контроля легкой бронхиальной астмы. СПО составил 65,1% (95% ДИ 62,8–67,3%), разброс между центрами был выражен ($\phi = 29,479$, $p < 0,001$). Тактика ведения пациента на данной ступени, согласно актуальным рекомендациям, предлагает 2 возможных схемы терапии: использование фиксированной комбинации ИГКС и формотерола в режиме «по требованию» в качестве предпочтительного варианта, либо регулярный ежедневный прием низких доз ИГКС с применением КДБА (или ИГКС + КДБА) в режиме «по требованию» [2, 29]. Чаще всего ошибка респондентов заключалась в выборе только одного из 2 верных вариантов ответа (44,4 и 20,9% соответственно), и лишь 1,4% студентов указали полностью некорректный ответ, выбрав «КДБА по потребности».

В 16 вопросе смогли указать верный вариант альтернативной терапии (антилейкотриеновые препараты) [2], на 2 ступени терапии заболевания 63,2% (95% ДИ 58,9–67,5%), со значительным разбросом СПО по центрам ($\chi^2 = 26,242$, $p < 0,001$). Самым частым некорректным выбором были средние/высокие дозы ИГКС (15,0% респондентов).

Верную комбинацию препаратов для 3-й ступени базисной терапии в 17 вопросе анкеты выбрали чуть более половины (53,4% (95% ДИ 48,9–57,8%)) опрошенных студентов. Разброс СПО между центрами в этом вопросе был самым выраженным (от 30,6 до 87,0%; $\chi^2 = 40,676$, $p < 0,001$). На самом деле, в данном

случае рекомендуется назначение низких/средних доз ИГКС и ДДБА [2, 29]. Почти треть респондентов (31,2%) выбрали средние/высокие дозы ИГКС + ДДБА, относящиеся к 4-й ступени терапии, также в 9,0% анкет встречался вариант «низкие/средние дозы теофиллина + ИГКС или ДДБА», который отсутствует в схемах базисной терапии [2, 21].

В 18 вопросе респонденты выбирали дополнение к базисной терапии БА у пациентов с аллергией на клещей домашней пыли. В этом вопросе был зафиксирован самый низкий СПО в анкете (16,2% (95% ДИ 12,9–19,5%)), причем он оказался стабильно низким во всех центрах (от 0 до 23,5%; $\chi^2 = 9,957$, $p = 0,041$). В данном случае рекомендуется проведение сублингвальной иммунотерапии для контроля симптомов заболевания [2]. Несмотря на это, респонденты чаще выбирали три некорректных варианта ответов: антигистаминные препараты (33,9%), антилейкотриеновые препараты (27,0%), а также препараты иммунобиологической терапии – анти-IgE-препараты (19,9%), нацеленные на снижение уровня IgE в крови [30].

С 19 вопросом о дополнительной терапии на 4-й ступени при недостаточной эффективности средних/высоких доз ИГКС + ДДБА справились 27,7% (95% ДИ 23,7–31,7%) студентов. СПО в центрах значительно различался ($\chi^2 = 32,315$, $p < 0,001$). Из всех предложенных вариантов корректным был ответ с указанием добавления к базисной терапии тиотропия [2, 31]. Значительно чаще тиотропия были указаны высокие дозы ИГКС+ДДБА с КДБА по потребности (34,7%; $\chi^2 = 5,528$, $p = 0,019$). Также в структуре ответов 21,4% занимали пероральные ГКС или генно-инженерные биологические препараты, 14,4% – применение ИГКС через небулайзер и КДБА с м-холинолитиком по потребности.

Справились с выбором комбинации препаратов при средней тяжести БА в 20 вопросе 61,9% (95% ДИ 57,6–66,2%) респондентов, в уровне СПО при сравнении центров наблюдался наименьший разброс по анкете без значимых различий (от 58,8 до 66,0%; $\phi = 7,144$, $p = 0,755$). Среднетяжелая астма предполагает 3-ю или 4-ю ступень лечения с назначением базисной терапии ИГКС + формотерол [2]. Из некорректных вариантов часто была указана комбинация ИГКС с КДБА или теофиллином (30,5%).

Заключительный вопрос анкеты был посвящен показаниям к назначению антилейкотриеновых препаратов при БА. Исчерпывающий ответ, включающий все три верных клинических случая (вирусиндуцированную БА, астму физического усилия и сопутствующий аллергический ринит), дали 48% респондентов. С учетом частично правильных комбинаций СПО составил 62,7% (95% ДИ 59,4–66,0%). Достаточно часто студенты выбирали только «БА в сочетании с аллергическим ринитом» (37,5%). Разброс СПО между центрами был существенным ($\chi^2 = 32,894$, $p < 0,001$).

Между большинством вопросов анкеты выявлена

умеренная положительная связь. Из 210 парных корреляций 132 (62,9%) являлись статистически значимыми ($p < 0,05$). Анализ межвопросных корреляций позволил выявить кластерную структуру, состоящую из трех групп взаимосвязанных вопросов. Первую группу составили вопросы № 16, 17 и 19, формирующие кластер по фармакотерапии. В данной группе между вопросами № 16 и 17 была зафиксирована наиболее сильная корреляционная связь во всей анкете ($\rho = 0,355$; $p < 0,001$), для пар № 16 и 19, № 17 и 19 показатель составил $\rho = 0,257$ и $\rho = 0,234$ соответственно ($p < 0,01$). Остальные две группы вопросов относились к блоку базовых знаний: вопросы № 3, 8, 11 (парные корреляции: № 3 и 11: $\rho = 0,275$; № 3 и 8: $\rho = 0,249$; № 8 и 11: $\rho = 0,218$ (везде $p < 0,01$)) и № 1, 4, 13 (парные корреляции: № 1 и 4: $\rho = 0,130$; № 1 и 13: $\rho = 0,213$; № 4 и 13: $\rho = 0,235$ (везде $p < 0,01$)). Вопросы 7 и 14 демонстрировали наличие незначимых отрицательных связей с другими вопросами анкеты.

Сравнение результатов ASSA-IV ($n = 487$) с предыдущим этапом (ASSA-III, $n = 486$) показало значимые различия по уровню СПО по всей анкете (69,9 vs 66,0%, +3,9%; $U = 134549,5$, стандартизованная статистика (z) составила 3,699, $p < 0,001$), по разделу «Этиопатогенез» (84,0 vs 80,5%, +3,5%; $U = 133138$, $z = 3,449$, $p < 0,001$) и разделу «Фармакотерапия» (59,3 vs 55,1%, +4,2%; $U = 133361,5$, $z = 3,430$, $p < 0,001$).

Величина полученных результатов соответствовала слабому уровню размера эффектов по Коэну (r):

- для сравнения полных анкет: $r = 0,119$; CLES (Common Language Effect Size, вероятность превосходства) составил 0,568 (95% ДИ 0,505–0,629). Это означает, что респондент из проекта ASSA-IV с вероятностью 56,8% (95% ДИ 50,5–62,9%) наберет более высокий балл, чем участник ASSA-III;

- для разделов «Этиопатогенез»: $r = 0,11$; CLES = 0,562 (95% ДИ 0,5–0,624);

- для разделов «Фармакотерапия»: $r = 0,11$; CLES = 0,564 (95% ДИ 0,502–0,626).

При сравнении отдельных вопросов анкеты между этапами значимые различия наблюдались у 8 вопросов из 21. При этом в 7 вопросах показатели в ASSA-IV (рис. 5) были выше: №1 (+19,1%; $\chi^2 = 47,696$, $p < 0,001$), №5 (+5,2%; $\chi^2 = 5,573$, $p = 0,019$), №7 (+5,6%; $\chi^2 = 12,432$, $p < 0,001$), №9 (+5,7%; $\chi^2 = 8,802$, $p = 0,004$), №13 (+20,4%; $\chi^2 = 66,215$, $p < 0,001$), №14 (+24,2%; $\chi^2 = 71,371$, $p < 0,001$) и №18 (+4,5%; $\chi^2 = 4,085$, $p = 0,044$); а в вопросе №2 – ниже (-4,3%; $\chi^2 = 3,944$, $p = 0,048$).

Несмотря на статистически значимое повышение уровня правильных ответов по сравнению с ASSA-III, полученный эффект являлся слабым ($r = 0,11$ –0,119, CLES = 0,562–0,568), что свидетельствует о, вероятно, небольшой практической значимости выявленных межэтапных различий на данном этапе развития проекта ASSA. Следует также учитывать, что сравниваемые выборки представляли собой независимые когорты студентов с частично различающимся составом обра-

зовательных центров, а значимое улучшение при сравнении отдельных вопросов было зафиксировано лишь в 7 вопросах из 21, еще в одном наблюдалось снижение показателя. Выявленные различия могут отражать как реальные изменения в уровне подготовки студентов, так и когортные или межцентровые особенности выборок. Тем не менее, нельзя исключить, что положительная тенденция отчасти связана с совершенствованием образовательных программ и повышением доступности современных клинических рекомендаций и инициативы GINA 2023–2025 в учебном процессе. Для верификации данной гипотезы необходимо проведение проспективных исследований с единой когортой студентов.

При анализе однородности ответов студентов из разных центров наиболее сильно (>35%) СПО различались в вопросах: № 4 (разброс 41,6%) – об инструментально-лабораторных маркерах БА, № 10 (40,9%) – о первом шаге терапии в случае приступа, № 11 (47,5%) – с выбором препарата группы ДДБА из предложенного перечня, № 16 (43,1%) – об альтернативных препаратах на 2-й ступени терапии и № 17 (39,4%) – о базисной терапии на 3-й ступени (рис. 1-2). Четыре из пяти указанных вопросов относились к разделу «Фармакотерапия».

Наименьший разброс (<15%) СПО между центрами был выявлен в вопросах: № 6 (разброс 11,1%) – о степенях тяжести БА, № 7 (8,2%) – об уровнях контроля заболевания, № 9 (9,5%) – о методе самоконтроля БА, № 12 (10,5%) – о выборе препарата группы ИГКС из предложенного перечня и № 20 (6,0%) – о комбинации препаратов для базисной терапии среднетяжелой астмы (рис. 1-2).

Полученные данные имеют свои ограничения: анкета демонстрирует лишь локальный срез знаний, обусловленный фиксированной структурой опросника. Она не претендует на полноту оценки профессиональных компетенций будущих специалистов или комплексного качества образовательного процесса. Следует отметить, что принадлежность большинства анкет одному центру (60,8% из Йошкар-Олы) могла искажать общую картину и существенно влиять на полученные показатели. Однако авторами на этапе проверки репрезентативности итоговых данных в анализ были включены 98 случайно отобранных анкет из 296 анкет данного центра, что уравнило «Йошкар-Олу» по количеству анкет с «Красноярском» и снизило общий вес центра до 33,9% от 289 анкет. При этом был получен результат, схожий с результатом анализа всех анкет: СПО = 69,2% (95% ДИ 67,5–71,0%), Ме = 70,6% [59,1%; 81,0%], что дало нам методологически обоснованную возможность в итоге провести «полный» анализ 487 анкет.

Выводы

Анализ результатов анкетирования подтвердил хорошую надежность анкеты и наличие заданий различ-

ного уровня сложности, что позволяет проводить комплексную оценку осведомленности респондентов – от базовых представлений до глубоких профильных знаний в области бронхиальной астмы.

Уровень подготовки студентов старших курсов по вопросам этиопатогенеза и диагностики БА признан удовлетворительным, тогда как в сфере фармакотерапии – недостаточным, что сопровождалось выраженной межцентровой вариабельностью данных.

Выявленное при сопоставлении с этапом ASSA-III статистически значимое улучшение СПО имеет слабый размер эффекта ($r = 0,119$). Ввиду дизайна исследования (серия независимых поперечных срезов со сменой когорт и центров) данный тренд не может быть однозначно интерпретирован как прямое следствие повышения качества обучения.

Значительная вариабельность межцентровых результатов и колебания СПО по отдельным вопросам

между этапами мониторинга указывают на необходимость дальнейшей стандартизации образовательных траекторий. Требуется усиление практической направленности при изучении фармакотерапии БА, а также проведение дополнительных исследований для точечной оценки влияния конкретных образовательных интервенций.

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. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. 2020. Vol.396, №10258. P.1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9). Erratum in: Lancet. 2020. Vol.396, №10262. Article number:1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32226-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32226-1)
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Белевский А.С., Бухтияров И.В., Васильева О.С., Вишнева Е.А., Геппе Н.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Левина Ю.Г., Лещенко И.В., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Ненашева Н.М., Новик Г.А., Павлова К.С., Пампура А.Н., Селимзянова Л.Р., Стрижаков Л.А., Фомина Д.С., Хаитов М.Р., Чучалин А.Г., Шишиморов И.Н., Шпагина Л.А., Эфендиева К.Е. Современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2025. Т.22, №4. С.432–494. <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2938>
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой // Пульмонология. 2022. Т.32, №5. С.651–660. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>
4. Alshafa S.A.M., Alshehri N.A.M. Assessment of family and internal medicine physicians knowledge and practice of bronchial asthma at Riyadh city // J. Fam. Med. Prim. Care. 2020. Vol.9, №8. P.4358–4362. https://doi.org/10.4103/jfmnc.jfmnc_1233_19
5. Дерюшкин В.Г. Анализ выбора антимикробных препаратов при нетяжелой внебольничной пневмонии выпускниками медицинского вуза // Качественная клиническая практика. 2021. №2. С.31–38. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-31-38>
6. Désirée L.L., Margarita F.V., Mónica R.G., María Del Carmen C.S., Jorge Agustín L.P., José Antonio O.M., Blanca D.R., Erika Del Carmen L.E., Jade R.L., Juan Carlos V.G., Jorge S.P. An online survey detected knowledge gaps and cost-saving opportunities in asthma maintenance treatment among allergists, pulmonologists, ENTs and primary care // World Allergy Organ. J. 2019. Vol.12, №12. Article number:100084. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100084>
7. Wang V., Mueller A., Minhas R., Yan J., Guo J., Rana S. Understanding and comparing practices of managing patients with hypertensive disorders of pregnancy in urban China and the United States // Pregnancy Hypertens. 2019. Vol.17. P.253–260. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.07.007>
8. Перелеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. Знания врачей о терапии, влияющей на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2025. Т.21, №1. С.14–21. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2025-3129>
9. Ferrannini G., Biber M.E., Abdi S., Ståhlberg M., Lund L.H., Savarese G. The management of heart failure in Sweden – the physician's perspective: a survey // Front. Cardiovasc. Med. 2024. Vol.11. Article number:1385281. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1385281>
10. Бонцевич Р.А., Завиткевич Г.И., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Цыганкова О.В., Розанова Г.С., Кетова Г.Г., Мартыненко И.М., Кроткова И.Ф., Эбзеева Е.Ю., Биккинина Г.М., Шабанов Е.А., Прозорова Г.Г., Тилекеева У.М., Компаниец О.Г., Бочанова Е.Н., Лучинина Е.В., Ёрмамадов С.Ё., Хасанзод П., Максимов М.Л. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов. Итоги исследования ASCO III // Медицинский совет. 2025. №20. С.50–62. <https://doi.org/10.21518/ms2025-506>
11. Рачина С.А., Захаренков И.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Синопальников А.И., Архипенко М.В., Гордеева С.А., Лебедева М.С., Портнягина У.С., Дятлов Н.В. Практика антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых в многопрофильных стационарах России // Антибиотики и химиотерапия. 2022. Т.67, №1–2. С.16–23. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-16-23>
12. Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Голуб А.В., Золотухин К.Н., Козлов Р.С., Малкова О.Г., Молдованов А.В., Самородов А.В., Шаповалов К.Г., Шень Н.П. Проблема сепсиса и антибиотикорезистентности глазами студентов медицинских вузов: результаты многоцентрового кросс-секционного опроса // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2025.

T.27, №4. С.442–449. <https://doi.org/10.36488/cmac.2025.4.442-449>

13. Бонцевич Р.А. Образовательная фармакоэпидемиология и «знания из реальной практики» // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2024. Т.4, №4. С.44–52. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-062>

14. Che Y., Duffield S., Gomes M. The use of real-world data for estimating relative treatment effects in nice health technology assessment submissions: a review // *PharmacoEconomics*. 2025. Vol.43, №2. P.123–131. <https://doi.org/10.1007/s40273-024-01449-w>

15. Wang P., Chow S.C. The use of real-world data for clinical investigation of effectiveness in drug development // *J. Biopharm. Stat.* 2024. Vol.34, №6. P.818–841. <https://doi.org/10.1080/10543406.2024.2330215>

16. Бонцевич Р.А., Михно А.Л., Щуровская К.В., Гончарова Н.Ю., Феоктистова Ю.В., Попова Е.А., Лучинина Е.В., Барышева В.О., Малкина М.И., Компаниец О.Г., Батищева Г.А., Елисеева Е.В., Кетова Г.Г., Покровская Т.Г. Оценка уровня базовых знаний по бронхиальной астме у студентов старших курсов – финальные результаты исследования ASSA // *Фарматека*. 2019. Т.26, №5. С.102–109. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.102-109>

17. Бонцевич Р.А., Адонина А.В., Михно А.В., Куценко Д.И., Батищева Г.А., Дронова Ю.М., Кетова Г.Г., Барышева В.О., Лучинина Е.В., Мироненко Е.В., Биккинина Г.М., Покровская Т.Г. Бронхиальная астма: оценка знаний студентов старших курсов. Итоги исследования «ASSA-II» // *Фарматека*. 2020. Т.27, №10. С.111–118. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.10.111-118>

18. Бонцевич Р.А., Водяхина А.Я., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Биккинина Г.М., Кетова Г.Г., Барышева В.О., Тилекеева У.М., Лучинина Е.В., Соловьева Л.В. Оценка знаний студентов старших курсов по бронхиальной астме. итоги исследования «ASSA-III» // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023. Вып.90. С.29–38. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-29-38>

19. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Пульмонология*. 2022. Т.32, №3. С.393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>

20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2021-V2-WMSA.pdf> (Дата обращения 27.03.2026).

21. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-2025-Update-25_11_08-WMS.pdf (Дата обращения 27.03.2026).

22. Респираторная медицина: руководство: в 5 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ПульмоМедиа, 2024. Т.2. 734 с. ISBN: 978-5-6048754-6-9. <https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2>

23. Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Айсанов З.Р., Синопальников А.И., Фомина Д.С., Ненашева Н.М., Лещенко И.В., Зайкова-Хелимская И.В., Визель А.А., Демко И.В., Шапорова Н.Л., Шульженко Л.В., Шабанов Е.А. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов // *Терапевтический архив*. 2022. Т.94, №4. С.524–529. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201487>

24. 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/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>

25. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лещенкова Е.В., Знахуренко А.А. Достижение клинической ремиссии тяжелой бронхиальной астмы при использовании различных вариантов лечения // *Пульмонология*. 2025. Т.35, №4. С.467–475. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-467-475>

26. Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Чубарова С.В., Мальцева А.Н. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы // *Пульмонология*. 2018. Т.28, №1. С.43–49. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49>

27. Krings J.G., Beasley R. The role of ICS-containing rescue therapy versus SABA alone in asthma management today // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024. Vol.12, №4. P.870–879. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.011>

28. Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012. Vol.109, №6. P.403–407. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.08.014>

29. Бонцевич Р.А., Данилова М.С., Завиткевич Г.И. Алгоритм по диагностике и лечению бронхиальной астмы // *Фарматека*. 2025. Т.32, №4. С.155–173. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2025.4.155-173>

30. Трущенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Стенер В.А., Авдеев С.Н. Роль анти-IgE-терапии в достижении ремиссии бронхиальной астмы // *Медицинский совет*. 2024. №9. С.9–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-169>

31. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ненашева Н.М. Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов. Резолюция Совета экспертов // *Пульмонология*. 2024. Т.34, №5. С.746–755. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755>

REFERENCES

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9). Erratum in: *Lancet* 2020; 396(10262):1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32226-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32226-1)

2. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V., Astaphieva N.G., Baranov A.A., Belevskiy A.S., Bukhtiyarov I.V., Vasilyeva O.S., Vishneva E.A., Geppe N.A., Demko I.V., Emel'yanov A.V., Ignatova G.L., Il'ina N.I., Knyazheskaya N.P., Kurbacheva O.M., Levina

- Yu.G., Leshchenko I.V., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Namazova-Baranova L.S., Nenasheva N.M., Novik G.A., Pavlova K.S., Pampura A.N., Selimzyanova L.R., Strizhakov L.A., Fomina D.S., Haitov M.R., Chuchalin A.G., Shishimorov I.N., Shpagina L.A., Efendieva K.E. [Asthma management current guidelines]. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology (Russia)* 2025; 22(4):432–494 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2938>
3. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2022; 32(5):651–660 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>
4. Alshafa S.A.M., Alshehri N.A.M. Assessment of family and internal medicine physicians knowledge and practice of bronchial asthma at Riyadh city. *J. Fam. Med. Prim. Care* 2020; 9(8):4358–4362. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1233_19
5. Deriushkin V.G. [Analysis of the selection of antimicrobial drugs for community-acquired pneumonia by final year medical students]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice* 2021; (2):31–38 (in Russian). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-31-38>
6. Désirée L.L., Margarita F.V., Mónica R.G., María Del Carmen C.S., Jorge Agustín L.P., José Antonio O.M., Blanca D.R., Erika Del Carmen L.E., Jade R.L., Juan Carlos V.G., Jorge S.P. An online survey detected knowledge gaps and cost-saving opportunities in asthma maintenance treatment among allergists, pulmonologists, ENTs and primary care. *World Allergy Organ. J.* 2019; 12(12):100084. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100084>
7. Wang V., Mueller A., Minhas R., Yan J., Guo J., Rana S. Understanding and comparing practices of managing patients with hypertensive disorders of pregnancy in urban China and the United States. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 17:253–260. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.07.007>
8. Perepech N.B., Mikhailova I.E., Tregubov A.V. [Physicians' knowledge of therapy that affecting the prognosis of patients with chronic heart failure]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2025; 21(1):14–21 (in Russian) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2025-3129>
9. Ferrannini G., Biber M.E., Abdi S., Ståhlberg M., Lund L.H., Savarese G. The management of heart failure in Sweden-the physician's perspective: a survey. *Front. Cardiovasc. Med.* 2024; 11:1385281. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1385281>
10. Bontsevich R.A., Zavitkevich G.I., Batishcheva G.A., Nevzorova V.A., Tsygankova O.V., Rozanova G.S., Ketova G.G., Martynenko I.M., Krotkova I.F., Ebzeeva E.Y., Bikkinina G.M., Shabanov E.A., Prozorova G.G., Tilekeeva U.M., Kompaniets O.G., Bochanova E.N., Luchinina E.V., Yormamadov S.Y., Hasanzoda P., Maximov M.L. [Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: Assessment of knowledge of doctors and senior students. Results of the ASCO III study]. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2025; 20:50–62 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2025-506>
11. Rachina S.A., Zakharenkov I.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Sinopalnikov A.I., Archipenko M.V., Gordeeva S.A., Lebedeva M.S., Portnyagina U.S., Dyatlov N.V. [The practice of antibiotic therapy of severe community-acquired pneumonia in adults in russian multidisciplinary hospitals]. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2022; 67(1-2):16–23 (in Russian). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-16-23>
12. Zubareva N.A., Parshakov A.A., Golub A.V., Zolotukhin K.N., Kozlov R.S., Malkova O.G., Moldovanov A.V., Samorodov A.V., Shapovalov K.G., Shen N.P. [Medical students' perspectives on sepsis and antimicrobial resistance: findings from a multicenter cross-sectional survey]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2025; 27(4):442–449 (in Russian). <https://doi.org/10.36488/cmhc.2025.4.442-449>
13. Bontsevich R.A. [Educational pharmacoepidemiology and "Real-World Knowledge"]. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannyye i dokazatel'stva = Real-World Data & Evidence* 2024; 4(4):44–52 (in Russian) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-062>
14. Che Y., Duffield S., Gomes M. The use of real-world data for estimating relative treatment effects in nice health technology assessment submissions: a review. *PharmacoEconomics* 2025; 43(2):123–131. <https://doi.org/10.1007/s40273-024-01449-w>
15. Wang P., Chow S.C. The use of real-world data for clinical investigation of effectiveness in drug development. *J. Biopharm. Stat.* 2024; 34(6):818–841. <https://doi.org/10.1080/10543406.2024.2330215>
16. Bontsevich R.A., Mikhno A.V., Shchurovskaya K.V., Goncharova N.Yu., Feoktistov Yu.V., Popova E.A., Luchinina E.V., Barysheva V.O., Malkina M.I., Kompaniets O.G., Batishcheva G.A., Eliseeva E.V., Ketova G.G., Pokrovskaya T.G. [Assessment of the basic knowledge about the bronchial asthma among senior students – the final results of the ASSA study]. *Farmateka = Farmateka* 2019; 26(5):102–109 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.102-109>
17. Bontsevich R.A., Adonina A.V., Mikhno A.V., Kutsenko D.I., Batishcheva G.A., Dronova Yu.M., Ketova G.G., Barysheva V.O., Luchinina E.V., Mironenko E.V., Bikkinina G.M., Pokrovskaya T.G. [Bronchial asthma: assessment of knowledge of senior students. Final results of the ASSA-II study]. *Farmateka = Farmateka* 2020; 27(10):111–118 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.10.111-118>
18. Bontsevich R.A., Vodyakhina A.Y., Batishcheva G.A., Goncharova N.Y., Nevzorova V.A., Martynenko I.M., Bikkinina G.M., Ketova G.G., Barysheva V.O., Tilekeeva U.M., Luchinina E.V., Solovyova L.V. [Assessment of knowledge of senior students on bronchial asthma. Results of the ASSA-III study]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhan'ya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:29–38 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-29-38>
19. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.I., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Astafieva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2022; 32(3):393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2021-V2-WMSA.pdf> [accessed 03/27/2026].
21. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-2025-Update-25_11_08-WMS.pdf [accessed 03/27/2026].

22. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: a guide (Vol. 2)]. Moscow: PulmoMedia; 2024 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2>
23. Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Aisanov Z.R., Sinopalnikov A.I., Fomina D.S., Nenasheva N.M., Leshchenko I.V., Zaikova-Khelimskaia I.V., Vigel A.A., Demko I.V., Shaporova N.L., Shulzhenko L.V., Shabanov E.A. [Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board]. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive* 2022; 94(4):524–529 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201487>
24. 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 J.M., Prihodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>
25. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A. [Achieving clinical remission by using different treatment options in patients with severe asthma]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2025; 35(4):467–475 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-4-467-475>
26. Sobko E.A., Demko I.V., Ishchenko O.P., Solov'eva I.A., Kraposhina A.Yu., Chubarova S.V., Mal'tseva A.N. [Clinical and functional predictors of uncontrolled asthma]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2018; 28(1):43–49 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49>
27. Krings J.G., Beasley R. The role of ICS-containing rescue therapy versus SABA alone in asthma management today. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12(4):870–879. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.011>
28. Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(6):403–407. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.08.014>
29. Bontsevich R.A., Danilova M.S., Zavitkevich G.I. [Algorithm for the diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Farmateka = Farmateka* 2025; 32(4):155–173 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2025.4.155-173>
30. Trushenko N.V., Lavginova B.B., Stener V.A., Avdeev S.N. [The role of anti-IgE therapy in achieving remission of bronchial asthma]. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2024; 9:9–16 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2024-169>
31. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Nenasheva N.M. [Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β_2 -agonists. Resolution of the Expert Council]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2024; 34(5):746–755 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755>

Информация об авторах:

Роман Александрович Бонцевич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет»; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент БиомедФармТехнологического факультета, Пушкинский филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>; e-mail: dr.bontsevich@gmail.com

Георгий Ильич Завиткевич, студент, стажер-исследователь Медицинского научно-образовательного центра, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5439-5342>; e-mail: mr.zavitkevich@mail.ru

Ольга Федоровна Веселова, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6126-665X>; e-mail: veselovaof@mail.ru

Author information:

Roman A. Bontsevich, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Federal state budgetary educational institution of higher education "Mari State University"; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod National Research University"; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the Federal State Budgetary Autonomous Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Associate Professor of the BioMedPharmTechnological Faculty, Pushchino Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian Biotechnological University" (ROSBIOTECH); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>; e-mail: dr.bontsevich@gmail.com

Georgy I. Zavitkevich, Student, Research intern of the Medical Scientific and Educational Center, Federal state budgetary educational institution of higher education "Mari State University"; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5439-5342>; e-mail: mr.zavitkevich@mail.ru

Olga F. Veselova, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6126-665X>; e-mail: veselovaof@mail.ru

Ирина Владимировна Гацких, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом последилового образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7631-8056>, e-mail: gackihiv@gmail.com

Irina V. Gatskikh, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7631-8056>; e-mail: gackihiv@gmail.com

Вера Афанасьевна Невзорова, д-р мед. наук, профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Vera A. Nevzorova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0117-0349>; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Ирина Михайловна Мартыненко, канд. мед. наук, доцент Института терапии и инструментальной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5181-0279>; e-mail: irina.martynenko11@mail.ru

Irina M. Martynenko, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5181-0279>; e-mail: irina.martynenko11@mail.ru

Гузель Минирансовна Биккинина, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0116-5128>; e-mail: bikkinina.ru@mail.ru

Guzel M. Bikkinina, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0116-5128>; e-mail: bikkinina.ru@mail.ru

Юлия Владимировна Степенко, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7414-7326>; e-mail: stepenko@bsuedu.ru

Yulia V. Stepenko, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod National Research University"; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7414-7326>; e-mail: aspirj16@gmail.com

Поступила 04.06.2026
Принята к печати 27.07.2026

Received June 04, 2026
Accepted July 27, 2026

УДК 616.248:616.24-002:616-073.756.3]:«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-22-33

ФУНКЦИОНАЛЬНО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-АССОЦИИРОВАННУЮ ПНЕВМОНИЮ

Е.А.Игнатьева, А.В.Ильин, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить показатели компьютерной томографии (КТ) у пациентов с бронхиальной астмой (БА), перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. **Материалы и методы.** У больных БА с легким персистирующим течением болезни ($n = 68$, группа 1) и БА средней степени тяжести ($n = 58$, группа 2) анализировали параметры спирометрии, бодиплетизмографии, а также КТ легких в инспираторную и экспираторную фазы дыхания. **Результаты.** При анализе данных спирометрии в 1 и 2 группах объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) составлял $90,7 \pm 1,5\%$ и $72,4 \pm 2,0\%$ долж., соответственно ($p = 0,0001$); средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной жизненной емкости легких ($СОС_{25-75}$) – $65,3 \pm 2,6\%$ и $40,3 \pm 1,8\%$ долж., соответственно ($p = 0,0001$). При КТ-исследовании были зарегистрированы достоверные различия значений экспираторной воздухонаполненности обоих легких ($ЭВ2$) – 69 (25; 381) и 637 (219; 1157) мл, соответственно ($p < 0,001$). Разность внутренних диаметров бронха V_1 на вдохе и выдохе ($ВДБ_1$ – $ВДБ_{1В}$) составила $0,31 \pm 0,08$ и $0,56 \pm 0,09$ мм ($p = 0,043$); разность $ВДБ_{10}$ – $ВДБ_{10В}$ – $0,87 \pm 0,11$ и $0,37 \pm 0,08$ мм, соответственно ($p = 0,001$). Проведенный корреляционный анализ в обеих группах показал тесную связь экспираторной воздухонаполненности обоих легких ($ЭВ2$) с $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ($r = -0,41$; $p = 0,006$ и $r = -0,38$; $p = 0,023$) и возрастом пациентов ($r = 0,46$; $p = 0,002$ и $r = 0,39$; $p = 0,018$) соответственно. У больных 2 группы внутренний диаметр бронха V_1 при выдохе напрямую коррелировал с бронхиальным сопротивлением Raw_{ex} ($R_s = 0,53$; $p = 0,005$), также прослеживалась связь плотности стенки бронха ($ПСБ_{10}$) с $СОС_{25-75}$ ($r = -0,44$; $p = 0,0003$) и реакцией дыхательных путей на бронхолитик $\Delta ОФВ_{10}$ ($R_s = 0,43$; $p = 0,002$). **Заключение.** У пациентов с БА, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, выявлены функциональные и морфологические изменения дыхательной системы, степень выраженности которых возрастает при среднетяжелом течении заболевания и сопровождается ухудшением показателей вентиляционной функции легких и изменениями бронхиального дерева. Необходим комплексный функционально-лучевой мониторинг данной категории пациентов для своевременного выявления и коррекции постпневмонических нарушений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пневмония, COVID-19, мультиспиральная компьютерная томография, денситоволюметрия, морфометрия бронхов, функция внешнего дыхания.

FUNCTIONAL AND RADIOLOGICAL EXAMINATION OF THE LUNGS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WHO HAVE RECOVERED FROM COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA

E.A.Ignat'eva, A.V.Ilyin, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Aim. To study computed tomography (CT) parameters in patients with bronchial asthma (BA) who have

Контактная информация

Елена Александровна Игнатьева, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: elena_ignateva_83@list.ru

Correspondence should be addressed to

Elena A. Ignat'eva, PhD (Med.), Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: elena_ignateva_83@list.ru

Для цитирования:

Игнатьева Е.А., Ильин А.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Функционально-рентгенологическое исследование легких у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.22–33. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-22-33

For citation:

Ignat'eva E.A., Ilyin A.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Functional and radiological examination of the lungs in patients with bronchial asthma who have recovered from COVID-19-associated pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):22–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-22-33

recovered from COVID-19-associated pneumonia. **Materials and methods.** In patients with mild persistent BA ($n = 68$, group 1) and moderate BA ($n = 58$, group 2), spirometry and body plethysmography parameters, as well as lung CT data in inspiratory and expiratory phases of breathing, were analyzed. **Results.** Spirometry analysis in groups 1 and 2 showed that the forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) was 90.7 ± 1.5 and $72.4 \pm 2.0\%$ of predicted, respectively ($p = 0.0001$); the mean forced expiratory flow at 25–75% of forced vital capacity (FEF_{25-75}) was 65.3 ± 2.6 and $40.3 \pm 1.8\%$ of predicted, respectively ($p = 0.0001$). CT examination revealed significant differences in postexpiratory air content of both lungs (EAC2) – 69 (25; 381) and 637 (219; 1157) ml, respectively ($p < 0.001$). The difference in internal diameters of the B1 bronchus between inspiration and expiration ($IDB_{I1} - IDB_{Iexp1}$) was 0.31 ± 0.08 and 0.56 ± 0.09 mm ($p = 0.043$); the difference in $IDB_{I10} - IDB_{Iexp10}$ was 0.87 ± 0.11 and 0.37 ± 0.08 mm, respectively ($p = 0.001$). Correlation analysis in both groups demonstrated a strong association of postexpiratory air content of both lungs (EAC2) with FEV_1/FVC ratio ($r = -0.41$; $p = 0.006$ and $r = -0.38$; $p = 0.023$) and patient age ($r = 0.46$; $p = 0.002$ and $r = 0.39$; $p = 0.018$), respectively. In group 2 patients, the internal diameter of the B1 bronchus during expiration directly correlated with expiratory airway resistance $R_{aw\ ex}$ ($R_s = 0.53$; $p = 0.005$); furthermore, an association was observed between bronchial wall density (BWD_{I10}) and FEF_{25-75} ($r = -0.44$; $p = 0.0003$) and the airway response to a bronchodilator ΔFEV_{1bd} ($R_s = 0.43$; $p = 0.002$). **Conclusion.** In patients with BA who have recovered from COVID-19-associated pneumonia, functional and morphological changes of the respiratory system were identified, the severity of which increases in cases of moderate disease course and is accompanied by worsening lung function and alterations in the bronchial tree. Comprehensive functional and radiological monitoring of this patient category is necessary for timely detection and correction of post-pneumonic disorders.

Key words: bronchial asthma, pneumonia, COVID-19, multispiral computed tomography, densitovolumetry, bronchial morphometry, pulmonary function test.

Бронхиальная астма (БА) характеризуется персистирующим воспалительным процессом различной тяжести и структурными изменениями в дыхательных путях [1]. К наиболее выраженным отклонениям относятся десквамация эпителия, метаплазия бокаловидных клеток, утолщение субэпителиального слоя, гипертрофия гладких мышц дыхательных путей, увеличение объема бронхиальных желез, ангиогенез, а также изменения в компонентах внеклеточного матрикса, затрагивающие как крупные, так и мелкие бронхиальные структуры. SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, специфически инфицирует эпителиальные клетки верхних и нижних дыхательных путей, что может привести к обострению симптомов астмы [2, 3].

Существует ряд исследований, которые указывают на более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с БА по сравнению с общей популяцией [4, 5]. Однако данные о том, как именно COVID-19 влияет на структурные и функциональные изменения в дыхательных путях при БА, остаются ограниченными. В настоящее время четко не установлены возможности высокоразрешающей компьютерной томографии (КТ) грудной клетки в контексте исследования функционального состояния дыхательных путей у пациентов с БА, переболевших COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Цель настоящего исследования – на основании данных, полученных с помощью КТ легких в инспираторную и экспираторную фазы дыхания, оценить денситометрические показатели легочной ткани и изменения, происходящие в бронхах, у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию.

Материалы и методы исследования

В одноцентровое наблюдательное клиническое исследование были включены 126 пациентов (57 мужчин

и 69 женщин) с диагнозом БА, спустя 6–12 месяцев после перенесенной пневмонии в период с 2020 по 2023 гг. включительно.

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №152-ПТ от 09.09.2025) и проведено с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта). Функциональные исследования проводились в соответствии с Федеральными стандартами РФ, а также совместными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) [6]. КТ органов грудной клетки проводилась в соответствии с методическими рекомендациями по выполнению протоколов исследований на компьютерном томографе [7].

Критериями включения больных в исследование были возраст 18 лет и старше; верифицированный диагноз БА по кодам МКБ10 J45.1, J45.8, J45.9, персистирующая форма легкой и средней степени тяжести; перенесенная пневмония в период с 2020 по 2023 гг. включительно; способность технически правильно выполнять предусмотренные инструментальные исследования. Критерии не включения: больные БА по коду МКБ10 J45.0; тяжелая форма БА; наличие коморбидной патологии (в том числе пневмония, перенесенная до 2020 г.) и лекарственной терапии, способной привести к искажению результатов исследования собранного материала; беременные женщины; лица с выраженным двигательным беспокойством при проведении КТ легких. Степень тяжести БА определяли согласно критериям глобальной стратегии GINA [1].

Перенесенную пациентом вирусную инфекцию COVID-19 устанавливали на основании выписки из документов, где подтверждалась верификация РНК SARS-CoV-2 в биоматериале мазков из ротоглотки

и/или носоглотки методами амплификации нуклеиновых кислот либо антигена SARS-CoV-2 при иммунохроматографическом анализе. Диагноз COVID-19 формировался в соответствии с действующей на тот момент версией временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19)».

Из 126 пациентов БА, переболевших пневмонией и включенных в исследование, у 80 больных в биоматериале мазков была верифицирована РНК SARS-CoV-2 на момент заболевания, у 46 больных диагноз вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, разной степени тяжести не был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и опирался на результаты КТ. Клиническое состояние каждого пациента за последние 4 недели оценивали, используя вопросники АСТ (Asthma Control Test) и АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire).

Функцию легких анализировали методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария). Определяли: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), максимальную объемную скорость выдоха на уровне 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₅₀, МОС₇₅), среднюю объемную скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), рассчитывали обратимость изменений проходимости дыхательных путей ($\Delta\text{ОФВ}_{16\text{л}}$, %) после аэрозольной ингаляции сальбутамола (400 мкг) [8].

При бодиплетизмографии на аппарате Power Cube BODY+ (Ganshorn, Германия) оценивали бронхиальное сопротивление при выдохе (Raw ex), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха (IC), резервный объем выдоха (ERV); резервный объем вдоха (IRV), отношение времени вдоха ко времени выдоха ($t_{\text{in}}/t_{\text{ex}}$) [9].

Лабораторными методами определяли уровень основных биохимических маркеров, связанных с интенсивностью общего воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и маркера аллергических реакций немедленного типа – иммуноглобулина (Ig) E.

С помощью пульсоксиметров определяли сатурацию артериальной крови кислородом (SaO₂).

Компьютерную томографию органов грудной клетки проводили на сканере Aquilion Lightning 160 (Canon, Япония). С целью определения поражения бронхов нами был разработан собственный алгоритм оценки КТ-параметров крупных бронхов [10]. КТ-исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с задержкой дыхания на вдохе. Область изучения: от верхушек легких до вершин косто-диафрагмальных синусов. Последующие измерения выполнялись с использованием серии сканов с легочным фильтром. Толщина среза – 1 мм, шаг реконструкции – 1 мм. Для расширения диагностических

возможностей дополнительно проводилось КТ-сканирование при полном выдохе. Морфометрические показатели бронхов оценивали с помощью модуля Airway Inspector программного комплекса SlicerCIP1-0 (версия 5.6.2) (США) [11]. Для анализа были выбраны сегментарные бронхи V₁ и V₁₀ правого легкого, как имеющие наиболее вертикальный ход на коронарных реконструкциях и, как следствие, правильный срез на аксиальных сканах, наиболее подходящих для измерения. Вычисляли следующие показатели: толщину стенки бронха V₁ правого легкого на вдохе и на выдохе (ТСБ₁, ТСБ_{1В}, мм), толщину стенки бронха V₁₀ правого легкого на вдохе и на выдохе (ТСБ₁₀, ТСБ_{10В}, мм), внутренний диаметр бронха V₁ правого легкого на вдохе и на выдохе (ВДБ₁, ВДБ_{1В}, мм), внутренний диаметр бронха V₁₀ правого легкого на вдохе и на выдохе (ВДБ₁₀, ВДБ_{10В}, мм), плотность стенки бронха V₁ правого легкого на вдохе и на выдохе (ПСБ₁, ПСБ_{1В}, HU), плотность стенки бронха V₁₀ правого легкого на вдохе и на выдохе (ПСБ₁₀, ПСБ_{10В}, HU).

Анализ денситометрических показателей легочной ткани проводился с помощью программного комплекса Lung Density автоматизированной рабочей станции Vitrea (США) с выделением диапазонов измерения [12]: верхний диапазон плотности (воздухонаполненность) от -850 HU и ниже, соответствующий воздуху, главным образом отображает состояние мелких дыхательных путей; средний диапазон плотности от -650 HU до -850 HU, соответствующий плотности неизменной легочной паренхимы; нижний диапазон плотности от -650 до 0 HU, соответствующий плотности измененной, слабоаэрируемой легочной ткани. Оценивали основные параметры: инспираторную (ИБ2) и экспираторную (ЭВ2) воздухонаполненность обоих легких; показатель объема обоих легких в среднем диапазоне плотности в инспираторную фазу дыхания (ИС2); показатель объема обоих легких в нижнем диапазоне плотности в инспираторную фазу (ИН2).

Статистический анализ полученного материала проводили в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., 2011) и с использованием оригинальной программы «Автоматизированная система диспансеризации» [13] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, для независимых выборок использовался U критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, при сравнении двух зависимых выборок использовали парный критерий Вилкоксона. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К. Пирсона) для четырехпольной таблицы. Описательная статистика количественных признаков пред-

ставлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей (Me ($Q1$; $Q3$)). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону (r), непараметрический R_s критерий Спирмена. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе больные были разделены на две группы по степени тяжести БА: в 1 группу ($n = 68$) включены лица с легким персистирующим течением болезни, во 2 группу ($n = 58$) вошли пациенты со средней степенью тяжести. Больные 1 и 2 групп имели различия по возрасту, но существенно не отличались по полу, основным физиологическим параметрам и факту табакокурения (табл. 1). Доля больных, вакцинированных от вируса SARS-CoV-2, была существенно ниже среди пациентов со среднетяжелым персистирующим течением болезни. Клинические симптомы болезни присутствовали у всех пациентов с большим количеством респираторных жалоб у больных 2 группы, что подтверждали данные проведенного тестирования по вопросам ACQ-5 и АСТ. Спустя несколько месяцев после перенесенной пневмонии, пациенты 2 группы имели более высокие значения СРБ и IgE (табл. 1).

Данные спирометрического и бодиплетизмографического исследований свидетельствовали о генерализованной форме обструкции дыхательных путей у больных 2 группы по отношению к пациентам 1 группы: $ОФВ_1$ $72,4 \pm 2,0$ и $90,7 \pm 1,5\%$, ($p = 0,0001$); $СОС_{25-75}$ $40,3 \pm 1,8$ и $65,3 \pm 2,6\%$ ($p = 0,0001$); $ОФВ_1/ЖЕЛ$ $65,9 \pm 1,0$ и $75,6 \pm 0,9\%$ ($p = 0,0001$); Raw ex $138(86;236)$ и $70(52;113)\%$ ($p = 0,0001$), соответственно. Отмечался более существенный прирост $ОФВ_1$ после ингаляции салбутамола у пациентов 2 группы ($\Delta ОФВ_{1\text{бн}}$ $12(6;21)\%$) по сравнению с 1 группой ($7(3;12)\%$, $p = 0,0001$). Обращает на себя внимание более значимое снижение таких параметров, как ОЕЛ и ЖЕЛ у лиц со среднетяжелым течением БА (рис. 1) по сравнению с первой группой. Кроме этого, в данной группе были ниже показатели ERV ($0,85 \pm 0,05$ и $1,08 \pm 0,06$ л, $p = 0,005$), IRV ($1,57 \pm 0,08$ и $2,0 \pm 0,08$ л, $p = 0,0003$), IC ($2,15(1,81;2,62)$ и $2,56(2,19;2,91)$ л, $p = 0,004$). Также определялось снижение отношения времени вдоха ко времени выдоха (t_{in}/t_{ex}) $83,9 \pm 2,2$ и $97,4 \pm 2,8\%$, соответственно ($p = 0,003$). В соответствии с полученными данными предполагаем, что объем поражения легочной ткани во время пневмонии COVID-19 у больных 2 группы был намного выше, затрагивая большее число легочных сегментов, о чем также свидетельствовали результаты КТ-исследований, регистрировавших постпневмонические изменения обоих легких.

Таблица 1

Основные клинические параметры больных бронхиальной астмой

Параметр	Группа 1 ($n = 68$)	Группа 2 ($n = 58$)	Значимость (p)
Возраст, годы	$43,1 \pm 1,5$	$56,4 \pm 1,5$	$p = 0,0001$
ИМТ, $кг/м^2$	$27,7 \pm 0,6$	$28,5 \pm 0,6$	$p = 0,35$
Пол (муж/жен), %	38/62	45/55	$\chi^2 = 0,32$; $p > 0,05$
Доля курящих пациентов, %	22	40	$\chi^2 = 2,20$; $p > 0,05$
ACQ-5, баллы	0,4 (0,01; 1,0)	2,1 (1,2; 2,8)	$p = 0,018$
АСТ, баллы	20 (16; 22)	14 (12; 21)	$p = 0,007$
$СаО_2$, %	97 (97; 98)	96 (94; 98)	$p = 0,0002$
СРБ, $мг/л$	3,0 (0,3; 6,2)	6,8(5,2; 9,2)	$p = 0,014$
общий IgE, $МЕ/мл$	68,4 (24,4; 128,2)	105,4 (39,2; 349,5)	$p = 0,005$
Доля больных, вакцинированных от вируса SARS-CoV-2, %	47	19	$\chi^2 = 10,296$; $p < 0,01$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; пол, доля курящих пациентов, доля больных, вакцинированных от вируса SARS-CoV-2) представлены в % от общего числа больных в группе.

По результатам постпроцессинга данных КТ было выявлено более значимое увеличение экспираторной воздухонаполненности легких (ЭВ2) в группе со среднетяжелым течением БА (табл. 2), относительно пациентов с легкой степенью БА. Проведенный корреляционный анализ в 1 и 2 группах больных показал обратную тесную связь ЭВ2 с $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ($r = -$

$0,41$; $p = 0,006$ и $r = -0,38$; $p = 0,023$), а также прямую – с возрастом пациентов ($r = 0,46$; $p = 0,002$ и $r = 0,39$; $p = 0,018$, соответственно). Не было выявлено связи ЭВ2 с легочными объемами, измеренными при бодиплетизмографии. В тоже время мы обратили внимание на тесную связь между индикатором воспаления в крови (СРБ) и ИВ2 ($R_s = -0,68$; $p = 0,006$) у больных 2 группы.

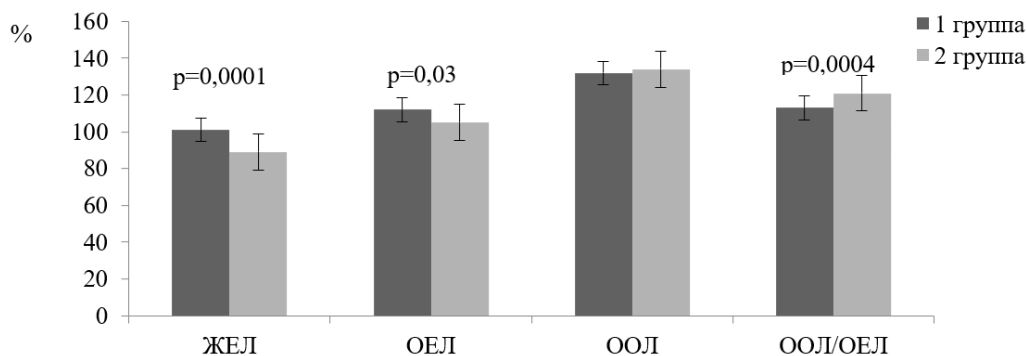


Рис. 1. Основные легочные объемы и емкости, измеренные при бодиплетизмографии у больных бронхиальной астмой. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, ООЛ/ОЕЛ – их отношение. В группе со среднетяжелым течением отмечалось более значимое снижение ОЕЛ и ЖЕЛ, чем у пациентов с легкой персистирующей формой заболевания.

При оценке внутреннего диаметра сегментарных бронхов на вдохе и выдохе обращает на себя внимание более существенное коллабирование бронха V_1 по сравнению с V_{10} у больных 2 группы (порядка 29% против 17%, соответственно) в противоположность больным 1 группы, у которых спадение бронхов во время выдоха составляло для V_1 – 18%, а для V_{10} – 29%. Внутренний диаметр бронха V_1 при выдохе напрямую коррелировал с R_{aw} ($R_s = 0,53$; $p = 0,005$) у больных со среднетяжелой БА. Мы не нашли в этой группе связи между бронхиальным сопротивлением и $ВДБ_{10B}$, но по отношению к 1 группе были получены меньшие средние значения внутреннего диаметра V_{10} , кроме того, регистрировалось увеличение параметра $ПСБ_{10}$ (табл. 2).

Ранее было показано, что у больных, перенесших COVID-19, в патологический процесс могут быть вовлечены мелкие дыхательные пути [14]. Морфологические исследования умерших от данной патологии демонстрировали различные фазы диффузного альвеолярного повреждения: наблюдался внутриальвеолярный отек, а также выявлялись гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол; десквамация бронхиального и бронхиолярного эпителия; внутрибронхиолярное скопление эритроцитов; скопления лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, единичные нейтрофилы с различной выраженностью клеточной реакции в просветах альвеол [15].

Значения ИС2 в обеих группах превышали верхнюю границу нормы, не имея значимых межгрупповых различий. Эти данные подтверждали наличие невыраженного постпневмонического увеличения плотности легочной паренхимы у пациентов обеих групп (табл. 2).

Следует указать, что у 31% больных с легким и 43% со среднетяжелым течением БА, переболевших пневмонией, вирус SARS-CoV-2 на момент заболевания не был верифицирован в биоматериале мазков из носа и ротоглотки ($\chi^2 = 1,52$; $p > 0,05$). С целью выявления возможных различий пациенты каждой из групп были разделены на подгруппы: в подгруппу 1а ($n = 47$) включались лица с легким течением БА, переболевшие COVID-19-ассоциированной пневмонией, подтвер-

жденной КТ-исследованием с верифицированной РНК SARS-CoV-2 в биоматериале мазков; в подгруппу 1б ($n = 21$) – пациенты с легким течением БА, переболевшие пневмонией, подтвержденной только данными КТ; в подгруппу 2а ($n = 33$) – со среднетяжелым течением БА, переболевшие COVID-19-ассоциированной пневмонией, подтвержденной КТ-исследованием и методом ПЦР, в подгруппу 2б ($n = 25$) – со среднетяжелым течением БА, переболевшие пневмонией, подтвержденной только данными КТ. Клиническая характеристика подгрупп представлена в таблице 3.

Пациенты подгрупп 2а и 2б были старше по возрасту ($p < 0,001$), но не имели различий по остальным физиологическим параметрам, числу курящих лиц и индексу курильщика в сравнении с подгруппами 1а и 1б. Обращает на себя внимание, что больные подгруппы 2а имели более низкие значения SpO_2 , а также существенно более высокие, чем в подгруппе 2б, баллы ACQ5 (2,2(1,4;2,8) и 1,3(0,9;1,9) баллов, соответственно, $p = 0,049$), что свидетельствовало о низком контроле над БА.

При анализе функции внешнего дыхания у пациентов 2а подгруппы установлены более низкие значения объемных и временных параметров, таких как t_{in}/t_{ex} , ЖЕЛ, ERV, ОЕЛ (табл. 4, рис. 2). При этом они имели более высокие медианные значения бронхиального сопротивления и в большей степени реагировали на ингаляцию бронхолитика, чем все остальные. В то же время, при КТ-денситоволюметрии (табл. 5, рис. 3, 4) у пациентов 2а подгруппы были зарегистрированы значимо более высокие цифры экспираторной воздушности (ЭВ2), значения которой не коррелировали с объемами, измеренными методом бодиплетизмографии, в отличие от ИВ2, у которого была найдена прямая связь с ЖЕЛ ($R_s = 0,41$; $p = 0,030$) и ERV ($R_s = 0,46$; $p = 0,014$). Такую же связь между ИВ2 с фактическими значениями ЖЕЛ ($R_s = 0,43$; $p = 0,0006$) и ERV ($R_s = 0,36$; $p = 0,023$) мы наблюдали и в подгруппе 1а, у этих же пациентов прослеживалась тесная корреляция ИС2 с ИВ2 ($R_s = -0,56$; $p = 0,001$) и ЭВ2 ($R_s = -0,61$; $p = 0,002$).

Таблица 2

Параметры КТ-денситоволюметрии и морфометрии бронхов

Параметр	Группа 1 (n = 68)	Группа 2 (n = 58)	Значимость (p)
ИВ ₂ , мл	3914 (3055; 4758)	3852 (3288; 4917)	0,26
ЭВ ₂ , мл	69 (25; 381)	637 (219; 1157)	<0,001
ИС ₂ , мл	965 (798; 1223)	1053 (875; 1203)	0,33
ИН ₂ , мл	273 (246; 324)	300 (254; 353)	0,16
ВДБ ₁ , мм	1,52 (1,30; 2,00)	1,90 (1,32; 2,23)	0,012
ВДБ _{1В} , мм	1,25 (1,05; 1,60)**	1,35 (1,17; 1,52)***	0,35
Разность ВДБ ₁ -ВДБ _{1В} , мм	0,31 ± 0,08	0,56 ± 0,09	0,043
ВДБ ₁₀ , мм	2,30 (2,00; 2,90)	1,70 (1,50; 2,18)	<0,0001
ВДБ _{10В} , мм	1,64 (1,30; 2,80)***	1,41 (1,22; 1,60)**	0,016
Разность ВДБ ₁₀ -ВДБ _{10В} , мм	0,87 ± 0,11	0,37 ± 0,08	0,001
ТСБ ₁ , мм	1,91 (1,70; 2,02)	2,09 (1,90; 2,35)	0,004
ТСБ _{1В} , мм	2,01 (1,84; 2,20)*	2,17 (1,85; 2,55)	0,06
Разность ТСБ ₁ -ТСБ _{1В} , мм	0,13 ± 0,05	0,04 ± 0,07	>0,05
ТСБ ₁₀ , мм	2,00 (1,83; 2,02); p ₁ = 0,07	1,95 (1,82; 2,09); p ₁ = 0,002	0,59
ТСБ _{10В} , мм	2,19(2,05; 2,33)***; p ₁ = 0,063	2,16 (1,96; 2,34)***; p ₁ = 0,84	0,25
Разность ТСБ ₁₀ -ТСБ _{10В} , мм	0,27 ± 0,05	0,22 ± 0,04	>0,05
ПСБ ₁ , НУ	-463 (-544; -333)	-355 (-452; -217)	0,005
ПСБ _{1В} , НУ	-324 (-421; -217)**	-247 (-342; -166)**	0,22
ПСБ ₁₀ , НУ	-381 (-440; -257); p ₁ = 0,004	-417 (-509; -229); p ₁ = 0,31	0,034
ПСБ _{10В} , НУ	-199(-272; -118)***; p ₁ = 0,003	-175 (-277; -107)***; p ₁ = 0,008	0,62

Примечание к таблицам 2 и 5: статистическая значимость различий между показателями на вдохе и выдохе: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; p₁ – значимость различий показателей между В₁ и В₁₀ на вдохе и выдохе (парный метод).

Таблица 3

Сравнительная клиническая характеристика подгрупп пациентов, согласно тяжести течения БА и результатам ПЦР

Параметр	Подгруппа 1а	Подгруппа 1б	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б
ИМТ, кг/м ²	27,4 ± 0,8	27,9 ± 1,4	28,8 ± 0,8	28,3 ± 1,1
Пол (м/ж), %	43/57	48/52	48/52	43/57
Доля курящих пациентов, %	16	40	43	35
ИК, пачка/лет	13,1 ± 6,42	15,6 ± 3,96	19,4 ± 4,9	23,8 ± 4,4
SaO ₂ , %	97(96; 98)	97(97; 98)	96(94; 97) p _{1а} = 0,004; p _{1б} = 0,020	96(95; 98)
Доля вакцинированных от вируса SARS-CoV-2, %	47	48	18 χ ² = 5,78 p _{1а} < 0,05	24

Примечание: p_{1а} – значимость различий в сравнении с подгруппой 1а; p_{1б} – значимость различий в сравнении с подгруппой 1б.

Таблица 4

Сравнительная характеристика функции внешнего дыхания подгрупп пациентов с различной тяжестью течения БА и результатами ПЦР

Параметр	Подгруппа 1а	Подгруппа 1б	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б
ОФВ ₁ , % долж.	92,4 ± 1,6	88,6 ± 3,6	71,2 ± 4,1 $p_{1a-2a} < 0,001$	73,0 ± 3,8 $p_{1b-2b} = 0,005$
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	65,9 ± 2,8	63,5 ± 6,2	40,7 ± 2,4 $p_{1a-2a} < 0,001$	39,4 ± 2,7 $p_{1b-2b} = 0,006$
ΔОФВ _{16л} , %	7,0 (3,0; 11,0)	7,0 (3,5; 12,5)	12,0 (6,0; 21,0) $p_{1a-2a} = 0,034$	12,0 (8,0; 16,5)
ΔМОС _{50бл} , %	19,5 (6,0; 33,0)	25,0 (7,5; 34,0)	25,0 (2,0; 40,0)	15,0 (-3,0; 31,0)
t_{in}/t_{ex} , %	92 (83; 105)	91,5 (83,5; 102)	84,5 (66; 98) $p_{1a-2a} = 0,002$	87 (76; 98)
Raw ex, % долж.	72 (53; 127)	67 (51; 102)	146 (88; 238) $p_{1a-2a} = 0,0002$	102 (85; 205) $p_{1b-2b} = 0,004$
ОЕЛ, % долж.	113 (100; 128)	112 (99; 115)	101 (89; 117) $p_{1a-2a} = 0,047$	106 (102; 119)
ООЛ, % долж.	132 (109; 160)	130 (104; 146)	129 (110; 172)	144 (120; 172)
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	114 (102; 135)	110 (101; 124)	120 (110; 140)	121 (111; 138)

Примечание к таблицам 4 и 5: p_{1a-2a} – значимость различий между подгруппами 1а и 2а; p_{1b-2b} – значимость различий между подгруппами 1б и 2б.

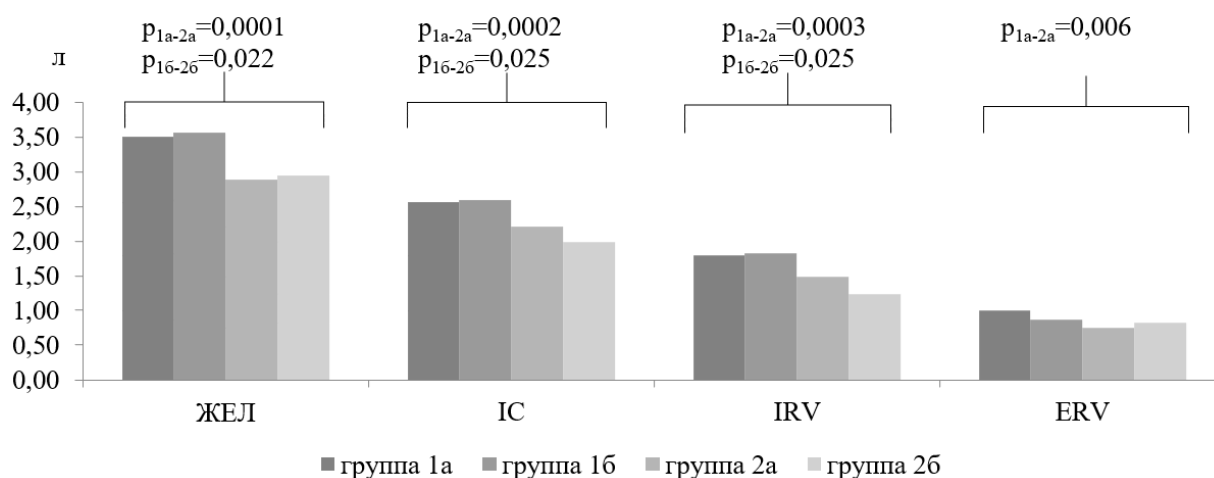


Рис. 2. Сравнительный анализ некоторых емкостных и объемных параметров легких, регистрируемых при бодиплетизмографии, в подгруппах, согласно тяжести течения бронхиальной астмы и результатам ПЦР. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, IC – емкость вдоха, IRV – резервный объем вдоха, ERV – резервный объем выдоха. При анализе функции внешнего дыхания у пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы, переболевшие COVID-19-ассоциированной пневмонией, подтвержденной КТ-исследованием и методом ПЦР установлены более низкие значения объемных параметров, таких как ЖЕЛ, ERV.

Оценивая показатели морфометрии бронхов (табл. 5, рис. 5, 6), мы зарегистрировали у больных 2а подгруппы более выраженное коллабирование бронха V_1 относительно V_{10} во время выдоха (27 и 16%, соответственно) в противоположность подгруппе 1а, где спа-

дение V_1 при выдохе составляло 17%, а V_{10} – 30%. Данные изменения были связаны с толщиной бронхов в процессе выдоха, которая у лиц 2а и 2б подгрупп была больше на уровне сегментарного бронха V_1 .

Таблица 5

Сравнительный анализ параметров КТ-денситоволюметрии, морфометрии бронхов в подгруппах пациентов с различной тяжестью течения БА и результатами ПЦР

Параметр	Группа 1а	Группа 1б	Группа 2а	Группа 2б
ИВ2, мл	3864 (3055; 4820)	3926 (2997; 4685)	4151 (3288; 4884)	3852 (3413; 5504)
ЭВ2, мл	82 (19; 444)	42 (30; 130)	610 (227; 1157) $p_{1a-2a} = 0,0006$	663 (50; 795)
ИС2, мл	965 (798; 1328)	1005 (803; 1193)	1031(875; 1181)	1080 (996; 1203)
ИН2, мл	275 (250; 325)	267 (241; 308)	306(254; 342)	261 (254; 353)
ВДБ ₁ , мм	1,50 (1,23; 2,00)	1,57 (1,43; 2,12)	1,84(1,30; 2,07)	1,93 (1,70; 2,47)
ВДБ _{1в} , мм	1,25 (1,05; 1,60)*	1,25 (1,13; 1,50)*	1,35(1,17; 1,53)***	1,44 (1,17; 1,56)**
ВДБ ₁₀ , мм	2,34 (2,07; 2,88)	2,30 (2,00; 3,00)	1,69(1,41; 2,07) $p_{1a-2a} = 0,000$	1,75 (1,64; 2,22) $p_{1б-2б} = 0,028$
ВДБ _{10в} , мм	1,62 (1,33; 2,20)***	1,66 (1,30; 2,21)**	1,41(1,23; 1,61)**	1,40 (1,21; 1,43)*
ТСБ ₁ , мм	1,91 (1,70; 2,01)	1,98 (1,74; 2,02)	2,03(1,90; 2,34) $p_{1a-2a} = 0,0002$	2,15 (1,93; 2,39) $p_{1б-2б} = 0,008$
ТСБ _{1в} , мм	2,01 (1,84; 2,20)*	2,01 (1,86; 2,20)	2,14 (1,84; 2,51)	2,20 (1,89; 2,59)
ТСБ ₁₀ , мм	2,00 (1,83; 2,03)	1,90 (1,83; 2,00)	1,95 (1,82; 2,09)	1,95 (1,84; 2,09)
ТСБ _{10в} , мм	2,07 (2,01; 2,30)**	2,30 (2,12; 2,38)***	2,17 (1,99; 2,32)***	2,01 (1,89; 2,39)*
ПСБ ₁ , НУ	-451,5 ± 32,7	-437,0 ± 43,8	-458,4 ± 22,7	-279,6 ± 44,4 $p_{2a-2б} = 0,045$
ПСБ _{1в} , НУ	-297 ± 42,7**	-300,2 ± 53,2	-302,5 ± 30,3**	-244,5 ± 36,6
ПСБ ₁₀ , НУ	-346,8 ± 29,7; $p_1 = 0,007$	-380 ± 36,0	-411,1 ± 31,6	-357,7 ± 40,4
ПСБ _{10в} , НУ	-227,3 ± 31,4*** $p_1 = 0,020$	-196,0 ± 31,2** $p_1 = 0,005$	-194,4 ± 23,1*** $p_1 = 0,008$	-207,3 ± 38,7*

Примечание к таблице 5 дополнительно: $p_{2a-2б}$ – значимость различий между подгруппами 2а и 2б.

При сравнении толщины бронха между вдохом и полным выдохом у одних и тех же пациентов (парным методом) нами не найдено различий по сегментарному бронху V_1 во всех исследуемых подгруппах, тогда как $ТСБ_{10в}$ существенно прирастал относительно $ТСБ_{10}$, разность между вдохом и выдохом в среднем по подгруппам составляла $0,23 \pm 0,06$; $0,37 \pm 0,06$; $0,24 \pm 0,6$; $0,18 \pm 0,08$ мм, соответственно. Обращает на себя внимание, что пациенты группы 2б отличались более плотной структурой стенки бронхов, которая существенно не менялась между вдохом и выдохом, в отличие от

остальных. В то же время, у больных подгруппы 2а, в сравнении с другими пациентами во время вдоха нами были получены более высокие средние значения $ПСБ_1$ и $ПСБ_{10}$, что возможно было связано с активностью и характером воспалительных процессов в дыхательных путях, протекающих на фоне постпневмонических нарушений (табл. 5), о чем свидетельствовали данные АСQ5-тестирования, а также обнаруженные корреляции между $ПСБ_{10}$ и $СОС_{25-75}$ ($r = -0,44$; $p = 0,0003$), $ПСБ_{10}$ и $\Delta OFV_{10л}$ ($R_s = 0,43$; $p = 0,002$) у больных со среднетяжелым течением БА.

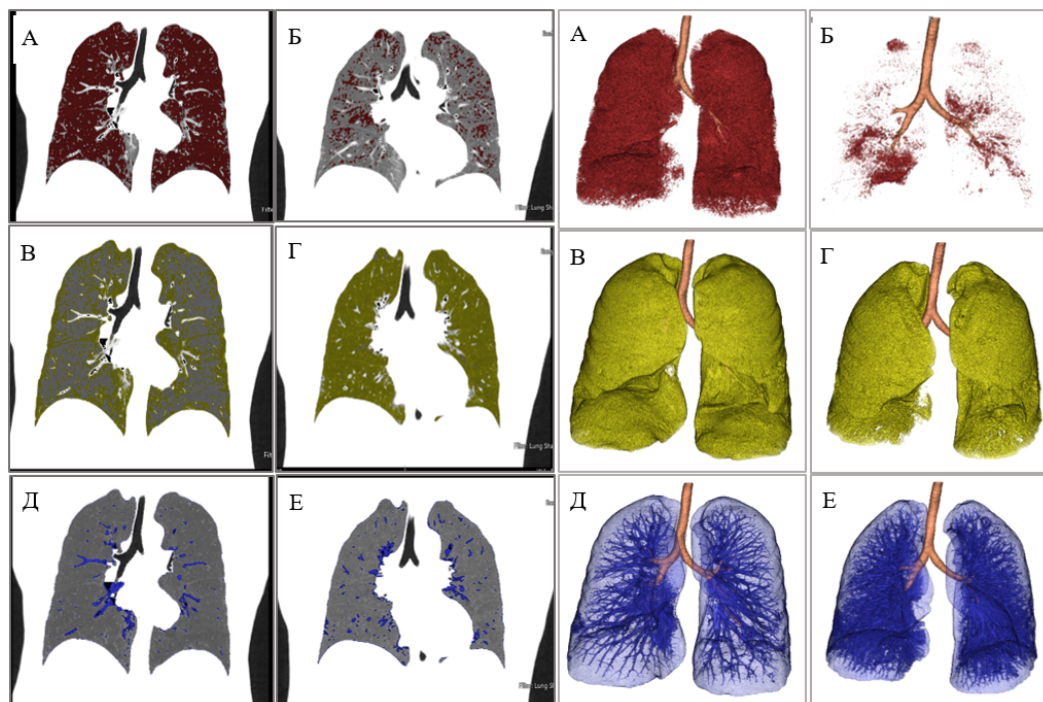


Рис. 3. Срединные коронарные и трехмерные реконструкции легких пациента с бронхиальной астмой легкой степени тяжести на вдохе (А, В, Д) и выдохе (Б, Г, Е) в различных диапазонах плотности: от -850 HU и ниже – воздушнонаполненность (А, Б), от -850 до -650 HU – средний диапазон плотности (В, Г), от -650 до 0 HU – нижний диапазон плотности (Д, Е). Здесь и на рисунке 4 окрашенные участки легких соответствуют плотности выбранного диапазона. Для визуального анализа объем в верхнем диапазоне плотности выделяется красным цветом (количественно соответствует показателю ИВ2 на вдохе и ЭВ2 на выдохе), в среднем – желтым (количественно соответствует показателю ИС2), в нижнем – синим (количественно соответствует показателю ИН2).

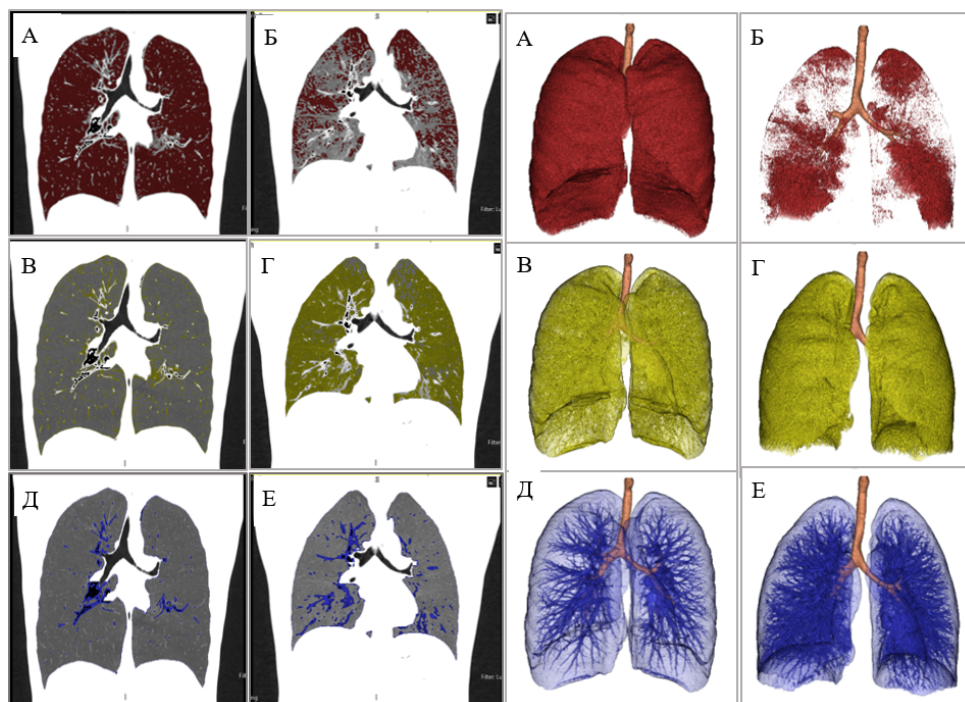


Рис. 4. Срединные коронарные и трехмерные реконструкции легких пациента БА средней степени тяжести на вдохе (А, В, Д) и выдохе (Б, Г, Е), в различных диапазонах плотности: от -850 HU и ниже – воздушнонаполненность (А, Б), от -850 до -650 HU – средний диапазон плотности (В, Г), от -650 до 0 HU – нижний диапазон плотности (Д, Е). Визуально можно отметить большой объем остаточного воздуха в легких на выдохе (Б).

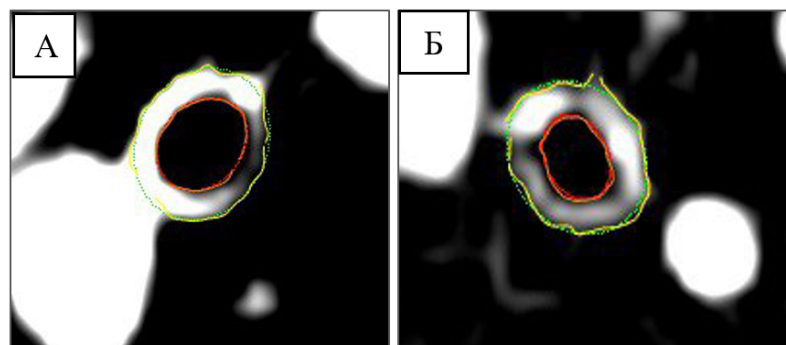


Рис. 5. Оценка морфометрических показателей V_{10} правого легкого у пациента с легким течением бронхиальной астмы. А – на вдохе, Б – на выдохе. Здесь и на рисунке 6 красным, желтым и зеленым цветом обозначены автоматические инструменты Airway Inspector программного комплекса SlicerCIP1-0 (версия 5.6.2), измеряющие морфометрические показатели бронха: внутренний диаметр, толщину и плотность стенки.

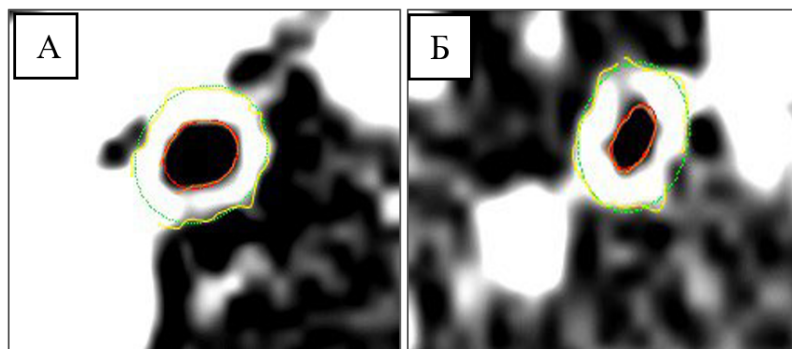


Рис. 6. Оценка морфометрических показателей V_{10} правого легкого у пациента со среднетяжелым течением бронхиальной астмы. А – на вдохе, Б – на выдохе.

Заключение

Таким образом, у пациентов с БА, перенесших пневмонию, ассоциированную с SARS-CoV-2, выраженность функциональных и морфологических изменений дыхательной системы определялась тяжестью основного заболевания, что сопровождалось увеличением экспираторной воздушности легких с формированием структурных изменений бронхиального дерева, затрагивающих сегментарные бронхи с большей выраженностью в нижних отделах легких, неравномерностью их коллабироваия. Прослеживалась тесная связь между морфометрическими показателями бронхов, параметрами вентиляционной функции легких, сохраняющимся воспалением в крови и клинической картиной заболевания с потерей контроля. Перенесенная COVID-19-пневмония способствовала вовлечению мелких дыхательных путей в патологический процесс и ассоциировалась с сохранением постпневмонических изменений легочной ткани,

независимо от степени тяжести БА.

Практическая значимость работы заключается в обосновании необходимости дифференцированного подхода к ведению пациентов с БА после перенесенной COVID-19-пневмонии с учетом степени тяжести заболевания и выявленных структурно-функциональных нарушений, что позволит повысить эффективность мониторинга и терапии данной категории больных.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2025). URL: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-2025-Update-25_11_08-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-2025-Update-25_11_08-WMS.pdf)
2. Ono Y., Obayashi S., Horio Y., Niimi K., Hayama N., Ito Y., Oguma T., Asano K. Asthma exacerbation associated with COVID-19 pneumonia // *Allergol. Int.* 2021. Vol.70, №1. P.129–130. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.07.002>
3. Zhang M., Zhao L., Zeng P., Mu X., Zhao J. Inflammatory and pulmonary function characteristics of bronchial asthma induced by COVID 19 infection // *Biomed. Rep.* 2025. Vol.22, №6. Article number:101. <https://doi.org/10.3892/br.2025.1979>
4. Cortés-Telles A., López-Romero S., Figueroa-Hurtado E., Pou-Aguilar Y.N., Wong A.W., Milne K.M., Ryerson C.J., Guenette J.A. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnea // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2021. Vol.288. Article number:103644. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103644>
5. Dupont A., Couffignal C., Arias C., Salah K., Phillips-Houlbraq M., Le Brun M., Taillé C. Outcomes and risk factors with COVID-19 or influenza in hospitalized asthma patients // *Respir. Res.* 2022. Vol.23, №1. Article number: 342. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02265-6>

6. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, Iss.2. P.319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
7. Гомболевский В.А., Масри А.Г., Ким С.П., Морозов Р.В. Руководство для лаборантов по выполнению протоколов исследований на компьютерном томографе: Методические рекомендации №12. Москва: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы". 2017. 56 с. EDN ZMCZIH.
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., Кравченко Н.Ю., 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. Черняк А.В., Чушкин М.И., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Берестень Н.Ф., Воробьев А.В., Дубаков А.В., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирюхина Л.Д., Мустафина М.Х., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Фурман Е.Г., Хохлов В.П. Российское респираторное общество. Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики. Бодиплетизмография: методическое руководство // *Пульмонология*. 2025. Т.35, №3. С.299–330. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-3-299-330>
10. Ильин А.В., Игнатиева Е.А., Безруков Н.С., Перельман Ю.М. Алгоритм оценки морфометрических параметров крупных бронхов у больных внебольничной пневмонией с применением постпроцессинговой обработки данных компьютерной томографии // *Материалы XI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика РАН В.П. Колодова*. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2025. С.101–104. <https://doi.org/10.36604/Congress-Pulmo-2025>
11. Chest Imaging Platform (CIP). URL: <https://chestimagingplatform.org/>
12. Ильин А.В., Леншин А.В., Одириев А.Н., Перельман Ю.М. Новый метод лучевой диагностики нарушений вентилиционной функции легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013. Вып. 47. С.40–47. EDN: PXYGEN.
13. Ульяновцев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с. EDN: RWO-BUP.
14. Савушкина О.И., Малащенко М.М., Чушкин М.И., Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Зайцев А.А. Функциональные показатели системы дыхания и качество жизни пациентов, перенесших COVID-19 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023. Вып.90. С.8–18. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-8-1817>
15. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.В., Мишнев О.Д., Березовский Ю.С., Тишкевич О.А., Гомзикова Е.А., Черняев А.Л., Хованская Т.Н. Патология легких при COVID-19 в Москве // *Архив патологии*. 2020. Т.82, №4. С.32–40. <https://doi.org/10.17116/patol20208204132>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2025). Available at: chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcglclefindmkaj/https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-2025-Update-25_11_08-WMS.pdf
2. Ono Y., Obayashi S., Horio Y., Niimi K., Hayama N., Ito Y., Oguma T., Asano K. Asthma exacerbation associated with COVID-19 pneumonia. *Allergol. Int.* 2021; 70(1):129–130. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.07.002>
3. Zhang M., Zhao L., Zeng P., Mu X., Zhao J. Inflammatory and pulmonary function characteristics of bronchial asthma induced by COVID 19 infection. *Biomed. Rep.* 2025; 22(6):101. <https://doi.org/10.3892/br.2025.1979>
4. Cortés-Telles A., López-Romero S., Figueroa-Hurtado E., Pou-Aguilar Y.N., Wong A.W., Milne K.M., Ryerson C.J., Guenette J.A. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnea. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2021; 288:103644. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103644>
5. Dupont A., Couffignal C., Arias C., Salah K., Phillips-Houlbraq M., Le Brun M., Taillé C. Outcomes and risk factors with COVID-19 or influenza in hospitalized asthma patients. *Respir. Res.* 2022; 23(1):342. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02265-6>
6. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
7. Gombolevsky V.A., Masri A.G., Kim S.P., Morozov R.V. [A guide for laboratory technicians on performing CT scan research protocols. Methodological recommendations No. 12]. Moscow: Gosudarstvennoye byudzhethnoye uchrezhdeniye zdoravookhraneniya goroda Moskvy "Nauchno-prakticheskiy tsentr meditsinskoy radiologii Departamenta zdoravookhraneniya goroda Moskvy"; 2017 (in Russian).
8. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Mal'yavin 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]. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
9. Cherniak A.V., Chushkin M.I., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Beresten N.F., Vorobiev A.V., Dubakov A.V., Kalmanova E.N., Kameneva M.Yu., Kiryukhina L.D., Mustafina M.Kh., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Furman E.G., Khokhlov V.P. [Russian Respiratory Society. Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics. Body plethysmography: national guidelines]. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2025; 35(3):299–330 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-3-299-330>
10. Ilyin A.V., Ignatieva E.A., Bezrukov N.S., Perelman J.M. [An algorithm for evaluating the morphometric parameters of large bronchi in patients with community-acquired pneumonia using postprocessing of computed tomography data. In: Proceedings of the

XI conference of pulmonologists of Siberia and Far East]. Blagoveshchensk; 2025:101–104 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/Congress-Pulmo-2025>

11. Chest Imaging Platform (CIP). Available at: <https://chestimagingplatform.org/>

12. Ilyin A.V., Lenshin A.V., Odireev A.N., Perelman Yu.M. [New method of x-ray diagnostics of disturbances of lungs ventilation function by multidetector computed tomography]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; 47:40–47 (in Russian).

13. Ulyanychev N.V. [The consistency of scientific research in medicine]. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014 (in Russian).

14. Savushkina O.I., Malashenko M.M., Chushkin M.I., Neklodova G.V., Avdeev S.N., Zaicev A.A. [Lung function parameters and quality of life of patients after COVID-19]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:8–18 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-8-18>

15. Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Zairatyants O.V., Varyasin V.V., Bykanova A.V., Mishnev O.D., Berezovskiy Yu.S., Tishkevich O.A., Gomzikova Ye.A., Chernyayev A.L., Khovanskaya T.N. [Lung pathology of COVID-19 in Moscow]. *Arkhiv patologii* = *Russian Journal of Archive of Pathology* 2020; 82(4):32–40 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol20208204132>

Информация об авторах:

Елена Александровна Игнатьева, канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: elena_ignateva_83@list.ru

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

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

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

Author information:

Elena A. Ignat'eva, PhD (Med.), Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: elena_ignateva_83@list.ru

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

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

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

Поступила 28.05.2026
Принята к печати 29.06.2026

Received May 28, 2026
Accepted June 29, 2026

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616-036.88:578.834.1«COVID-19»(001.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-34-42

АНАЛИЗ ТРЕХЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ КОВИДНОГО АНАМНЕЗА

Е.Г.Кулик, В.И.Павленко

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Анализ трехлетней общей выживаемости и структуры смертности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия или отсутствия ковидного анамнеза. **Материалы и методы.** С 2021 по 2024 годы под динамическим наблюдением находилось 2 группы пациентов с ХОБЛ: 1-я группа (n = 207) – лица, страдающие ХОБЛ и ранее перенесшие COVID-19; 2-я группа (n = 129) – пациенты с ХОБЛ, не имеющие ковидного анамнеза. Контрольным точками наблюдения были: первичный осмотр, осмотр через 1, 3, 6, 12, 24, 36 месяцев от момента включения в исследование. Статистический анализ производился в STATISTICA 13.0. **Результаты.** За время наблюдения (36 месяцев) суммарное количество смертей в обеих группах составило 22,4%. Было выявлено, что 12-месячная выживаемость в группах значительно не отличалась ($p > 0,05$), в то время, как 36-месячная выживаемость в 1-й группе, оказалась достоверно ниже, чем в 2-й группе на 10,0% ($p < 0,05$). Среднее время наблюдения в 1-й группе, по отношению ко 2-й группе, сократилось, на 2,5 месяца ($p < 0,01$). Максимальные различия по уровню выживаемости между группами были установлены в периоде 18–24 месяца. Кроме того обнаружено, что перенесенный COVID-19 у пациентов с ХОБЛ повышал относительный риск смерти в течение 3-х лет в 1,75 раз ($p < 0,05$). Структура летальности между группами значимо не отличалась, ведущими причинами смерти в обеих группах являлись болезни сердца, новообразования, ХОБЛ. **Заключение.** Перенесенный COVID-19 у пациентов с ХОБЛ значительно снижает уровень трехлетней выживаемости и повышает риск летальности в отдаленные сроки, что указывает на необходимость оптимизации программы диспансерного наблюдения за данной категорией лиц.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, выживаемость, структура смертности, время наблюдения, COVID-19, SARS-CoV-2.

ANALYSIS OF THE THREE-YEAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEPENDING ON THE PRESENCE OR ABSENCE OF A COVID-19 HISTORY

E.G.Kulik, V.I.Pavlenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To analyze three-year overall survival and mortality structure in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on the presence or absence of a history of COVID-19. **Materials and methods.** From 2021 to 2024, two groups of patients with COPD were under dynamic observation: Group 1 (n = 207) consisted of individuals with COPD who had previously suffered from COVID-19; Group 2 (n = 129) consisted of patients with COPD

Контактная информация

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: agma.kulik@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: agma.kulik@mail.ru

Для цитирования:

Кулик Е.Г., Павленко В.И. Анализ трехлетней выживаемости пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия или отсутствия ковидного анамнеза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.34–42. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-34-42

For citation:

Kulik E.G., Pavlenko V.I. Analysis of the three-year survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence or absence of a COVID-19 history. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):34–42 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-34-42

without a history of COVID-19. The follow-up checkpoints were: initial examination, and examinations at 1, 3, 6, 12, 24, and 36 months from the time of inclusion in the study. Statistical analysis was performed using STATISTICA 13.0 software. **Results.** During the observation period (36 months), the total number of deaths in both groups amounted to 22.4%. It was revealed that 12-month survival did not differ significantly between the groups ($p > 0.05$), whereas 36-month survival in Group 1 was significantly lower than in Group 2 by 10.0% ($p < 0.05$). The mean observation time in Group 1 was reduced by 2.5 months compared to Group 2 ($p < 0.01$). The maximum differences in survival levels between the groups were established in the 18–24 month period. Furthermore, it was found that a history of COVID-19 in patients with COPD increased the relative risk of death within 3 years by 1.75 times ($p < 0.05$). The structure of mortality did not differ significantly between the groups; the leading causes of death in both groups were heart diseases, neoplasms, and COPD. **Conclusion.** A history of COVID-19 in patients with COPD significantly reduces three-year survival rates and increases the risk of long-term mortality, indicating the need to optimize the dispensary monitoring program for this category of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, survival, mortality pattern, follow-up time, COVID-19, SARS-CoV-2.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание органов дыхания, занимающее третью лидирующую позицию среди всех причин смертности в мире [1]. В России ХОБЛ страдает около 2,4 млн человек, при этом, по данным крупного российского наблюдательного исследования CORSAIR, для каждого второго пациента характерно наличие обострений, требующих госпитализации, для каждого третьего – отсутствие контроля над заболеванием, а в 6 случаях из 10 объем базисной ежедневной терапии не соответствует федеральным клиническим рекомендациям [2].

Несмотря на все усилия ученых, летальность при ХОБЛ продолжает увеличиваться. Так, в Рязанской области общая пятилетняя смертность амбулаторных пациентов с ХОБЛ (2015–2019 гг.) достигла 21,3% [3]. По данным эпидемиологического анализа в Санкт-Петербурге, за период 2022–2024 гг. отмечен трехкратный рост регистрируемых случаев гибели пациентов с ХОБЛ. Следует сказать, что, согласно сведениям патологоанатомов, ХОБЛ как непосредственный фактор татаногенеза в значительной части наблюдений (33,3%) не подтверждается [4]. Анализ посмертных патоморфологических заключений у пациентов с ХОБЛ в Пензенской области за 2021–2023 гг. показал, что наиболее часто к летальному исходу приводили синдром системного воспалительного ответа (24,4%) и дистресс-синдром (24,4%) [5].

По данным Н.А. Кароли, А.П. Реброва ключевыми предикторами летального исхода при ХОБЛ следует считать возраст старше 65 лет, снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) менее 50% от должного значения и сатурации крови кислородом менее 90%, утолщение стенок, изменение объема и наличие дисфункции правых отделов сердца, склонность к гиперкинетическому типу кровообращения и наличие симптомов недостаточности кровообращения [6]. Эти данные частично совпадают с результатами исследования И.В. Шубина, В.Ю. Мишланова и др., в ходе которого установлено, что ведущими прогностическими факторами смертности пациентов с ХОБЛ являются $ОФВ_1$ ниже 50% от должного, возраст

старше 65 лет и категория E [7].

Согласно данным ретроспективного анализа О.В. Фатеевой, С.А. Кожевниковой, Г.Г. Прозоровой наибольшее число летальных случаев зарегистрировано среди пациентов с ХОБЛ, имеющих крайне тяжелую степень бронхиальной обструкции (58,5%). При этом у данных пациентов часто непосредственной причиной смерти являются обострения ХОБЛ и тромбоэмболия легочной артерии в то время, как при тяжелой степени – болезни системы кровообращения, а при средней степени тяжести – онкопатология [8].

Пандемия COVID-19 (болезнь, вызванная коронавирусом SARS-CoV2) также внесла существенный вклад в течение ХОБЛ. Результаты многоцентрового испанского исследования, основанного на анализе более 6 тысяч больных, получающих лечение в отделении интенсивной терапии, показали, что каждый второй пациент с ХОБЛ и тяжелой степенью тяжести COVID-19 имел летальный исход [9]. К основным предикторам смерти в данной выборке были отнесены низкий уровень IgG, высокая вирусная нагрузка, повышение уровня фактора некроза опухоли α , молекул сосудистой клеточной адгезии 1-го типа (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) и апоптозного антигена 1 (Fas-рецептора/CD95). По данным международного регистра «АКТИВ», не смотря на невысокую встречаемость ХОБЛ у лиц, заболевших SARS-CoV2 (среди госпитализированных – 5,39%, среди амбулаторных – 1,28% случаев), сочетание COVID-19 и ХОБЛ увеличивало вероятность летального исхода более, чем 2 раза ($p < 0,001$), особенно у пациентов старше 60 лет [10].

Кроме того, у лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV2, после выздоровления достоверно увеличивается шанс развития впервые выявленного респираторного заболевания. Данный показатель увеличивается в зависимости от степени тяжести течения COVID-19 и склонности к реинфицированию. К таким выводам пришли ученые M.Meng, R.Wei и др., которые в ходе своего исследования установили, что риск впервые выявленной ХОБЛ после перенесенной новой коронавирусной инфекции увеличивается в 1,59 раза, а после повторного заражения – в 3,1 раз [11].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных выживаемости пациентов с ХОБЛ и факторам, влияющим на прогноз, в доступной литературе имеются единичные публикации, анализирующие отдаленную выживаемость пациентов с ХОБЛ после перенесенного COVID-19.

Цель работы: анализ трехлетней общей выживаемости и структуры причин смертности у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия ковидного анамнеза.

Материалы и методы исследования

В период с 2021 по 2024 гг. под динамическим наблюдением находилось 336 пациентов в возрасте от 35 до 79 лет с диагнозом ХОБЛ. В когорту вошли 243 (72,3%) мужчины и 93 (27,7%) женщины. Диагноз ХОБЛ соответствовал основным положениям российских клинических рекомендаций (2020 г.). В обследуемой выборке средняя продолжительность заболевания была равной 5 [1;9] лет, у 28 человек (8,3%) диагноз

ХОБЛ при первичном осмотре был выставлен впервые. Следует сказать, что 67 (19,9%) человек ранее не состояли на диспансерном учете по поводу ХОБЛ в поликлинике по месту жительства. Индекс курящего человека (ИКЧ) составил, в среднем, 30 [16;47] пачка/лет. На момент включения в обследование в зависимости от степени бронхиальной обструкции по GOLD пациенты распределились следующим образом: GOLD I – у 35 человек (10,4%), GOLD II – у 170 человек (50,6%), GOLD III – у 103 респондентов (30,7 %), GOLD IV – у 28 человек (8,3%). Пациенты с нарастающим итогом сформировали две группы: 1-я группа (n = 207) – лица, страдающие ХОБЛ и ранее перенесшие COVID-19; 2-я группа (n = 129) – пациенты с ХОБЛ, не имеющие ковидного анамнеза. Индекс коморбидности Чарлсон составил в среднем 3 [2;4] балла. Группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, индексу курящего человека, длительности ХОБЛ, среднему значению ОФВ₁ и частоте обострений за предыдущий год (ЧОГ), индексу Чарлсон (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика групп в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе SARS-CoV2

Параметры	1-я группа (n = 207)	2-я группа (n = 129)	p
Возраст, годы	66 [59;73]	63 [58;68]	0,468
Пол, абс. число (%): Мужчины/женщины	147 (71,1)/60 (28,9)	101 (78,3)/28 (21,7)	0,140
ИКЧ, пачка/лет	30 [18;50]	32 [26;40]	0,555
Длительность ХОБЛ, годы	5 [1;10]	5 [1;6]	0,237
ОФВ ₁ , % должн.	52,2 [43,5;60,0]	55,6 [47,0;63,5]	0,289
ЧОГ, раз/год	1 [1;2]	1 [1;2]	0,276
Индекс Чарлсон, баллы	3 [3;4]	3 [2;4]	0,267

Примечание для таблиц 1–3: % долж. – процент от должных величин; p – уровень значимости статистических различий.

Основным критерием ранжирования по группам было наличие или отсутствие в анамнезе лабораторно подтвержденного вируса SARS-CoV2. В 100% случаев респонденты 1-й группы были пролечены по поводу COVID-19 в условиях инфекционного госпиталя ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ». За время наблюдения из 2-й группы было исключено 5 человек в связи с установлением нового случая COVID-19 (код по МКБ-10: U.07.1). Критериями невключения в обе группы были ранее установленное злокачественное онкозаболевание и отказ от участия в исследовании.

Началом отсчета времени ожидания события (летального исхода) в 1-й группе было принято датой установления диагноза COVID-19, во 2-й группе – датой амбулаторного обращения к пульмонологу в городские поликлиники г. Благовещенска по поводу обострения ХОБЛ. Контрольными точками наблюдения были: первичный осмотр, осмотр через 1, 3, 6, 12, 24,

36 месяцев от момента включения в исследование. Связь с пациентами осуществлялась через телефонный контакт. При невозможности установления контакта с пациентом или его родственником (отсутствии ответа на звонок или недоступность абонента) жизненный статус дополнительно оценивался путем сбора данных из Региональной медицинской информационной системы Амурской области. Анализ структуры причин смертности проводился с учетом данных электронного документа, подтверждающего содержание медицинского свидетельства о смерти.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России (протокол №5, от 20.10.2021). Всеми пациентами перед включением в долгосрочное наблюдение подписано добровольное согласие на участие, проведение телефонного опроса и обработку персональных данных.

Анализ степени тяжести COVID-19, клинического течения инфекции проводился ретроспективно с учетом данных из историй болезни стационарного больного. Среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре, было равным $14 \pm 0,79$ дней. При поступлении в стационар 110 человек (53,1%) имели признаки обострения ХОБЛ разной степени тяжести. С учетом критериев Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 10 от 08.02.2021) степень тяжести COVID-19 у 26 пациентов (12,5%) соответствовала легкому течению, у 113 (54,6%) – среднетяжелому, у 67 (32,4%) – тяжелому и у 1 человека (0,5%) – крайне тяжелому течению. Нельзя не отметить, что у четверти пациентов (24,2%, $n = 50$) не были обнаружены признаки вирусного поражения легочной ткани по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Статистический анализ производился в русифицированном программном пакете StatSoft STATISTICA 13.0. При распределении признаков, отличном от нормального, описательные статистики представлены в виде медианы и межквартильного интервала – $Me [Q1; Q3]$. Сравнение частоты признака в двух группах производилось путем построения четырехпольных таблиц и расчета критерия χ^2 (хи-квадрат) методом Пирсона, при значениях частоты признака менее 5 производился расчет критерия с поправкой Йейтса. Для

сравнения групп по бинарному признаку были построены таблицы сопряженности и рассчитаны относительный риск (ОР), отношение рисков с 95% доверительным интервалом (ДИ). Выживаемость оценена методом Каплана-Майера с расчетом 95% ДИ и медианы выживаемости, для сравнения распределений времени до смерти в группах применен Log-rank тест. Уровень статистических различий был принят значимым при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

За время наблюдения (36 месяцев) суммарное количество смертей в обеих группах составило 22,4% (74 человека). В таблице 2 наглядно отражено неблагоприятное влияние перенесенного COVID-19 на число летальных случаев среди пациентов с ХОБЛ и среднее время наблюдения. В частности, 12-месячная выживаемость в группах значительно не отличалась ($p > 0,05$), в то время как 36-месячная выживаемость в 1-й группе оказалась достоверно ниже, чем во 2-й группе, на 10,0% (73,9% против 83,9%; $p < 0,05$). Наряду с этим среднее время наблюдения в 1-й группе, по отношению ко 2-й группе, сократилось, на 2,5 месяца (31,0 и 33,5 месяцев, соответственно; $p < 0,01$). Кроме того обнаружено, что перенесенный COVID-19 у пациентов с ХОБЛ повышает относительный риск смерти в течение 3-х лет в 1,75 раз ($p < 0,05$).

Таблица 2

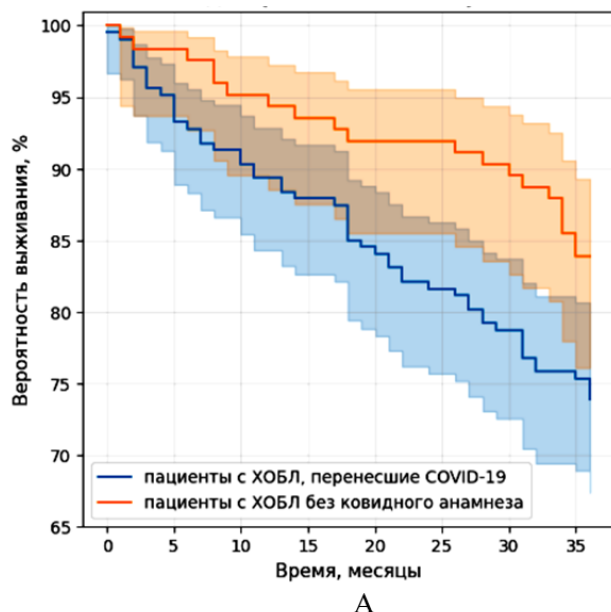
Показатели выживаемости пациентов с ХОБЛ в течение 3-х лет после перенесенного COVID-19

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Общее число пациентов	207	124	
Число смертей, абс. число (%)	54 (26,1)	20 (16,1)	0,035
Число выживших, абс. число (%)	153 (73,9)	104 (83,9)	0,035
Среднее время наблюдения, месяцы	31,0	33,5	0,009
Среднее время до смерти, месяцы	18,0 [5,2;36]	22,0 [8,8;33,2]	0,085
Выживаемость в контрольных точках (%):			
3-месячная выживаемость	95,7	98,4	
6-месячная выживаемость	92,8	97,6	
12-месячная выживаемость	89,4	94,4	
24-месячная выживаемость	81,6	91,9	
36-месячная выживаемость	73,9	83,9	
Log-rank тест	$\chi^2 = 4,67$		0,031
Отношение рисков смерти (HR)	1,75; 95% ДИ = 1,05-2,92		0,033

Результаты общенационального одногодичного ретроспективного исследования H.Lee, S.Kim и др. также показали, что у пациентов с ХОБЛ, перенесших инфекцию SARS-CoV2, риск смерти повышается в 1,8 раз, а в случае перенесенной тяжелой формы инфекции – в 5,1 раз [12]. Нельзя не отметить, что по данным вышеупомянутого исследования доля смертей среди паци-

ентов с ХОБЛ, переболевших COVID-19, в течение одного года составляет 4,8%, а среди лиц, не имеющих ковидный анамнез – 2,7%, что существенно ниже, чем в настоящем исследовании. Вероятнее всего более низкий уровень смертности обусловлен существенной разницей в критериях включения пациентов в наблюдаемую когорту. Среди респондентов, участвую-

щих в исследовании в Южной Корее, более 87% пациентов не имели обострений ХОБЛ за предыдущий год и в 100% случаев на постоянной основе получали не менее двух препаратов ежедневной бронходилатационной терапии.



Отрицательное влияние перенесенного COVID-19 на выживаемость у пациентов с ХОБЛ в течение трех лет наглядно отражалось и при построении кривых выживаемости по методу Каплана-Майера (рис.).

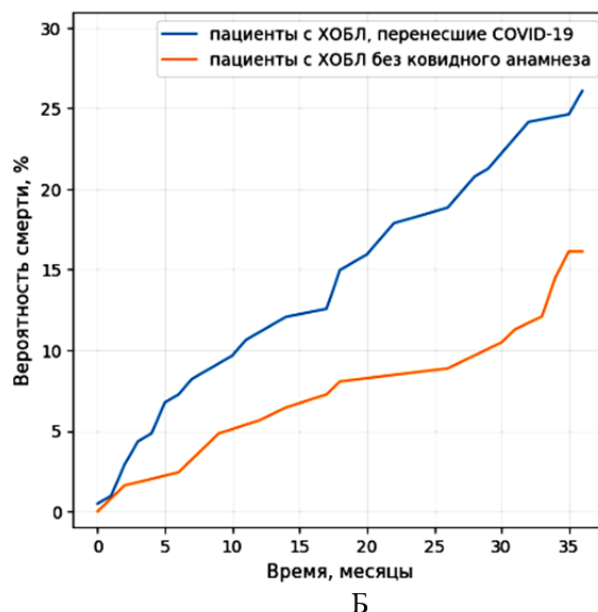


Рис. Кривые выживаемости Каплана-Майера с 95% доверительными интервалами у пациентов с ХОБЛ, имеющих и не имеющих ковидный анамнез (А); графики кумулятивной вероятности смерти у пациентов, имеющих и не имеющих ковидный анамнез (Б).

Как видно на рисунке, тенденция к снижению выживаемости пациентов 1-й группы по сравнению с лицами 2-й группы заметна уже в 1-й точке наблюдения (через 3 месяца). А в интервале 18–24 месяца были зарегистрированы максимальные различия между группами – 10,3% (81,6% и 91,9%, соответственно). Важно подчеркнуть, что кумулятивная вероятность смерти в 1-й группе была выше, чем во 2-й группе на протяжении всего периода наблюдения.

Сравнительный анализ полученных результатов с данными проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми, либо подтвержденными COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП), включавшего пациентов после перенесенной инфекции без учета коморбидной патологии [13], выявил принципиальные различия во временной динамике летальности. Согласно результатам М.М. Лукьянова и др., пик смертности (5,9%) приходился на первый год наблюдения. В то время, как в нашем исследовании наибольшая частота летальных исходов (7,8%) была зафиксирована к 24 месяцам наблюдения и сохранялась на высоком уровне до 36 месяцев (7,7%). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что наличие ХОБЛ у лиц, перенесших COVID-19, смещает пик летальности на более отдаленные сроки.

Для изучения структуры причин смертности (табл. 3) был проведен ретроспективный анализ данных, ука-

занных в медицинском свидетельстве о смерти в электронном виде, размещенном в единой информационной системе.

Учет проводился на основании кода диагноза непосредственной причины смерти по МКБ-10. С целью обеспечения объективности в оценке структуры причин летальности в обеих группах в анализ не были включены случаи с неуточненными или неточно обозначенными причинами смерти: 13 человек (24,1%) в 1-й группе и 3 (15,0%) во 2-й группе. Установлено, что в обеих группах ведущей причиной смерти пациентов с ХОБЛ являлись болезни сердца, что согласуется с известными данными о высокой коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Частота летальных исходов по причине болезней сердца была сопоставима между группами (31,7% и 35,3%, соответственно). Обращает на себя внимание то, что в 1-й группе отмечалась тенденция к увеличению частоты смерти от цереброваскулярных болезней (12,2% против 5,9%; $p > 0,05$), тогда как во 2-й группе была выше доля летальных исходов, связанных с новообразованиями и обострениями ХОБЛ (по 29,4% против 19,6%; $p > 0,05$). Эти различия не достигли статистической значимости, что можно объяснить небольшим размером выборки, однако выявленные тенденции заслуживают внимания и требуют дальнейшего изучения.

Таблица 3

Структура причин смертности в зависимости от наличия или отсутствия ковидного анамнеза,
абс. число / %

Причина смерти	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=17)	p
Ишемическая болезнь сердца (I20-I25) и другие болезни сердца (I30-I52)	13 / 31,7	6 / 35,3	0,792
Новообразования (C00-D48)	8 / 19,6	5 / 29,4	0,411
Другая хроническая обструктивная легочная болезнь (J44)	8 / 19,6	5 / 29,4	0,411
Цереброваскулярные болезни (I60-I69)	5 / 12,2	1 / 5,9	0,473
Сахарный диабет (E10-E14)	3 / 7,3	0 / 0	0,622
Другие дегенеративные болезни нервной системы (G30-G32)	1 / 2,4	0 / 0	0,647
Другие нарушения нервной системы (G90-G99)	1 / 2,4	0 / 0	0,647
Другие бактериальные болезни (A30-A49)	1 / 2,4	0 / 0	0,647
Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках (J15)	1 / 2,4	0 / 0	0,647

Выводы

1. Сочетание у пациента ХОБЛ и перенесенного COVID-19 ассоциируется со снижением 36-месячной выживаемости и повышением риска смерти в 1,75 раз.

2. Наблюдаемый пик летальности среди пациентов с ХОБЛ, переболевших COVID-19, в отдаленные сроки (24-36 месяцев) указывает на необходимость оптимизации программы диспансерного наблюдения за данной категорией лиц.

3. Структура причин летальности больных ХОБЛ, имеющих и не имеющих ковидный анамнез, значимо не отличается. Ведущей причиной смерти пациентов с

ХОБЛ вне зависимости от наличия ковидного анамнеза являются кардиоваскулярные заболевания.

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. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия) // Респираторная медицина. 2025. Т.1, №2. С.5–16. <https://doi.org/10.17116/respmmed202510215>
2. Архипов В.В., Авдеев С.Н., Трофимов В.И., Осипова Г.Л., Вишнева Е.М., Шангина О.А., Кириллова Н.А., Лагутина Т.А., Ванькова Е.И., Шипилова И.А., Илькович Ю.М., Ананьева О.Ю. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и ее терапии в Российской Федерации: результаты кросс-секционной оценки в рамках наблюдательного исследования CORSAIR // Пульмонология. 2024. Т.34, №5. С.676–687. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-5-676-687>
3. Ермачкова А.Н., Митяева О.Н., Климентьева Е.А., Смирнова Е.А., Пономарева И.Б. Анализ причин смерти и 5-летняя выживаемость у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторной практике // Земский врач. 2024. №3. С.37–41. EDN: AQOZIX.
4. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Двораковская И.В., Черменский А.Г. Анализ причин летальных исходов хронической обструктивной болезни легких в Санкт-Петербурге // РМЖ. Медицинское обозрение. 2024. Т.8, №8. С.447–452. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-8-1>
5. Белова А.Е., Быстров М.Д., Прищепова К.А., Комарова Е.В., Федорова М.Г. Структура смертности людей с хронической обструктивной болезнью легких // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. Т.2, №74. С.125–133. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2025-2-11>
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Обострение ХОБЛ и факторы риска внезапной смерти пациентов // Дневник казанской медицинской школы. 2021. Т.3, №33. С.9–14. EDN: ELMPJT.
7. Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ факторов, ассоциированных с летальностью // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т.14, №1. С.62–68. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(1\).62-68](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(1).62-68)
8. Фатеева О.В., Кожевникова С.А., Прозорова Г.Г. Прогностические факторы прогрессирования и риска неблагоприятных исходов хронической обструктивной болезни легких // Респираторная медицина. 2025. Т.1, №2. С.71–78.

<https://doi.org/10.17116/respm2025102171>

9. Fernández-Barat L., Motos A., Canseco-Ribas J., Gabarrús A., López-Aladid R., Alvaro-Meca A., Ceccato A., García N., Ferrer M., Battaglini D., Álvarez-Napagao S., García-Gasulla D., Ferrer R., Gonzalo-Calvo D., Ángel Lorente J., Menéndez R., Peñuelas O., Riera J., Rodríguez A., Villar R.A., Añón J.M., Mariño A.B., Barberà C., Barberán J., Ortiz A.B., Boado M.V., Bofill N., Bustamante-Munguira E., Caballero J., Cantón-Bulnes M.L., Pérez C.C., Carbonell N., Catalán-González M., Torre M.D.C., Díaz E., Estella A., Figueras A., Frutos R., Franco N., Galbán C., Gallego E., Garmendia J.L.G., González J., Gómez J.M., Gumucio-Sanguino V.D., Huerta A., García R.N.J., Loza-Vázquez A., Marín-Corral J., Delgado M.C.M., Gándara A.M., Varela I.M., Albaiceta G.M., Nieto M., Peñasco Y., Pérez-Bastida L., Pérez-García F., Pozo-Laderas J.C., Ricart P., Sagredo V., Sánchez-Mirallas A., Chinesta S.S., Socias L., Solé-Violan J., Suarez-Sipmann F., Lomas L.T., Trenado J., Úbeda A., Valdivia L.G., Vidal P., Bermejo-Martin J., Barbé F., Torres A. Outcomes and predictors of mortality in patients with severe COVID-19 and COPD admitted to ICU: A multicenter study // *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2025. Vol.44, №5. Article number:101558. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2025.101558>

10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благоданова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерикина А.В., Жарков А.В., Камиллова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Щукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Бурыгина Л.А., Быкова Г.А., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Гостищев Р.В., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуванов И.А., Дуйшобаев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карпов О.В., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишенина О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Левин М.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребельская В.А., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Смирнова Л.А., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сохова Ф.М., Субботин А.К., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Туличев А.А., Тупицин Д.И., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фоминова И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шахгильдян Л.Д., Шевченко О.А., Шешина Т.В., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербаков С.Ю., Яушева Е.А. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т.26, №4. С.116–131. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>

11. Meng M., Wei R., Wu Y., Zeng R., Luo D., Ma Y., Zhang L., Huang W., Zeng H., Leung F.W., Qiu X., Sha W., Chen H. Long-term risks of respiratory diseases in patients infected with SARS-CoV-2: a longitudinal, population-based cohort study // *eClinical-Medicine*. 2024. Vol.69. P.1–10. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102500>

12. Lee H., Kim S.H., Jeong C.Y., Chung J.E., Kim Y., Min K.H., Yoo K.H., Kim J.S., Moon J.Y. COVID-19 and risk of long-term mortality in COPD: a nationwide population-based cohort study // *BMJ Open Respir. Res.* 2025. Vol.12, №1. Article number:e002694. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2024-002694>

13. Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Кудрявцева М.М., Лерман О.В., Маковеева А.Н., Окшина Е.Ю., Пулин А.А., Смирнов А.А., Кляшторный В.Г., Карпов О.Э., Драпкина О.М. Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023. Т.22, №10. С.56–64. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3757>

14. Бакина А.А., Павленко В.И. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: современные тенденции // *Материалы VIII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика В.П. Колосова. Благовещенск, 2019. С.115–119. https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5ce51cel4340e0.28103008*

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical guidelines (short version)]. *Respiratornaya meditsina = Journal of Respiratory Medicine* 2025; 1(2):5–16 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/respm202510215>

2. Arkhipov V.V., Avdeev S.N., Trofimov V.I., Osipova G.L., Vishneva E.M., Shangina O.A., Kirillova N.A., Lagutina T.A., Van'kova E.I., Shipilova I.A., Ilkovich Ju.M., Ananeva O.Y. [Chronic obstructive pulmonary disease and its treatment in the Russian Federation: Results of a cross-sectional assessment from the CORSAIR observational study]. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2024; 34(5):676–687 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-5-676-687>

3. Ermachkova A.N., Mityaeva O.N., Klimentyeva E.A., Smirnova E.A., Ponomareva I.B. [Analysis of causes of death and 5-year

survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease in outpatient practice]. *Zemskiy vrach = Zemstvo doctor* 2024; 3:37–41 (in Russian).

4. Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G., Dvorakovskaya I.V., Chermenskii A.G. [Analysis of the fatal outcomes due to chronic obstructive pulmonary disease in St. Petersburg]. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Inquiry* 2024; 8(8):447–452 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-8-1>

5. Belova A.E., Bystrov M.D., Prishchepova K.A., Komarova E.V., Fedorova M.G. [The mortality structure of people with chronic obstructive lung disease]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences* 2025; 2(74):125–133 (in Russian). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2025-2-11>

6. Karoli N., Rebrov A. [COPD exacerbation and risk factors for sudden death]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly* 2021; 3(33):9–14 (in Russian).

7. Shubin I.V., Mishlanov V.J., Koshurnikova E.P. [The electronic registry of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: analysis of factors associated with mortality]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2021; 14(1):62–68 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(1\).62-68](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(1).62-68)

8. Fateeva O.V., Kozhevnikova S.A., Prozorova G.G. [Prognostic factors for progression and risk chronic obstructive pulmonary disease adverse outcomes]. *Respiratornaya meditsina = Journal of Respiratory Medicine* 2025; 1(2):71–78 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/respmed2025102171>

9. Fernández-Barat L., Motos A., Canseco-Ribas J., Gabarrús A., López-Aladid R., Alvaro-Meca A., Ceccato A., García N., Ferrer M., Battaglini D., Álvarez-Napagao S., García-Gasulla D., Ferrer R., Gonzalo-Calvo D., Ángel Lorente J., Menéndez R., Peñuelas O., Riera J., Rodríguez A., Villar R.A., Añón J.M., Mariño A.B., Barberà C., Barberán J., Ortiz A.B., Boado M.V., Bofill N., Bustamante-Munguira E., Caballero J., Cantón-Bulnes M.L., Pérez C.C., Carbonell N., Catalán-González M., Torre M.D.C., Díaz E., Estella A., Figueras A., Frutos R., Franco N., Galbán C., Gallego E., Garmendia J.L.G., González J., Gómez J.M., Gumucio-Sanguino V.D., Huerta A., García R.N.J., Loza-Vázquez A., Marin-Corral J., Delgado M.C.M., Gándara A.M., Varela I.M., Albaiceta G.M., Nieto M., Peñasco Y., Pérez-Bastida L., Pérez-García F., Pozo-Laderas J.C., Ricart P., Sagredo V., Sánchez-Miralles A., Chinesta S.S., Socias L., Solé-Violan J., Suarez-Sipmann F., Lomas L.T., Trenado J., Úbeda A., Valdivia L.G., Vidal P., Bermejo-Martin J., Barbé F., Torres A. Outcomes and predictors of mortality in patients with severe COVID-19 and COPD admitted to ICU: A multicenter study. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2025; 44(5):101558. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2025.101558>

10. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Y.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonoova V.V., Grigorieva N.U., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protchenko D.N., Ruzanov D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Schukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisian S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimakhanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.Ch., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Y., Barisheva O.Yu., Batchayeva A.S., Bikhteyev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Burygina L.A., Bykova G.A., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilkova O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel V.V., Gorshenina E.I., Gostishev R.V., Grigorieva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko A.I., Dolgikh O.Yu., Duvanov I.A., Duyshobayev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybayeva A.E., Zarechnova N.V., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Ilina M.V., Kazakovtseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S., Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karpov O.V., Karsiev M.Kh., Kasakaeva D.S., Kasymova K.F., Kerimbekova Zh.B., Kerimova A.Sh., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishena O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondriakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kriukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuzmina T.Y., Kuzmichev K.V., Kulchoreva Ch.K., Kuprina T.V., Kouranova I.V., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Levin M.E., Lyubavina N.A., Magdeyeva N.A., Mazalov K.V., Majseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelian Sh.N., Nikitina N.M., Ogurliya B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Osipanov Sh.O., Puhomova E.V., Petrov L.D., Plastinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofeva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Smirnova L.A., Soloveva D.V., Soloveva I.A., Sokhova F.M., Subbotin A.K., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagayeva D.R., Titojkina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetckaia N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Cholponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shakhgildyan L.D., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Y., Yausheva E.A. [International register «Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors» (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(4):116–131 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>

11. Meng M., Wei R., Wu Y., Zeng R., Luo D., Ma Y., Zhang L., Huang W., Zeng H., Leung F.W., Qiu X., Sha W., Chen H. Long-term risks of respiratory diseases in patients infected with SARS-CoV-2: a longitudinal, population-based cohort study. *eClinicalMedicine* 2024; 69:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102500>

12. Lee H., Kim S.H., Jeong C.Y., Chung J.E., Kim Y., Min K.H., Yoo K.H., Kim J.S., Moon J.Y. COVID-19 and risk of long-term mortality in COPD: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open Respir. Res.* 2025; 12(1):e002694. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2024-002694>

13. Lukyanov M.M., Andreenko E.Yu., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Kudryavtseva M.M., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Pulin A.A., Smirnov A.A., Klyashtorny V.G., Karpov O.E., Drapkina O.M. [Two-year outcomes in patients after hospitalization for COVID-19: data from the TARGET-VIP registry]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2023; 22(10):56–64 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800->

2023-3757

14. Bakina A.A., Pavlenko V.I. [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: current trends: In: Proceedings of the VIII conference of pulmonologists of Siberia and Far East]. Blagoveshchensk; 2019: 115–119 (in Russian). https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5ce51ce14340e0.28103008

Информация об авторах:

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.kulik@mail.ru

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agmapedfac@mail.ru

Author information:

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.kulik@mail.ru

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: agmapedfac@mail.ru

Поступила 11.06.2026
Принята к печати 24.07.2026

Received June 11, 2026
Accepted July 24, 2026

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616.12-008.313.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-43-50

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить клиничко-функциональные особенности течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в зависимости наличия или отсутствия фибрилляции предсердий (ФП), установить влияние ФП на показатели гемодинамики и функции внешнего дыхания у данных пациентов. Оценить эффективность ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) у пациентов с ХОБЛ и ФП. **Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов с ХОБЛ (из них 85,0% мужчин; средний возраст – $67,2 \pm 4,1$ года). Больные были разделены на две группы: 1-ю ($n = 28$) составили лица с сочетанной постоянной формой ФП, получавшие в составе квадротерапии АРНИ (сакубитрил/валсартан, стартовая доза 100 мг/сут); 2-ю ($n = 32$) – пациенты с сохраненным синусовым ритмом. Всем включенным в исследование лицам выполнено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. **Результаты.** При госпитализации пациенты 1-й группы отличались более тяжелым течением ХОБЛ: более низким объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$; $p < 0,05$) и большей частотой ежегодных обострений ($p < 0,01$). По модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета (mMRC) у них регистрировалась выраженная одышка, а в тесте 6-минутной ходьбы (6-МШТ) – минимальная дистанция ($p < 0,05$). Исходно в 1-й группе уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) существенно превышал значения 2-й группы ($p < 0,001$) на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ; $p < 0,01$) и более выраженного ремоделирования сердца ($p < 0,05$). Включение в квадротерапию АРНИ привело к значимому увеличению фракции выброса (ФВ) обоих желудочков, уменьшению внутрисердечных объемов ($p < 0,01$), снижению уровня NT-proBNP ($p < 0,001$) и повышению СКФ ($p < 0,05$). **Заключение.** Применение препарата АРНИ у пациентов ХОБЛ в сочетании с ФП способствует значительному улучшению клинического состояния, что сопровождается уменьшением одышки, повышением переносимости физической нагрузки. У коморбидных пациентов с ХОБЛ и ФП целесообразно включение препарата АРНИ в комплексную терапию с целью улучшения гемодинамических показателей и снижения риска осложнений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фибрилляция предсердий, квадротерапия, АРНИ.

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT ATRIAL FIBRILLATION

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

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

SUMMARY. Aim. To study the clinical and functional features and course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on the presence or absence of atrial fibrillation (AF), establish the impact of AF on hemodynamic parameters and lung function in these patients, and evaluate the efficacy of an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

Контактная информация

Ираида Георгиевна Меньшикова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Iraida G. Menshikova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Для цитирования:

Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Лоскутова Н.В. Клиничко-функциональные особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с фибрилляцией предсердий // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.43–50. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-43-50

For citation:

Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V., Loskutova N.V. Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease with concomitant atrial fibrillation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):43–50 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-43-50

(ARNI) in COPD patients with AF. **Materials and methods.** A total of 60 patients with COPD were examined (85.0% male; mean age 67.2 ± 4.1 years). The patients were divided into two groups: Group 1 ($n = 28$) comprised individuals with concomitant permanent AF receiving ARNI (sacubitril/valsartan at a starting dose of 100 mg/day) as part of quadruple therapy; the Group 2 ($n = 32$) consisted of patients with preserved sinus rhythm. All enrolled subjects underwent comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination. **Results.** At hospitalization, patients in Group 1 exhibited a more severe course of COPD: lower forced expiratory volume in 1 second (FEV_1 ; $p < 0.05$) and a higher frequency of annual exacerbations ($p < 0.01$). According to the modified Medical Research Council (mMRC) scale, they demonstrated pronounced dyspnea, and in the 6-minute walk test (6MWT), they covered the shortest distance ($p < 0.05$). At baseline, Group 1 showed significantly elevated levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) compared to Group 2 ($p < 0.001$), against the background of reduced glomerular filtration rate (GFR; $p < 0.01$) and more pronounced cardiac remodeling ($p < 0.05$). The inclusion of ARNI in quadruple therapy resulted in a significant increase in ejection fraction (EF) of both ventricles, reduction in intracardiac volumes ($p < 0.01$), decreased NT-proBNP levels ($p < 0.001$), and improved GFR ($p < 0.05$). **Conclusion.** The use of ARNI in COPD patients with concomitant AF contributes to a significant improvement in clinical status, accompanied by a reduction in dyspnea and increased exercise tolerance. In comorbid COPD and AF patients, inclusion of ARNI in standard medical therapy is advisable to improve hemodynamic parameters and reduce the risk of complications.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, quadruple therapy, ARNI.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, что связано с увеличением числа курильщиков, загрязнением окружающей среды, ростом числа инфекционных заболеваний респираторной системы и демографическим старением [1]. ХОБЛ входит в тройку главных причин летальности во всем мире. Ежегодно от данного заболевания погибает порядка 2,8 млн человек (4,8% всех смертей). Европейская статистика демонстрирует сильный разброс: например, в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии уровень смертности составляет всего 0,2 случая на 100 тыс. жителей [1, 3]. В России, по данным Росстата, в структуре общей заболеваемости доля ХОБЛ составляет 14,1%, в структуре смертности – 26%. При этом 30% случаев смерти при ХОБЛ обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 4].

ХОБЛ и нарушение функции внешнего дыхания независимо связаны с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [4, 5]. Установлено, что снижение объема форсированного выдоха в первую секунду ($ОФВ_1$) – независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий (ФП) как в общей популяции, так и у больных ХОБЛ [6–8]. В 10% случаев ХОБЛ сопровождается ФП. Специфические изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при прогрессировании ХОБЛ, запускают ряд патологических процессов, приводящих к появлению ФП [6–11]. Взаимосвязь между указанными патологиями носит многофакторный характер, объединяя общие триггеры, единые звенья патогенеза и синдром взаимного отягощения. Среди ключевых механизмов выделяют хроническую гипоксию и персистирующее воспаление, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование миокарда, что играет критическую роль в манифестации и прогрессировании фибрилляции предсердий (ФП) на фоне ХОБЛ [9]. Коморбидные пациенты характеризуются более высокой частотой ССЗ, частыми госпитализациями и неблагоприятным прогнозом в сравнении с больными с изолированным

течением заболеваний [4, 5]. Сочетание ФП и ХОБЛ существенно ухудшает исходы ввиду высокого риска тромбоэмболических осложнений и декомпенсации миокарда. Финальным этапом данного кардиореспираторного континуума выступает хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из ведущих глобальных причин летальности и инвалидизации населения [9, 10].

Базисная терапия ХСН в настоящее время опирается на применение четырех групп лекарственных средств, обладающих доказанным нейрогуморальным и метаболическим действием (так называемые «четыре столпа» лечения). В этот стандарт входят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин). Данная квадротерапия, направленная на патогенетическую модификацию течения заболевания, существенно снижает частоту госпитализаций вследствие декомпенсации ХСН и показатели сердечно-сосудистой смертности. Назначение таких препаратов должно проводиться в индивидуально максимально переносимых дозах [12–14].

Цель исследования: изучить клинико-функциональные особенности течения ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия ФП, установить влияние ФП на показатели гемодинамики и функцию внешнего дыхания у данных пациентов. Оценить эффективность препарата АРНИ у пациентов ХОБЛ с ФП.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 60 пациентов с ХОБЛ II–IV степени тяжести в фазе стабильного течения. Для количественной оценки выраженности симптомов и их влияния на повседневную активность использовали опросник САТ (COPD Assessment Test), а для определения тяжести одышки – модифицированную шкалу

Британского медицинского совета (mMRC). В исследуемую когорту вошли лица с выраженными клиническими проявлениями заболевания (опросник CAT ≥ 10 баллов, шкала mMRC ≥ 2 баллов). Средняя частота обострений за предшествующий год составила $1,6 \pm 0,8$ (согласно критериям GOLD). Средний возраст больных – $67,2 \pm 4,1$ года. В выборке преобладали мужчины: 51 человек (85,0%) против 9 женщин (15,0%). Среди сопутствующих патологий наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия – у 46 человек (76,7%), избыточная масса тела – у 38 (63,3%), фибрилляция предсердий – у 28 (46,7%) и сахарный диабет (СД) – у 13 (21,7%).

Критерии исключения: бронхиальная астма, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания.

Участники исследования были разделены в зависимости от наличия или отсутствия ФП: 1-ю группу составили 28 человек, имеющие ХОБЛ в сочетании с ФП постоянной формы, во 2-ю группу вошли 32 больных ХОБЛ с сохраненным синусовым ритмом. У пациентов 1-й группы выявлялась 1-2 стадия ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 40\%$, I–IV функционального класса (ФК), во 2-й группе отмечались предстадия и 1 стадия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($> 50\%$), II ФК. Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и индексу курения.

На момент включения в исследование все пациенты получали лечение по поводу основных и сопутствующих заболеваний в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 3, 8, 12]. Пациенты с ХОБЛ в сочетании с ФП в составе четырехкомпонентной терапии получали АРНИ (сакубитрил + валсартан; Юперио, Novartis, Швейцария) в стартовой дозе 50 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием до целевой (оптимальной) дозы – по 200 мг 2 раза в сутки.

Всем пациентам проводился сбор анамнеза, комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Определялись острофазовые показатели воспаления (фибриноген, С-реактивный белок (СРБ)), липидный спектр крови. Для выявления бронхиальной обструкции выполняли спирометрию с бронходилатационным тестом (сальбутамол, 400 мкг) на спирографе Spiroset 3000 (Германия). У всех пациентов постбронходилатационный показатель соотношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составлял менее 0,7. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на аппарате Nihon Kohden Cardiofax M (Япония). Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили с использованием системы «Кардиотехника-07» (Инкарт, Россия). Трансторакальную эхокардиографию осуществляли на ультразвуковом сканере экспертного класса Toshiba Aplio (Япония) в М-, В- и доплеровском режимах. ФВ ЛЖ оценивали

по методу Симпсона; измеряли конечный диастолический (КДО), конечный систолический (КСО) и ударный объемы (УО) ЛЖ, фракционное изменение площади правого желудочка (ФАС ПЖ), а также систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществляли по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Функциональный статус и толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6-МШТ).

Динамическое наблюдение за пациентами осуществляли дважды: в исходе (до начала лечения) и через 3 месяца медикаментозной терапии. Обследование проводилось в ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» и ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница».

Публикация исследования была одобрена решением этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 10 от 15.06.2026). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA версия 10.0 для Windows. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для параметров, описываемых нормальным распределением, определяли среднюю арифметическую величину (М) и стандартное (среднеквадратическое) отклонение (SD), для непараметрических данных вычислялась медиана, 25-й и 75-й квартили (Me [Q25; Q75]). Качественные величины описывали с указанием абсолютного количества пациентов и их процентной доли – n (%). Сравнительный анализ переменных проводили с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента в зависимости от типа переменных (зависимые и независимые). При наличии отличий от нормальности применялся непараметрический U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) и T Вилкоксона (T; Wilcoxon signed-rank T test). Уровень значимости статистических различий принимался достоверным при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в стационар у пациентов 1-й группы регистрировалось более тяжелое течение ХОБЛ, что подтверждалось достоверно более низкими значениями $ОФВ_1$ ($p < 0,05$) и большей частотой обострений заболевания в течение предшествующего года ($p < 0,01$) по сравнению со 2-й группой. Среди лиц с сочетанной патологией также отмечалась более высокая распространенность табакокурения, однако достовер-

ных межгрупповых различий по длительности стажа курения выявлено не было ($p > 0,05$). При оценке выраженности одышки по шкале mMRC у пациентов 1-й группы были зафиксированы более тяжелые проявления: средний результат составил $2,2 \pm 0,2$ балла против

$1,7 \pm 0,1$ балла во 2-й группе ($p < 0,05$). Итоговый балл по опроснику САТ также значимо был выше в группе коморбидных больных, достигая $23,8 \pm 2,9$ балла ($p < 0,05$; табл. 1).

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика участников исследования при поступлении

Показатель	ХОБЛ с ФП n = 28	ХОБЛ без ФП n = 32	p
Возраст, годы	$66,1 \pm 4,2$	$68,3 \pm 3,9$	$>0,05$
Мужчины, n (%)	24 (85,7)	27 (84,4)	$>0,05$
Женщины, n (%)	4 (14,3)	5 (15,6)	$>0,05$
Длительность курения, лет	$28,9 \pm 5,3$	$21,9 \pm 4,9$	$>0,05$
Индекс пачка-лет	$39,7 \pm 6,3$	$23,9 \pm 7,2$	$>0,05$
Длительность ХОБЛ, годы	$15,4 \pm 3,8$	$14,8 \pm 4,3$	$>0,05$
Число обострений ХОБЛ в год	$2,2 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$<0,01$
Одышка по шкале mMRC, баллы	$2,2 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$	$<0,05$
САТ, баллы	$23,8 \pm 2,9$	$15,5 \pm 2,1$	$<0,05$
ОФВ ₁ , % после бронходилатационного теста	$36,6 \pm 2,6$	$45,1 \pm 2,1$	$<0,05$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % после бронходилатационного теста	$39,7 \pm 3,1$	$49,5 \pm 2,4$	$<0,05$
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (89,7)	20 (62,5)	$<0,05$
Сахарный диабет, n (%)	6 (21,4)	7 (21,9)	$>0,05$
ИМТ, кг/м ²	$27,9 \pm 4,9$	$25,9 \pm 5,3$	$>0,05$
Дислипидемия, n (%)	8 (28,6)	8 (25,0)	$>0,05$
Фибриноген, г/л	$5,1 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,3$	$<0,05$
С-реактивный белок, мг/л	$8,6 \pm 0,9$	$4,7 \pm 0,8$	$<0,01$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	$44,3 \pm 2,1$	$50,7 \pm 2,2$	$<0,01$
NT-proBNP, пг/мл	$1921,1 \pm 70,6$	$861,7 \pm 68,4$	$<0,001$
6-МШТ, м	210,8 [198,8; 219,8]	307,5 [296,6; 323,8]	$<0,001$

При сравнительном анализе сопутствующих заболеваний обе группы были сопоставимы по сахарному диабету, избыточной массе тела, дислипидемии ($p > 0,05$). В 1-й группе частота встречаемости артериальной гипертензии была значимо выше ($p < 0,05$). При оценивании результатов теста 6-минутной ходьбы (6-МШТ) выявлены статистически значимые различия: наименьшая дистанция зарегистрирована в группе пациентов с сочетанной патологией – ХОБЛ и ФП ($p < 0,05$). Уровень NT-proBNP в 1-й группе существенно превышал аналогичный показатель во 2-й группе ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов 1-й группы отмечалось значимое снижение СКФ по сравнению со 2-й группой ($p < 0,01$). Анализ маркеров системного воспаления продемонстрировал повышение уровней СРБ и фибриногена в обеих когортах, однако в 1-й группе данные

показатели были статистически значимо выше (табл. 1). Этот факт отражает более выраженную системную воспалительную активность у данной категории больных и указывает на роль хронического воспаления как ключевого патогенетического звена, определяющего тяжесть течения заболевания.

У пациентов 1-й группы отмечались более выраженные структурно-функциональные изменения сердца по сравнению со 2-й группой. При поступлении в стационар в 1-й группе ФВ ЛЖ составила $38,6 \pm 2,6\%$, во 2-й – $53,2 \pm 2,9\%$ ($p < 0,001$); ФАС ПЖ – $20,1 \pm 1,9\%$ и $30,3 \pm 2,3\%$ соответственно ($p < 0,01$). Уровень СДЛА в 1-й группе также значимо превышал показатель 2-й группы и составил $46,3 \pm 3,7$ мм рт. ст. против $42,1 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Следовательно, в группе больных ХОБЛ в сочета-

нии с ФП отмечались более выраженная степень бронхальной обструкции, большая частота обострений ХОБЛ, а также более низкая переносимость физической нагрузки в сравнении с группой без ФП. Низкая переносимость физической нагрузки и выраженная одышка, характерная для больных ХОБЛ с ФП, может быть следствием как выраженной бронхообструкции, так и формирования легочной гипертензии, а также систолической дисфункции ЛЖ и ПЖ.

Анализ эффективности четырехкомпонентной комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ и ФП (1-я группа) продемонстрировал, что применение АРНИ уже к концу первой недели лечения приводило к значимому снижению выраженности одышки и регрессу отека легкого синдрома. Также был отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии: в ходе исследования не было зарегистрировано случаев возникновения или усиления кашля, ассоциированных с приемом препарата.

Включение в состав квадротерапии препарата класса АРНИ (сакубитрил/валсартан) способствовало

оптимизации гемодинамических параметров, что указывает на восстановление сократительной способности ЛЖ. Положительная динамика кардиальной функции регистрировалась уже через 1 месяц лечения, когда ФВ ЛЖ достигла $44,9 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$). Через 3 месяца наблюдения у пациентов данной группы верифицировано дальнейшее возрастание ФВ ЛЖ на фоне уменьшения внутрисердечных объемов (табл. 2). К моменту завершения исследования было зафиксировано статистически значимое снижение СДЛА ($p < 0,01$). Анализ функционального состояния ПЖ продемонстрировал существенное повышение показателя ФАС, признанного одним из наиболее надежных критериев его глобальной сократимости. В рамках комбинированной терапии препарат Юперо продемонстрировал выраженное преимущество, обеспечив снижение уровня NT-proBNP до $1529,8 \pm 91,5$ пг/мл ($p < 0,01$) к концу первого месяца приема (на этапе стартовой дозы). К окончанию периода наблюдения отмечалось дальнейшее статистически значимое снижение уровня данного биомаркера (табл. 2).

Таблица 2

Динамика функциональных показателей у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ФП на фоне лечения ингибитором ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), $n = 28$

Показатель	До лечения	Через 3 месяца лечения	p
КДО ЛЖ, мл	$150,1 \pm 4,3$	$134,1 \pm 3,7$	$<0,01$
КСО ЛЖ, мл	$90,6 \pm 3,9$	$70,7 \pm 4,3$	$<0,01$
УО ЛЖ, мл	$59,5 \pm 1,3$	$63,4 \pm 1,2$	$<0,05$
ФВ ЛЖ, %	$38,6 \pm 2,6$	$46,3 \pm 1,2$	$<0,01$
ФАС ПЖ, %	$20,1 \pm 1,9$	$30,5 \pm 2,5$	$<0,01$
СДЛА, мм рт.ст.	$46,3 \pm 3,7$	$29,1 \pm 4,1$	$<0,01$
6-МШТ, м	210,8 [198,8; 219,8]	392,6 [363,9; 421,4]	$<0,001$
NT-proBNP, пг/мл	$1921,1 \pm 70,6$	$750,3 \pm 58,5$	$<0,001$
Скорость клубочковой фильтрации, л/мин/1,73 м ²	$48,4 \pm 3,8$	$62,8 \pm 4,32$	$<0,05$
ОФВ ₁ , % после бронходилатационного теста	$36,6 \pm 2,6$	$49,1 \pm 4,1$	$<0,05$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % после бронходилатационного теста	$39,7 \pm 3,1$	$52,5 \pm 3,7$	$<0,05$

При исследовании динамики вентиляционной функции легких было установлено статистически значимое улучшение показателей бронхальной проходимости (табл. 2). Через 3 месяца терапии было зафиксировано повышение толерантности к физической нагрузке: отмечен значимый прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ($p < 0,01$), что сопровождалось положительной динамикой функционального статуса пациентов с уменьшением функционального класса ХСН с IV до III, с III до II. К моменту завершения исследования также было зарегистрировано значимое улучшение функционального состояния почек, выразившееся в позитивной динамике СКФ (табл. 2)

Выводы

1. Сочетание ХОБЛ и фибрилляции предсердий ассоциировано с более тяжелым клиническим течением заболевания, выраженным снижением функции внешнего дыхания, а также со структурно-функциональными нарушениями, как правых, так и левых отделов сердца. Данные изменения клинически проявляются статистически значимым усилением одышки и выраженным снижением толерантности к физической нагрузке.

2. Включение препарата класса АРНИ в состав четырехкомпонентной комбинированной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

со сниженной фракцией выброса обеспечивает быстрое достижение клинического эффекта, характеризуется благоприятным профилем переносимости и способствует значимому улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики.

3. Применение АРНИ у данной категории больных приводит к увеличению дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, снижению уровня NT-proBNP и повышению СКФ, что указывает на замедление процессов кардиального ремоделирования и прогрессирования сердечной недостаточности, а также потенциально ассоциировано с улучшением долгосрочного прогноза и снижением риска повторных госпитализаций.

4. У коморбидных пациентов с ХОБЛ и ФП целесообразно

образно использовать препарат АРНИ в комплексной терапии с целью улучшения гемодинамических показателей и снижения риска осложнений.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь лёгких 2024. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf
2. Полянская Е.В., Колосов В.П., Безруков Н.С., Манаков Л.Г. Косвенное экономическое бремя от заболеваемости болезнями органов дыхания (на примере Амурской области) // Здоровоохранение Российской Федерации. 2014. Т. 58, № 2. С. 43-45. EDN: SCLJUT.
3. Agustí A., Celli B.R., Criner G.J., Halpin D., Anzueto A., Barnes P., Bourbeau J., Han M.K., Martinez F.J., Montes de Oca M., Mortimer K., Papi A., Pavord I., Roche N., Salvi S., Sin D.D., Singh D., Stockley R., López Varela M.V., Wedzicha J.A., Vogelmeier C.F. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2023. Vol. 207, №7. P.819–837. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP>
4. Котляров С.Н., Любавин А.В. Клинико-функциональные характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и фибрилляцией предсердий // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т.13, №4. С.591–602. <https://doi.org/10.23888/hmj2025134591-602>
5. Леонова Е.И., Адашева Т.В., Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Павлов С.В. Клинико-функциональный статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и фибрилляцией предсердий // Пульмонология. 2017. Т.27, №6. С.760–766. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-760-766>
6. Глова С.Е., Разумовский И.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и фибрилляция предсердий // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т.2, №4. С.22–29. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-22-29>
7. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т.20, №3. С.91–99. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
8. Голухова Е.З., Голицын С.П., Михайлов Е.Н., Ревшвили А.Ш., Аракелян М.Г., Васильева Е.Ю., Давтян К.В., Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Бокерия Л.А., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Иртюга О.Б., Канорский С.Г., Лебедев Д.С., Новикова Н.А., Попов С.В., Сергуладзе С.Ю., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2025 // Российский кардиологический журнал. 2025. Т.30, №11. С.123–224. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6668>
9. Шляхто Е.В., Авдеев С.Н., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллеваальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Звартау Н.Э., Кобалава Ж.Д., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Терещенко С.Н., Фомин И.В., Барбараш О.Л., Виноградова Н.Г., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Космачева Е.Д., Невзорова В.А., Рейтблат О.М., Соловьева А.Е., Медведева Е.А., Зорина Е.А. Частота и клинико-прогностическое значение хронической обструктивной болезни лёгких у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью: субанализ данных проспективного многоцентрового регистрового исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН // Российский кардиологический журнал. 2025. Т.30, №11. С.6–27. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6522>
10. Romiti G.F., Corica B., Mei D.A., Frost F., Bisson A., Boriani G., Bucci T., Olshansky B., Chao T.F., Huisman M.V., Proietti M., Lip G.Y.H. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: an analysis from the GLORIA-AF registry // Europace. 2023. Vol.26, №1. Article number: euac021. <https://doi.org/10.1093/europace/eaac021>
11. Şahan E., Bulut S. Relationship between disease severity and atrial fibrillation in chronic obstructive pulmonary disease // Turk Kardiyol. Dern. Ars. 2021. Vol.49, №7. P.517–521. <https://doi.org/10.5543/tkda.2021.43081>
12. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беграбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Виллеваальде С.В., Виноградова Н.Г., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гринштейн Ю.И., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затеищников Д.А., Звартау Н.Э., Иртюга О.Б., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Михайлов Е.Н., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недогода С.В., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перелеч Н.Б., Погосова Н.В., Римская Е.М., Самко А.Н., Саидова М.А., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Федотов П.А., Фомин И.В., Хасанов Н.Р., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хро-

ническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т.29, №11. С.251–349. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>

13. Калимулин О.А., Рудченко И.В., Кольцов А.В., Щербатюк О.В., Бологов С.Г., Качнов В.А. Опыт применения первого представителя класса АРНИ (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор) сакубитрил/валсартан у пациентов с кардиопульмональной патологией // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т.38, № 1. С.27–29. EDN: GTQRNW.

14. Меньшикова И.Г., Магалайс Е.В., Скляр И.В., Лоскутова Н.В. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности // Амурский медицинский журнал. 2024. Т.12, №2(37). С.44–49. <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2024-12-2-44>

REFERENCES

1. Clinical Guidelines. Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024. Available at: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>

2. Polyanskaya E.V., Kolosov V.P., Bezrukov N.S., Manakov L.G. The indirect economic burden of morbidity of respiratory organs diseases: the example of Amur region. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii = Health care of the Russian Federation* 2014; 58(2):43–45 (in Russian).

3. Agustí A., Celli B.R., Criner G.J., Halpin D., Anzueto A., Barnes P., Bourbeau J., Han M.K., Martinez F.J., Montes de Oca M., Mortimer K., Papi A., Pavord I., Roche N., Salvi S., Sin D.D., Singh D., Stockley R., López Varela M.V., Wedzicha J.A., Vogelmeier C.F. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207(7):819–837. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP>

4. Kotlyarov S.N., Lyubavin A.V. [Clinical and functional characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)* 2025; 13(4):591–602 (in Russian). <https://doi.org/10.23888/hmj2025134591-602>

5. Leonova E.I., Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Pavlov S.V. [Clinical and functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation]. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2017; 27(6):760–766 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-760-766>

6. Glova S.E., Razumovsky I.V. [Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South Russian Journal of Therapeutic Practice* 2021; 2(4):22–29 (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-22-29>

7. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20(3):91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>

8. Golukhova E.Z., Golitsyn S.P., Mikhailov E.N., Revishvili A.Sh., Arakelyan M.G., Vasilyeva E.Yu., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E.A., Laioovich L.Yu., Mironov N.Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Rzaev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A.V., Andreev D.A., Artyukhina E.A., Barbarash O.L., Bokeria L.A., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Irtyuga O.B., Kanorsky S.G., Lebedev D.S., Novikova N.A., Popov S.V., Serguladze S.Yu., Filatov A.G., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V. [2025 Clinical practice guidelines for atrial fibrillation and flutter]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2025; 30(11):123–224 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6668>

9. Shlyakhto E.V., Avdeev S.N., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Zvartau N.E., Kobalava Zh.D., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Tereshchenko S.N., Fomin I.V., Barbarash O.L., Vinogradova N.G., Duplyakov D.V., Zhirov I.V., Kosmacheva E.D., Nevzorova V.A., Reitblat O.M., Solovieva A.E., Medvedeva E.A., Zorina E.A. [Frequency and clinical-prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in outpatients with heart failure: subanalysis of the prospective multicenter registry study PRIORITY-HF]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2025; 33(11S):6–27 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6522>

10. Romiti G.F., Corica B., Mei D.A., Frost F., Bisson A., Boriani G., Bucci T., Olshansky B., Chao T.F., Huisman M.V., Proietti M., Lip G.Y.H. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: an analysis from the GLORIA-AF registry. *Europace* 2023; 26(1):euae021. <https://doi.org/10.1093/europace/euae021>

11. Şahan E., Bulut S. Relationship between disease severity and atrial fibrillation in chronic obstructive pulmonary disease. *Türk Kardiyol. Dern. Ars.* 2021; 49(7):517–521. <https://doi.org/10.5543/tkda.2021.43081>

12. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Vasyuk Yu.A., Villevalde S.V., Vinogradova N.G., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Glezer M.G., Gautier S.V., Grinstein Yu.I., Dovzhenko T.V., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhirov I.V., Zateishchikov D.A., Zvartau N.E., Irtyuga O.B., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Matskeplishvili S.T., Mikhailov E.N., Nasonova N., Narusov O.Yu., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Ovchinnikov A.G., Orlova Ya.A., Perepech N.B., Pogosova N.V., Rimsкая E.M., Samko A.N., Saidova M.A., Sapelnikov O.V., Safiullina A.A., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitskiy V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko A.S., Chesnikova A.I., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khasanov N.R., Shevchenko A.O., Shaposhnik I.I., Shariya M.A., Shlyakhto E.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. [2024 Clinical practice guidelines for chronic heart failure]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2024; 29(11):251–349 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>

13. Kalimulin O.A., Rudchenko I.V., Koltsov A.V., Shcherbatyuk O.V., Bologov S.G., Kachnov V.A. [Experience with the first representative of the ARNI class (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) sacubitril/valsartan in patients with cardiopulmonary pathology]. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Proceedings of the Russian Military Medical Academy* 2019; 38(1):27–29 (in Russian).

14. Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V. [Modern approaches to the treatment of chronic heart failure]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* = *Amur Medical Journal* 2024; 12(2-37):44–49 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2024-12-2-44>

Информация об авторах:

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

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

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

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

Author information:

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

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

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

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

Поступила 17.06.2026
Принята к печати 27.07.2026

Received June 17, 2026
Accepted July 27, 2026

УДК 616.24-002:579.842.16

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-51-60

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* (ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ)

В.С.Боровицкий^{1,2}

¹Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», 125130, Москва, ул. Нарвская, 15а, стр. 1

²Кировское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кирово-Чепецкая центральная районная больница», 613040, Кировская область, г. Кирово-Чепецк, ул. Созонтова, 3

РЕЗЮМЕ. Цель. Определить клинические особенности течения внебольничной пневмонии (ВП), вызванной *Klebsiella pneumoniae*. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое сплошное ретроспективное исследование 52 пациентов (все ВИЧ-отрицательные) с диагнозом ВП, вызванная *K. pneumoniae*. Применялся кластерный анализ (для создания дендрограмм) с иерархическим алгоритмом кластеризации. **Результаты.** Выявлено, что наблюдались два возрастных пика заболеваемости пневмонией, вызываемой *K. pneumoniae*: 30–39 лет – 23,1% и 50–59 лет – 21,2%. В структуре обследованных преобладали жители городов (80,8%); острое начало заболевания зафиксировано в 84,6% случаев. Общие интоксикационные жалобы: лихорадка (88,5%), слабость (92,3%), повышенная потливость (28,8%), снижение аппетита (15,4%), головные боли (9,6%), озноб, похудение, головокружение (по 7,7% больных). Респираторные жалобы: кашель с мокротой (100%); трудно отделяемая мокрота – 78,8% (с преобладанием у женщин (1,3:1)); одышка – 69,2% (преимущественно у мужчин (1,4:1)); боли в грудной клетке – 23,1%; гнойная мокрота – 19,2%; кровохаркание – 3,8%. Аускультативные и перкуторные феномены: жёсткое дыхание – 78,8% (чаще у мужчин – 1,5:1); ослабленное дыхание над местом поражения – 71,2%; притупление перкуторного тона над местом поражения – 61,5%; сухие хрипы – 57,7%, (превалировали у мужчин – 1,5:1); влажные хрипы – 23,1%; везикулярное (нормальное) дыхание – 19,2% (чаще у женщин в соотношении 12:1). **Заключение.** Таким образом, современное течение внебольничной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, характеризуется выраженным интоксикационным синдромом (превалирование слабости – 92,3% и лихорадки – 88,5%) и обязательным наличием продуктивного кашля (100%). Несмотря на то, что у 65,4% пациентов диагностируется дыхательная недостаточность, общее состояние большинства больных при госпитализации расценивается как удовлетворительное, что предопределяет благоприятный прогноз. Выявлены значимые гендерные особенности клинической картины: у мужчин достоверно чаще регистрируются одышка ($p = 0,039$), жёсткое дыхание ($p = 0,002$) и сухие хрипы ($p = 0,032$). Для женщин более характерны затрудненное отхождение мокроты ($p = 0,025$) и сохранное везикулярное дыхание ($p < 0,001$). Установленные клинико-анамнестические различия могут быть использованы для совершенствования диагностических алгоритмов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, клинические проявления.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CAUSED BY *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* (GENDER ASPECTS)

V.S.Borovitsky^{1,2}

¹Federal State Institution "Research Institute of the Federal Penitentiary Service", building 1, 15a Narvskaya Str., Moscow, 125130, Russian Federation

²Kirov Regional State Budgetary Healthcare Institution "Kirovo-Chepetsk Central District Hospital", 3 Sozontova Str., Kirov Region, Kirovo-Chepetsk, 613040, Russian Federation

Контактная информация

Владислав Семенович Боровицкий, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», 125130, Россия, г. Москва, ул. Нарвская, 15а, стр. 1. E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Vladislav S. Borovitsky, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Federal State Institution "Research Institute of the Federal Penitentiary Service", building 1, 15a Narvskaya Str., Moscow, 125130, Russian Federation. E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Для цитирования:

Боровицкий В.С. Клиническая характеристика внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* (гендерные аспекты) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.51–60. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-51-60

For citation:

Borovitsky V.S. Clinical characteristics of community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* (gender aspects). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):51–60 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-51-60

SUMMARY. Aim. To determine the clinical features of community-acquired pneumonia (CAP) caused by *Klebsiella pneumoniae*. **Materials and methods.** A single-center, consecutive, retrospective study was conducted involving 52 HIV-negative patients diagnosed with *K. pneumoniae*-associated CAP. Hierarchical cluster analysis was used to construct dendrograms. **Results.** Two age peaks of pneumonia incidence were identified: 30–39 years (23.1%) and 50–59 years (21.2%). Most patients were urban residents (80.8%), and acute disease onset was documented in 84.6% of cases. Systemic intoxication symptoms included fever (88.5%), weakness (92.3%), excessive sweating (28.8%), reduced appetite (15.4%), headache (9.6%), and chills, weight loss, or dizziness (each in 7.7% of patients). Respiratory symptoms: productive cough (100%); difficult-to-expectorate sputum in 78.8% (more common in women, ratio 1.3:1); dyspnea in 69.2% (predominantly in men, ratio 1.4:1); chest pain (23.1%); purulent sputum (19.2%); hemoptysis (3.8%). Auscultatory and percussory findings: harsh breath sounds in 78.8% (more frequent in men, ratio 1.5:1); diminished breath sounds over the affected area (71.2%); dullness to percussion over the lesion (61.5%); dry crackles in 57.7% (predominantly in men, ratio 1.5:1); moist crackles (23.1%); vesicular (normal) breath sounds in 19.2% (significantly more common in women, ratio 12:1). **Conclusion.** Current clinical presentation of *K. pneumoniae*-associated CAP is characterized by prominent systemic intoxication (weakness in 92.3%, fever in 88.5%) and universal presence of productive cough (100%). Although respiratory insufficiency was diagnosed in 65.4% of patients, the majority were in satisfactory general condition upon hospitalization, indicating a favorable prognosis. Significant gender-related differences were observed: men had significantly higher rates of dyspnea ($p = 0.039$), harsh breath sounds ($p = 0.002$), and dry crackles ($p = 0.032$). Women more commonly exhibited difficult sputum expectoration ($p = 0.025$) and preserved vesicular breath sounds ($p < 0.001$). These clinical and anamnestic distinctions may be used to refine diagnostic algorithms.

Key words: community-acquired pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, clinical manifestations.

Внебольничная пневмония (ВП) является острым инфекционным заболеванием, характеризующимся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией. ВП занимает лидирующие позиции по числу дней нетрудоспособности людей, ежегодно становясь причиной 3 миллионов смертей во всем мире [1, 2]. Распределение возбудителей ВП по частоте является важной информацией для выбора антибиотика. По данным Азиатской сети по надзору за устойчивыми патогенами (ANSORP) наиболее частым изолятом оказался *Streptococcus pneumoniae* – 29,2%, затем *Klebsiella pneumoniae* – 15,4%, *Haemophilus influenzae* – 15,1%, *Chlamydomydia pneumoniae* – 13,4% и *Mycoplasma pneumoniae* – 11,0% [3]. По данным 48 исследований у детей до 5 лет с установленной ВП из Китая (более ста тысяч пациентов) самыми выявляемыми бактериальными возбудителями были *K. pneumoniae* (5,4%), *S. pneumoniae* (5,2%), *Escherichia coli* (5,2%), *Staphylococcus aureus* (3,9%), *H. influenzae* (3,6%) и *Haemophilus parainfluenzae* (3,3%) [4]. В другой работе сообщается, что выделяемыми возбудителями ВП у взрослых были *S. pneumoniae* – 19,5%, *M. pneumoniae* – 15,3%, *H. influenzae* – 13,2%, *S. aureus* – 10,5%, *K. pneumoniae* – 10,1% и *Haemophilus parainfluenzae* – 6,4% [5], то есть на двух пациентов с пневмококковой ВП приходится один с *K. pneumoniae*. Учитывая широкое использование пневмококковых вакцин для профилактики, в настоящее время будет происходить постепенное снижение выявления пневмококка, как причины ВП, и выход на первые роли вторых и третьих по частоте микроорганизмов.

K. pneumoniae считается распространенным оппортунистическим патогеном, вызывающим нозокомиальные инфекции, включая менингит, пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей [6–8]. Кроме того, *K. pneumoniae* способна инициировать внебольничные инфекции, такие как абсцесс печени, эндофтальмит и

менингит у здоровых людей [9]. В настоящее время циркулируют два типа *K. pneumoniae*: «классический» и «гипервирулентный». Наиболее изучен первый тип, который является условно-патогенным, демонстрирует высокую антибиотикорезистентность, поэтому занимает место среди патогенов группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и несколько видов *Enterobacter*) [10]. Гипервирулентный тип *K. pneumoniae* резистентен к ампициллину, но обычно чувствителен к цефалоспорином и карбапенемам. Однако в ряде исследований описываются штаммы с множественной антибиотикорезистентностью [11–13]. Стоит отметить, что данный тип *K. pneumoniae* активно распространяется по всему миру и, в отличие от инфекций классической *K. pneumoniae*, чаще вызывает инфекционные заболевания у молодых здоровых людей [6].

Путем поиска в базе данных биомедицинских публикаций PubMed по запросу «Community-Acquired pneumonia» за последние десять лет всех клинических исследований за исключением книг, документов публикаций, обзоров, систематических обзоров и мета-анализов – большинство публикаций посвящено пневмококковой пневмонии. В русскоязычном сегменте литературы за последние 10 лет лишь в единичных статьях обзорного характера рассматриваются особенности клинического течения внебольничной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*. Например, в работе О.В. Фесенко и соавторов (2019 г.) проведен анализ публикаций на протяжении длительного времени, посвященный изучаемой проблеме, в том числе в сравнении с собственными данными [14].

К сожалению, в настоящее время авторы в публикациях (в том числе и в учебных пособиях) не разделяют внебольничную и нозокомиальную ВП, вызванную *K. pneumoniae*, в современных клинических рекомендациях между ними не описаны клиниче-

ские отличия [1]. Следует отметить отсутствие современных публикаций, в которых даётся чёткая картина клинических проявлений ВП, причина которой – *K. pneumoniae*. Цель исследования – определить клинические особенности течения ВП, вызванной *K. pneumoniae*.

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое сплошное ретроспективное исследование (тип – серия случаев). В исследование были включены 52 пациента (все ВИЧ-отрицательные), 55,8% (29/52) мужского (1-я группа) и 44,2% (23/52) женского пола (2-я группа), находившиеся с 2016 по 2022 год на лечении в дневном стационарном (в поликлинике), терапевтическом, инфекционном отделениях с диагнозом ВП в Кировском областном государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Кирово-Чепецкая центральная районная больница». Исследование было сплошное, поэтому критерии исключения не рассматривались. У всех пациентов при микробиологическом исследовании мокроты была обнаружена *K. pneumoniae*. При поступлении в стационар всем пациентам проводились: сбор анамнеза (обращалось внимание на начало развития заболевания), общее клиническое обследование (преобладающие симптомы и синдромы), рентгенологические и лабораторные исследования. Диагноз ВП устанавливался на основании общепринятых критериев диагностики заболевания [1]. Формулировка диагнозов соответствовала Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10). Все пациенты до госпитализации в стационар лечились только симптоматическими средствами без использования антибактериальных препаратов. Заключение этического комитета не требовалось, ввиду того что ретроспективный анализ проводился на основании данных медицинской документации, существовавшей до этапа инициации исследования, следовательно, какая-либо возможность идентификации испытуемых была исключена. Определение чувствительности к антибиотикам: определение минимальных подавляющих концентраций проводилось методом последовательных

двукратных разведений в бульоне Мюллера-Хинтон (по стандарту ISO 20776-1:2006). Определение клинических категорий чувствительности осуществлялось в соответствии с пограничными значениями МПК (минимальной подавляющей концентрации) Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) v.13.0, 2023 г. (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints).

Процедуры статистического анализа выполнялись в статистическом программном комплексе Medcalc версия 19.2, 2017 г. (MedCalc Software Ltd, Бельгия), с помощью пакета прикладных программ OpenEpi версия 2.3, 2009 г. (Centers for Disease Control and Prevention, США), Statistica версия 6.0, 2001 г. (StatSoft, Inc., США). Качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Все количественные данные проверялись нами на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (с поправкой значимости Лиллиефорса) и критерия Д'Агостино-Пирсона. Предположение о соответствии распределения данных по закону нормального распределения у большинства показателей не подтвердилось, поэтому данные представлены в виде: медиана (Me), верхний (75-й перцентиль) и нижний (25-й перцентиль) квартили – (Me; 25-75%). Для уточнения взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков с использованием анализа парных таблиц сопряжённости вычислялся критерий Пирсона (χ^2) без поправки Йейтса на непрерывность для числа степеней свободы $df = 1$ (односторонняя гипотеза распределения данных). Критерий Манна-Уитни (U) (двусторонняя гипотеза распределения данных) использовался для определения статистически значимого различия положения медианы двух независимых выборок. Уровень значимости (p), установлен на отметке 0,05 [15]. При проведении кластерного анализа (для создания дендрограмм) использовался иерархический алгоритм кластеризации: мера расстояния – евклидово расстояние, в качестве меры сходства – метод Варда [16].

Показатели, характеризующие пациентов (социальные, лабораторные) представлены для большей наглядности в виде таблиц 1–4.

Таблица 1

Распределение больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae* по возрасту, % (абс.)

Группы	Возраст, годы						
	< 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	> 70
Мужчины, n = 29	3,4% (1)	3,4% (1)	24,1% (7)	3,4% (1)	20,7% (6)	20,7% (6)	24,1% (7)
Женщины, n = 23	4,3% (1)	17,4% (4)	21,7% (5)	4,3% (1)	21,7% (5)	13,0% (3)	17,4% (4)
Всего, n = 52	3,8% (2)	9,6% (5)	23,1% (12)	3,8% (2)	21,2% (11)	17,3% (9)	21,2% (11)
χ^2 ; p для DF = 1	0,028; 0,434	2,869; 0,04	0,042; 0,41	0,028; 0,434	0,008; 0,463	0,524; 0,235	0,35; 0,277

Наибольшее число, почти четверть больных ВП, вызванной *K. pneumoniae*, были в возрасте 30–39 лет – это наиболее трудоспособный возраст и пятая часть – в возрасте 50–59 лет. При этом статистически значимого различия по полу в возрастных группах не было выявлено (табл. 1). Медиана и квартили возраста для мужчин составляли – 57 (37–69), женщин – 50 (31–63), всего – 52 (35–68) лет (U Манна-Уитни = 258,0; $p =$

0,164). Повышенный вес тела определялся у 50,0% в 1-й группе и 60,9% – у женщин, со статистически значимым различием ($p = 0,031$). По социальным признакам пациенты обеих групп статистически значимо не различались, кроме наличия курения – чаще курильщиками были больные мужского пола – 65,5% ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Социальная характеристика больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, включенных в исследование, % (абс.)

Признаки	Мужчины, n = 29	Женщины, n = 23	Всего, n = 52	χ^2 ; p
житель города	75,9% (22)	87,0% (20)	80,8% (42)	1,016; 0,158
житель сельской местности	24,1% (7)	13,0% (3)	19,2% (10)	1,016; 0,158
Образование: отсутствует, начальное или неполное среднее	3,4% (1)	4,3% (1)	3,8% (2)	0,028; 0,434
среднее или средне-специальное	89,7% (26)	87,0% (20)	88,5% (46)	0,092; 0,381
высшее (полное и незаконченное)	6,9% (2)	8,7% (2)	7,7% (4)	0,058; 0,405
инвалидность	17,2% (5)	-	9,6% (5)	-
инвалидность (3 группа)	10,3% (3)	-	5,8% (3)	-
инвалидность (2 группа)	6,9% (2)	-	3,8% (2)	-
пенсионер	41,4% (12)	30,4% (7)	36,5% (19)	0,663; 0,208
курение	65,5% (19)	13,0% (3)	42,3% (22)	14,47; <0,001
злоупотребление алкоголя	20,7% (6)	-	11,5% (6)	-
употребление наркотиков	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-

По количественным лабораторным показателям общего анализа крови группы статистически значимо различались по медианам 1-й и 2-й группы: абсолютное число лейкоцитов, абсолютное число моноцитов, абсолютное число нейтрофилов; биохимического анализа – уровень креатинина и уровень общего билирубина (табл. 3).

Для больных ВП, вызванной *K. pneumoniae*, было характерно наиболее частое одностороннее поражение правого лёгкого как в 1-й, так и во 2-й группе. При этом статистически значимо наиболее часто поражалось 1-2 сегмента во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p = 0,012$). Патология 3-х и более долей лёгких была обнаружена лишь у 10,3% пациентов 1-й группы (табл. 4).

Были проанализированы данные по вакцинации пневмококковой вакциной (без уточнения вида) до заболевания у 9,1% (22/52) больных: у 34,5% (10/29) мужчин и 52,1% (12/23) женщин. В итоге были вакцинированы пневмококковой вакциной до заболевания ВП один мужчина и одна женщина.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены для большей наглядности в виде таблиц 5–9 и рисунка.

Острое начало заболевания (что характерно для ВП) определялось у большинства пациентов – 84,6% (44/52), при этом различие статистически не было

значимо при сравнении групп мужчин 79,3% (23/29) и женщин – 91,3% (21/23) ($p = 0,117$). Стоит отметить постепенное начало заболевания у 15,4% (8/52) в общей группе. Контакт с инфекционным (ОРВИ) больным в анамнезе заболевания отмечали 13,8% мужчин и 17,4% женщин. Медиана длительности бронхопульмональных жалоб до госпитализации в стационар составляла для мужчин – 7 (4–14), для женщин – 9 (6–13) дней ($p = 0,690$), в общей группе – 7 (5–13) дней. Наибольшее число больных было госпитализировано в стационар по направлению участкового терапевта после результатов обзорного снимка органов грудной клетки или цифровой флюорографии – 78,8% (41/52), 9,6% (5/52) доставлены бригадой скорой медицинской помощи. При госпитализации в стационар у 78,9% (41/52) состояние расценивалось как удовлетворительное, средней степени тяжести – у 19,2% (10/52), тяжёлое – у 1,9% (1/52), на основании этого и выбиралось отделение для лечения.

Среди общих интоксикационных жалоб наиболее часто определялись: слабость и лихорадка (табл. 5). Медиана температуры тела при лихорадке составляла: у мужчин 38,0 (38,0–38,5) °C, при наименьшем значении – 37,0 °C, наибольшем – 39,5 °C, у женщин – 38,0 (37,8–38,6) °C, 37,0 °C и 39,1 °C, в целом – 38,0 (37,8–38,5) °C, 37,0 °C и 39,5 °C.

Таблица 3

Характеристика больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, по клинико-лабораторным данным (Ме; 25-75%)

Признаки	Мужчины (n = 29)	Женщины (n = 23)	Всего (n = 52)	U; p
день от начала заболевания	7; 4-14	9; 6-13	7; 5-13	312,0; 0,690
день выполнения ФГ после начала заболевания	7; 4-11	7; 6-12	7; 4-11	296,0; 0,486
длительность госпитализации (дней)	11; 10-19	10; 8-16	10; 9-17	269,5; 0,234
гемоглобин (г/л)	136 (117-147,5)	128 (122-138,5)	134 (122-145)	270,0; 0,2417
гематокрит (%)	39,1 (34,2-44,2)	38,5 (33,7-41,8)	38,7 (34-42,2)	249,5; 0,4796
эритроциты ($\cdot 10^{12}/л$)	4,6 (4,1-5,0)	4,45 (4,0-4,7)	4,5 (4,0-4,9)	273,5; 0,4994
лейкоциты ($\cdot 10^9/л$)	8,9 (8,2-11,3)	7,1 (5,7-9,2)	8,4 (6,8-9,6)	193,5; 0,0099
лимфоциты ($\cdot 10^9/л$)	2,1 (1,7-2,6)	2,3 (1,6-2,7)	2,2 (1,6-2,7)	204,0; 0,5572
моноциты ($\cdot 10^9/л$)	0,75 (0,6-1,0)	0,65 (0,5-0,7)	0,69 (0,6-0,9)	146,5; 0,0461
нейтрофилы ($\cdot 10^9/л$)	5,86 (4,5-6,9)	3,86 (3,3-5,5)	5,2 (3,7-6,8)	130,5; 0,0261
тромбоциты ($\cdot 10^9/л$)	258,0 (185,3-373,8)	286,0 (232,3-339,3)	263 (214-349)	252,5; 0,2588
СОЭ (мм/час)	49 (19-64)	34 (23-43)	37 (22-56)	249,0; 0,183
глюкоза (ммоль/л)	5,72 (5,37-6,3)	6,18 (5,11-6,4)	5,96 (5,29-6,34)	302,0; 0,907
мочевина (ммоль/л)	4,3 (3,3-7,6)	3,0 (2,8-6,6)	4,3 (3,0-7,2)	32,50; 0,421
креатинин (мкмоль/л)	82,95 (72,5-96,0)	70,65 (61,5-78,9)	77,25 (63,65-87,9)	160,0; 0,012
АЛТ (Ед/л)	23,6 (17,5-36,4)	20,8 (12,5-31,3)	22,3 (15,5-34,0)	248,0; 0,267
АСТ (Ед/л)	30,1 (20,4-43,0)	21,2 (17,7-35,5)	25,5 (19,1-41,2)	211,0; 0,149
общий билирубин (мкмоль/л)	13,3 (10,0-15,5)	7,9 (6,8-12,3)	11,4 (7,3-14,2)	93,0; 0,019
С-реактивный белок (мг/л)	50,1 (11,2-110,1)	20,1 (5,7-77,9)	29,6 (9,6-86,0)	245,0; 0,145

Примечание: ФГ – флюорография, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 4

Характеристика больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, по клинико-рентгенологическим и микробиологическим показателям, % (абс.)

Признаки		Мужчины n = 29	Женщины n = 23	Всего, n = 52	χ^2 ; p
наличие инвалидности		17,2% (5)	-	9,6% (5)	-
контакт с больным вирусной инфекцией		13,8% (4)	17,4% (4)	15,4% (8)	0,128; 0,361
наличие сопутствующих хронических заболеваний		75,9% (22)	82,6% (19)	78,8% (41)	0,35; 0,277
CURB-65	0 баллов	44,8% (13)	73,9% (17)	57,7% (30)	4,446; 0,0175
	1 балл	44,8% (13)	13,0% (3)	30,8% (16)	6,083; 0,0068
	2 балла	6,9% (2)	13,0% (3)	9,6% (5)	0,558; 0,228
	3 балла	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
поражение лёгких	справа	51,7% (15)	56,5% (13)	53,8% (28)	0,119; 0,365
	слева	24,1% (7)	21,7% (5)	23,1% (12)	0,042; 0,419
	двустороннее	24,1% (7)	21,7% (5)	23,1% (12)	0,042; 0,419
	1-2 сегмента	37,9% (11)	69,6% (16)	51,9% (27)	5,142; 0,012
	1-2 доли	51,7% (15)	30,3% (7)	42,3% (22)	2,382; 0,061
	3 и > долей	10,3% (3)	-	5,8% (3)	-
<i>K. pneumoniae</i> с ESBL		6,9% (2)	17,4% (4)	11,5% (6)	1,357; 0,244

Примечание: ESBL – *K. pneumoniae*, имеющие β -лактамазы расширенного спектра действия (штаммы бактерий, устойчивые к большинству бета-лактамов), CURB-65 – шкала оценки тяжести ВП.

Таблица 5

Общие интоксикационные жалобы больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, % (абс.)

Симптомы	Мужчины, n = 29	Женщины, n = 23	Всего, n = 52	χ^2 ; p
лихорадка	89,7% (26)	87,0% (20)	88,5% (46)	0,092; 0,381
слабость	89,7% (26)	95,7% (22)	92,3% (48)	0,650; 0,210
озноб	6,9% (2)	8,7% (2)	7,7% (4)	0,058; 0,405
снижение аппетита	20,7% (6)	8,7% (2)	15,4% (8)	1,417; 0,117
похудание	13,8% (4)	0(0)	7,7% (4)	-
повышенная потливость	27,6% (8)	30,4% (7)	28,8% (15)	0,051; 0,411
головные боли	10,3% (3)	8,7% (2)	9,6% (5)	0,040; 0,421
головокружение	13,8% (4)	0(0)	7,7% (4)	-

Таким образом, статистически значимого различия между отдельными жалобами общего интоксикационного синдрома у больных по полу не наблюдалось.

Стоит отметить, что наиболее часто среди других

жалоб в изучаемой когорте определялась повышенная утомляемость, общее недомогание и першение в горле, без статистически значимого различия по всем жалобам у больных по полу (табл. 6).

Таблица 6

Другие клинические проявления заболевания у больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, % (абс.)

Симптомы	Мужчины, n = 29	Женщины, n = 23	Всего, n = 52	χ^2 ; p
повышенная утомляемость	24,1% (7)	30,4% (7)	26,9% (14)	0,259; 0,306
общее недомогание	20,7% (6)	21,7% (5)	21,2% (11)	0,008; 0,463
боли в горле при глотании	-	17,4% (4)	7,7% (4)	-
першение в горле	6,9% (2)	21,7% (5)	13,5% (7)	2,426; 0,060
осиплость голоса	-	21,7% (5)	9,6% (5)	-
насморк	6,9% (2)	8,7% (2)	7,7% (4)	0,058; 0,405
миалгия в поясничной области	6,9% (2)	4,3% (1)	5,8% (3)	0,153; 0,348
икота	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
перебои в работе сердца	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
сухость во рту	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
рвота, жидкий стул, сердцебиение	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
тяжесть в правом подреберье	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
слабость в ногах	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
«шум в голове»	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
отёки голеней	3,4% (1)	4,3% (1)	3,8% (2)	0,028; 0,434

Респираторные жалобы пациентов представлены ниже в таблице 7.

Наиболее часто среди респираторных жалоб у больных с ВП, вызванной *K. pneumoniae*, определялся кашель с мокротой по 40,4% слизистого и слизисто-гнойного характера, одышка, которая статистически значимо встречалась у мужчин чаще – 79,3%, чем у женщин – 56,5% ($p = 0,039$). Трудно отделяемая мокрота статистически значимо чаще была у женщин

– 91,3% (21/23), чем у мужчин – 69,0% (20/29) ($p = 0,025$), а в целом – у 78,8% (41/52). Жёлтый цвет мокроты (слизисто-гнойная) выявлялся у 40,4% больных: у мужчин – 34,5%, что было реже по сравнению с женщинами – 47,8% (табл. 7). По данным проведённого кластерного анализа наглядно можно выделить две группы жалоб у больных с ВП, вызванной *K. pneumoniae* (рис.). Больше всего их в кластере жалоб, обусловленных поражением плевры и наличием

обструктивных нарушений, меньше в кластере жалоб, связанных с поражением аппарата выработки мокроты

и обтурации мелких воздухоносных путей (одышка).

Таблица 7

Респираторные жалобы больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, % (абс.)

Симптомы		Мужчины, n = 29	Женщины, n = 23	Всего, n = 52	χ^2 ; p
одышка		79,3% (23)	56,5% (13)	69,2% (36)	3,127; 0,039
боли в грудной клетке		24,1% (7)	21,7% (5)	23,1% (12)	0,416; 0,419
кашель с мокротой		100% (29)	100% (23)	100% (52)	-
характер мокроты	слизистая	44,8% (13)	34,8% (8)	40,4% (21)	0,538; 0,232
	слизисто-гнойная	34,5% (10)	47,8% (11)	40,4% (21)	0,949; 0,165
	гнойная	20,7% (6)	17,4% (4)	19,2% (10)	0,090; 0,382
кровохаркание		6,9% (2)	0 (0)	3,8% (2)	-
дистантные хрипы		20,7% (6)	0 (0)	11,5% (6)	-
приступы удушья		3,4% (1)	0 (0)	1,9% (1)	-



Рис. Взаимосвязь респираторных жалоб больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, по данным кластерного анализа.

Наиболее часто среди аускультативных феноменов у больных с ВП, вызванной *K. pneumoniae*, определялось жёсткое дыхание (преимущественно у мужчин ($p = 0,002$)), ослабленное дыхание над местом поражения, сухие хрипы (табл. 8). Во второй группе регулярнее, чем в первой отмечалось притупление перкуторного тона над местом поражения, везикулярное (нормальное) дыхание. Стоит обратить внимание на наличие влажных хрипов у менее четверти всех больных – 23,1%.

При осмотре гепатомегалия (верифицированная при ультразвуковом исследовании) наиболее часто выявлялась у мужчин – 20,7% (6/29), чем у женщин – 8,7% (2/23) ($p = 0,117$), спленомегалия была зарегистрирована только у женщин – 8,7% (2/23).

Чаще всего среди осложнений заболевания определялась дыхательная недостаточность (табл. 9). Вторым по частоте выявления был плеврит, который встречался статистически значимо в большем числе случаев в группе мужчин, чем женщин ($p = 0,025$). Следует отметить, что течение ВП сопровождалось развитием осложнений преимущественно у мужчин ($p = 0,019$).

Считается, что симптоматика нетяжелой пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, аналогична общим проявлениям ВП другой этиологии. Пациенты предъявляют жалобы на кашель, лихорадку, боль плеврального характера в грудной клетке и одышку [14]. По нашим данным кашель с мокротой встречался у всех больных, лихорадка – у 88,5%, одышка – реже, а боли в грудной клетке у менее, чем четверти. Принципиальным различием между ВП, вызванной *S. pneumoniae* и *K. pneumoniae*, принято считать характер выделяемой мокроты. Мокрота при пневмококковой пневмонии описывается как «окрашенная кровью» или «ржавого цвета», а при фридлендеровской пневмонии – как «смородиновое желе» [14]. Действительно, данный клинический признак у заболевания сохранялся: у наших пациентов жёлтый цвет мокроты был в 40,4%, при этом трудно отделяемая мокрота – в 78,8% случаев. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 39-40 °C [14]. В нашем исследовании острое начало отмечалось у 84,6%. Медиана значения лихорадки – 38,0 (37,8-38,5) °C, при наименьшем значении – 37,0 °C и наибольшем – 39,5 °C. Таким об-

разом, в настоящем исследовании для ВП, вызванной *K. pneumoniae*, был характерен несколько меньший уровень лихорадки. По данным ряда авторов при проведении анализа клинической картины в случаях пневмонии, обусловленной *K. pneumoniae*, также не было выявлено характерных отличительных особенностей. Клинико-рентгенологический профиль пациентов мало соответствовал описанию, представленному в различных источниках литературы. У всех больных отсут-

ствовало кровохарканье [14]. Это согласовывается с нашими результатами: кровохарканье встречалось редко, только у 3,8% пациентов. Стоит отметить, что О.В. Фесенко и соавторы цитирует данные как классических работ (1931, 1956) так и 30-летней давности (1991–1995). Как мы ранее отметили – современные клинические исследования по данной теме отсутствуют в доступной нам литературе.

Таблица 8

Аускультативные и перкуторные феномены у больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, % (абс.)

Аускультативные и перкуторные феномены	Мужчины, n = 29	Женщины, n = 23	Всего, n = 52	χ^2 ; p
жесткое дыхание	93,1% (27)	60,9% (14)	78,8% (41)	7,991; 0,002
везикулярное (нормальное) дыхание	3,4% (1)	39,1% (9)	19,2% (10)	10,51; <0,001
бронхиальное дыхание	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
ослабленное дыхание над местом поражения	72,4% (21)	69,6% (16)	71,2% (37)	0,051; 0,411
притупление перкуторного звука над местом поражения	58,6% (17)	65,2% (15)	61,5% (32)	0,236; 0,314
сухие хрипы	69,0% (20)	43,5% (10)	57,7% (30)	3,414; 0,032
влажные хрипы	31,0% (9)	13,0% (3)	23,1% (12)	2,339; 0,063
коробочный оттенок при перкуссии грудной клетки	10,3% (3)	-	5,8% (3)	-
крепитация	10,3% (3)	13,0% (3)	11,5% (6)	0,092; 0,381

Таблица 9

Структура осложнений у больных внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, % (абс.)

Осложнения	Мужчины, n = 29	Женщины, n = 23	Всего, n = 52	χ^2 ; p
дыхательная недостаточность	72,4% (21)	56,5% (13)	65,4% (34)	1,431; 0,116
плеврит	24,1% (7)	4,3% (1)	15,4% (8)	3,859; 0,025
инфекционно-токсический шок	10,3% (3)	4,3% (1)	7,7% (4)	0,650; 0,210
абсцесс	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
ателектаз	13,8% (4)	-	7,7% (4)	-
лёгочное кровохарканье	3,4% (1)	-	1,9% (1)	-
всего	82,8% (24)	56,5% (13)	71,2% (37)	4,302; 0,019

Дополнительно следует отметить, что, согласно нашим результатам, одышка регистрировалась статистически значимо чаще у мужчин ($p = 0,039$). Трудно отделяемая мокрота преимущественно наблюдалась у женщин ($p = 0,025$). Везикулярное дыхание с большей частотой фиксировалось у женщин ($p < 0,001$), в то время как жесткое дыхание и сухие хрипы преобладали у мужчин ($p = 0,002$ и $p = 0,032$ соответственно). Аналогичные данные в открытых источниках нами не выявлены.

Заключение

Нами получены новые данные о клинических про-

явлениях ВП, вызванной *K. pneumoniae*. Полагаем, что они послужат доказательством особенности данной формы пневмонии. Выявлено, что при ВП, вызванной *K. pneumoniae*, отмечаются два возрастных пика заболеваемости: 30–39 лет (23,1%) и 50–59 лет (21,2%). В структуре обследованных преобладали жители городов (80,8%); острое начало заболевания зафиксировано в 84,6% случаев. Контакт с больными ОРВИ перед развитием пневмонии отмечали 15,4% пациентов. Медиана длительности респираторных симптомов до госпитализации составила 7 (5–13) дней, при этом у 78,8% лиц состояние при поступлении расценивалось

как удовлетворительное. Синдром интоксикации проявлялся слабостью (92,3%), лихорадкой (88,5%), повышенной потливостью (28,8%), снижением аппетита (15,4%), головной болью (9,6%), а также ознобом, потерей массы тела и головокружением (по 7,7% соответственно). Анализ респираторных симптомов показал, что кашель с мокротой наблюдался у 100% пациентов. Затрудненное отхождение мокроты отмечалось в 78,8% случаев, с преобладанием у женщин (1,3:1). Одышка зафиксирована у 69,2% больных, преимущественно у мужчин (1,4:1). Реже встречались боли в грудной клетке (23,1%), гнойный характер мокроты (19,2%) и кровохаркание (3,8%). При физикальном обследовании жёсткое дыхание выслушивалось у 78,8% (чаще у мужчин — 1,5:1), ослабление дыхания над зоной поражения — у 71,2%, притупление перкуторного звука — у 61,5%. Сухие хрипы регистрировались у 57,7% (превалировали у мужчин — 1,5:1), влажные — у 23,1%. Сохранное везикулярное дыхание определялось лишь в 19,2% случаев, при этом подавляющее большинство составили женщины (соотношение 12:1).

Таким образом, современное течение внебольнич-

ной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, характеризуется выраженным интоксикационным синдромом (превалирование слабости — 92,3% и лихорадки — 88,5%) и обязательным наличием продуктивного кашля (100%). Несмотря на то, что у 65,4% пациентов диагностируется дыхательная недостаточность, общее состояние большинства (78,8%) при госпитализации расценивается как удовлетворительное, чему сопутствовал благоприятный прогноз течения заболевания. Установленные клинико-анамнестические различия могут быть использованы для совершенствования диагностических алгоритмов.

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. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А., Синопальников А.И., Тюрин И.Е., Фесенко О.В., Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.295–355. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>
2. World Health Organization. Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva; 2018. URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
3. Song J.H., Oh W.S., Kang C.I., Chung D.R., Peck K.R., Ko K.S., Yeom J.S., Kim C.K., Kim S.W., Chang H.H., Kim Y.S., Jung S.I., Tong Z., Wang Q., Huang S.G., Liu J.W., Lalitha M.K., Tan B.H., Van P.H., Carlos C.C., So T. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens // Int. J. Antimicrob. Agents. 2008. Vol.3, №2. P.107–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.09.014>
4. Ning G., Wang X., Wu D., Yin Z., Li Y., Wang H., Yang W. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: a systematic review // Hum. Vaccin. Immunother. 2017. Vol.13, №11. P.2742–2750. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1371381>
5. Kaidashev I., Lavrenko A., Baranovskaya T., Blazhko V., Digtar N., Dziublyk O., Gerasymenko N., Iashyna L., Kryvetskyi V., Kuryk L., Rodionova V., Stets R., Vyshnyvetskyi I., Feshchenko Y. Etiology and efficacy of anti-microbial treatment for community-acquired pneumonia in adults requiring hospital admission in Ukraine // Acta Biomed. 2022. Vol.93, №2. Article number:e2022238. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i2.13137>
6. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed // Virulence. 2013. Vol.4, №2. P.107–118. <https://doi.org/10.4161/viru.22718>
7. Ku Y.H., Chuang Y.C., Chen C.C., Lee M.F., Yang Y.C., Tang H.J., Yu W.L. *Klebsiella pneumoniae* isolates from meningitis: epidemiology, virulence and antibiotic resistance // Sci. Rep. 2017. Vol.7, №1. Article number:6634. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06878-6>
8. Togawa A., Toh H., Onozawa K., Yoshimura M., Tokushige C., Shimono N., Takata T., Tamura K. Influence of the bacterial phenotypes on the clinical manifestations in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia patients: a retrospective cohort study // J. Infect. Chemother. 2015. Vol.21, №7. P.531–537. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.04.004>
9. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* // Clin. Microbiol. Rev. 2019. Vol.32, №3. Article number:e00001-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-19>
10. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the infectious diseases society of America // Clin. Infect. Dis. 2009. Vol.48, №1. P.1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
11. Liu C., Du P., Xiao N., Ji F., Russo T.A., Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is emerging as an increasingly prevalent *K. pneumoniae* pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China // Virulence. 2020. Vol.11, №1. P.1215–1224. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1809322>
12. Tang M., Kong X., Hao J., Liu J. Epidemiological characteristics and formation mechanisms of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* // Front. Microbiol. 2020. Vol.11. Article number:581543. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.581543>
13. Effah C.Y., Sun T., Liu S., Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2020. Vol.19, №1. Article number:1. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>

14. Фесенко О.В., Швайко С.Н. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии) // Практическая пульмонология. 2019. №1. С.22–31. EDN: ISLUXH.
15. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. / под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с. ISBN: 978-5-98811-325-6.
16. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р., Олдендерфер М.С., Блэшфилд Р.К. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с. ISBN: 5-279-00247-X.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A., Sinopalnikov A.I., Tyurin I.E., Fesenko O.V., Chuchalin A.G. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia]. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2022; 32(3):295–355 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>
2. World Health Organization. Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva; 2018. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
3. Song J.H., Oh W.S., Kang C.I., Chung D.R., Peck K.R., Ko K.S., Yeom J.S., Kim C.K., Kim S.W., Chang H.H., Kim Y.S., Jung S.I., Tong Z., Wang Q., Huang S.G., Liu J.W., Lalitha M.K., Tan B.H., Van P.H., Carlos C.C., So T. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 31(2):107–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.09.014>
4. Ning G., Wang X., Wu D., Yin Z., Li Y., Wang H., Yang W. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017; 13(11): 2742–2750. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1371381>
5. Kaidashev I., Lavrenko A., Baranovskaya T., Blazhko V., Digtar N., Dziublyk O., Gerasymenko N., Iashyna L., Kryvetskyi V., Kuryk L., Rodionova V., Stets R., Vyshnyvetskyi I., Feshchenko Y. Etiology and efficacy of anti-microbial treatment for community-acquired pneumonia in adults requiring hospital admission in Ukraine. *Acta Biomed.* 2022; 93(2):e2022238. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i2.13137>
6. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence* 2013; 4(2):107–118. <https://doi.org/10.4161/viru.22718>
7. Ku Y.H., Chuang Y.C., Chen C.C., Lee M.F., Yang Y.C., Tang H.J., Yu W.L. *Klebsiella pneumoniae* isolates from meningitis: epidemiology, virulence and antibiotic resistance. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):6634. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06878-6>
8. Togawa A., Toh H., Onozawa K., Yoshimura M., Tokushige C., Shimono N., Takata T., Tamura K. Influence of the bacterial phenotypes on the clinical manifestations in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia patients: a retrospective cohort study. *J. Infect. Chemother.* 2015; 21(7):531–537. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.04.004>
9. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019; 32(3):e00001-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-19>
10. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol.48, №1. P.1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
11. Liu C., Du P., Xiao N., Ji F., Russo T. A., Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is emerging as an increasingly prevalent *K. pneumoniae* pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China. *Virulence* 2020; 11(1):1215–1224. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1809322>
12. Tang M., Kong X., Hao J., Liu J. Epidemiological characteristics and formation mechanisms of multidrug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Microbiol.* 2020; 11:581543. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.581543>
13. Effah C.Y., Sun T., Liu S., Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2020; 19(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
14. Fesenko O. V., Shvaiko S. N. [Pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* (Friedlander's pneumonia)]. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology* 2019; 1:22–31 (in Russian).
15. Lang T.A., Sesik M. [How to describe statistics in medicine. Annotated guide for authors, editors, and reviewers. In: Leonov V.P., editor]. Moscow: Practical Medicine; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-98811-325-6.
16. Kim J.-O., Mueller C. W., Klekka W. R., Aldenderfer M. S., Blachfield R. K. [Factor, discriminant and cluster analysis]. Moscow: Finansy i statistika; 1989 (in Russian). ISBN: 5-279-00247-X.

Информация об авторах:

Владислав Семенович Боровицкий, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний»; врач-пульмонолог, Кировское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кирово-Чепецкая центральная районная больница»; ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-5964-7051>; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Author information:

Vladislav S. Borovitsky, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Federal State Institution "Research Institute of the Federal Penitentiary Service"; Pulmonologist, Kirov Regional State Budgetary Healthcare Institution "Kirovo-Chepetsk Central District Hospital"; ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-5964-7051>; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Поступила 21.03.2026
Принята к печати 15.06.2026

Received March 21, 2026
Accepted June 15, 2026

УДК 579.61:579.84:616-093/-98

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-61-71

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ РЕДКОВЫЯВЛЯЕМЫХ БАКТЕРИЙ *ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS*

А.О.Голубева, А.П.Бондаренко, О.Н.Огиенко, 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, 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2

РЕЗЮМЕ. Введение. В последнее десятилетие *Achromobacter xylosoxidans* проявил себя как значимый патоген, требующий совершенствования методов бактериологической диагностики. **Цель.** Разработка доступного для бактериологической практики метода идентификации *A. xylosoxidans*. **Материалы и методы.** Сформированы две группы культур: опытные – 4 штамма *A. xylosoxidans* и группа сравнения – 33 штамма, относящихся к 10 другим видам неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ), имеющим сходные фенотипические признаки (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas fluorescens*, *Chryseobacterium indologenes*, *Empedobacter brevis*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Burkholderia cepacia*). Принадлежность штаммов к указанным видам бактерий подтверждена двумя методами – с помощью баканализатора Vitek 2 Compact 30 и масс-спектрометра Vitek MS. При культивировании посевов использован CO₂ инкубатор. **Результаты.** Разработанный способ идентификации *A. xylosoxidans* основан на феномене «слизистого» роста чистых культур на кровяном агаре при инкубации в атмосфере CO₂ в течение 24–48 часов. Экспериментально обоснована высокая диагностическая значимость данного признака для дифференциации возбудителя от сходных микроорганизмов. В ходе испытаний искомым фенотипический маркер проявился у всех 4 штаммов опытной группы (*A. xylosoxidans*) и полностью отсутствовал у 33 изолятов 10 других видов НГОВ. **Заключение.** Предложенный методический прием позволит оптимизировать бактериологическую диагностику этого трудно идентифицируемого и потому редковываемого патогена при широком спектре вызываемых им заболеваний, снизив частоту диагностических ошибок.

Ключевые слова: неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Achromobacter xylosoxidans*, дифференциация, кровяной агар, атмосфера CO₂, слизистый рост.

DEVELOPMENT OF A DIAGNOSTIC METHOD FOR THE RARELY DETECTED BACTERIUM *ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS*

A.O.Golubeva, A.P.Bondarenko, O.N.Ogienko, 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 Wellbeing, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Over the past decade, *Achromobacter xylosoxidans* has emerged as a significant pathogen, demanding improved bacteriological diagnostic methods. **Aim.** To develop a method for identifying *A. xylosoxidans* that is accessible for routine bacteriological practice. **Materials and methods.** Two culture groups were established: an experimental group comprising 4 strains of *A. xylosoxidans*, and a comparison group including 33 strains belonging to 10 other species of non-fermenting Gram-negative bacteria (NFGNB) with similar phenotypic characteristics (*Stenotropho-*

Контактная информация

Александра Олеговна Голубева, младший научный сотрудник, лаборатория бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksandra O. Golubeva, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation. E-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Для цитирования:

Голубева А.О., Бондаренко А.П., Огиенко О.Н., Троценко О.Е. Разработка метода диагностики редковываемых бактерий *Achromobacter xylosoxidans* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.61–71. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-61-71

For citation:

Golubeva A.O., Bondarenko A.P., Ogienko O.N., Trotsenko O.E. Development of a diagnostic method for the rarely detected bacterium *Achromobacter xylosoxidans*. Bulletin' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2026; (101):61–71 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-61-71

monas maltophilia, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas fluorescens*, *Chryseobacterium indologenes*, *Empedobacter brevis*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Burkholderia cepacia*). Species identification was confirmed using both the Vitek 2 Compact 30 automated system and the Vitek MS mass spectrometer. A CO₂ incubator was used for bacterial culturing. **Results.** The developed method for identifying *A. xylosoxidans* is based on the phenomenon of mucoid growth of pure cultures on blood agar when incubated in a CO₂ atmosphere for 24–48 hours. The high diagnostic value of this feature for differentiating the pathogen from phenotypically similar microorganisms was experimentally substantiated. During testing, the target phenotypic marker was observed in all 4 strains of the experimental group (*A. xylosoxidans*) and was completely absent in all 33 isolates of the 10 other NFGNB species. **Conclusion.** The proposed methodological approach will optimize the bacteriological diagnosis of this difficult-to-identify and therefore rarely detected pathogen, thereby reducing the frequency of diagnostic errors across the wide spectrum of diseases it causes.

Key words: non-fermenting gram-negative bacteria, *Achromobacter xylosoxidans*, differentiation, blood agar, CO₂, atmosphere, slimy growth.

В последние 10 лет особую актуальность [1] приобрели условно-патогенные микроорганизмы рода *Achromobacter* – неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ), обладающие природной устойчивостью ко многим антимикробным препаратам (АМП) [2, 3]. Они способны вызывать не только оппортунистические [4], но и фатальные [5–7], а также хронические вторичные инфекции, которые чаще всего становятся причиной тяжёлых состояний.

Среди ахромобактерий наиболее распространён *Achromobacter xylosoxidans*, который широко встречается в природной среде, в основном, во влажной почве [8]. Однако в последние годы он стал рассматриваться как новый внутрибольничный возбудитель, обладающий природной видовой антибиотикоустойчивостью и быстро формирующий приобретённую устойчивость к АМП [2]. Клиническая значимость внутрибольничных инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *A. xylosoxidans*, стремительно возрастает. В целом, *A. xylosoxidans* стал для человека серьёзным патогеном, требующим соответствующего контроля [8].

Эпидемиологические наблюдения показали, что *A. xylosoxidans* способен длительно выживать в больничной среде на любых поверхностях [9], и может быть обнаружен в необычных медицинских жидких субстратах, таких как антисептик хлоргексидин, жидкость для диализа, контрастирующий раствор для рентген-диагностики, гель для проведения ультразвукового исследования, что подчёркивает его потенциал как внутрибольничного возбудителя [8].

Большинство случаев инфицирования *A. xylosoxidans* происходит в медицинских учреждениях [10]. Возбудитель опасен не только для лиц с иммунодефицитом, в группу риска входят пациенты с инвазивными устройствами (катетерами, эндотрахеальными трубками) и сопутствующими патологиями (сахарным диабетом, тяжёлыми поражениями почек и сердца). Заболеть могут и граждане, ранее проходившие стационарное лечение [11, 12]. Описано множество прецедентов развития данной инфекции на фоне иммуносупрессии, обычно при онкогематологических процессах.

Распространение возбудителя происходит преимущественно воздушно-капельным путем от других больных.

Возможна также его передача среди пациентов контактным путём через загрязнённые при кашле руки. Больничные помещения могут контаминироваться *Achromobacter* spp. через дыхательную аппаратуру, используемую инфицированными лицами [2]. Исследования показывают, что колонизация организма больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) данными микроорганизмами регистрируется на 4-е, а иногда и в 1-е сутки госпитализации. Заселение респираторного тракта и слизистых оболочек внутрибольничной флорой ведет к манифестации инфекции. У пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) частота такой суперинфекции, вызванной *A. xylosoxidans*, достигает 42–61% [9, 13].

Наряду с *Pseudomonas aeruginosa*, данный микроорганизм выступает агрессивным участником полимикробного процесса при муковисцидозе (МВ). Развитию этой патологии способствуют первичные нарушения в органах и системах, а также иммунокомпрометированный статус пациента. Заболевание характеризуется системным поражением тканей и крайне трудной элиминацией возбудителя [4]. Пневмония и бактериемия – два наиболее распространённых клинических проявления у лиц без МВ [3, 8, 14]. При этом купирование бактериемии, обусловленной *A. xylosoxidans*, представляет собой сложную терапевтическую задачу из-за высокой природной и приобретённой резистентности бактерии к АМП [14].

Хотя *Achromobacter* spp., в основном, выделяют из дыхательных путей лиц с МВ, этот возбудитель может вызывать гнойно-воспалительные процессы разнообразной локализации, включая дыхательные пути (пневмонии, вентилятор-ассоциированные пневмонии, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиты, плевриты), ЛОР-органы (отиты, синуситы), ЦНС (менингиты) [8, 14], сердце (эндокардиты, связанные с протезированными клапанами), средостение, мочевыводящие пути [8]. Реже встречаются инфекции кожи, подкожной клетчатки и мягких тканей, простаты, костей (остеомиелит), суставов, органов брюшной полости (перитонит, абсцессы), глаз и ушей [3].

Выделение *A. xylosoxidans* у пациентов ОРИТ является прогностическим признаком неблагоприятного

исхода основного заболевания и высокого риска смерти [15]. Количество летальных исходов у хирургических пациентов при ахромобактерной инфекции может достигать 16–25% [16].

Возбудитель обладает значительным набором факторов вирулентности: факторы агрессии (протеазы, сидерофоры), факторы адгезии, факторы ускользания от иммунных эффекторов (капсула, способность образовывать биоплёнку, способность к секреции контактных токсинов, эндотоксинов), что обеспечивает колонизацию различных экологических ниш человека, возможность длительной персистенции и способность к развитию инфекционного процесса. Но весь вирулентный потенциал еще до конца не изучен [3].

В этой связи в динамическое наблюдение при таких инфекциях важно включать микробиологические исследования – выявление и точную идентификацию всей бактериальной флоры. Идентификация выделенных микроорганизмов и дифференциация бактерий группы НГОБ между собой в обычной микробиологической практике проводится по фенотипическим признакам бактерий: внешний вид колоний, наличие пигмента, запаха, биохимические свойства (разложение различных химических субстратов) и т.д. Идентификация возбудителей группы НГОБ с помощью общепринятых фенотипических признаков затруднена из-за их выраженного сходства [17, 18]. Диагностику *Achromobacter* spp. осложняет фенотипическая «невы-

разительность» культур – отсутствие запаха, пигмента, гемолитической активности и классических биохимических маркеров, а также трудности интерпретации их подвижности [19]. Из-за этого виды *Achromobacter* часто ошибочно принимают за *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., а также за виды *Pandoraea* и *Ralstonia* [3]. Кроме того, вследствие идентичных культуральных свойств на кровяном агаре и среде BCSCA (*Burkholderia Cepacia Selective Agar*), *A. xylosoxidans* ложно диагностируют как комплекс *Burkholderia cepacia* (*Bcc*) [20, 21]. Особенно сложно идентифицировать ранние (48-часовые) культуры – для них возможна ложная идентификация вследствие слабой выраженности у молодых культур морфологических и биохимических признаков, наличия микст-культур, особенно если культуры выделены при МВ и других полимикробных инфекциях, что требует тщательного, порой длительного выделения чистых культур. Увеличение времени культивирования изучаемых культур до 72 часов снижает риск микст-идентификации. Но этот приём увеличивает срок выдачи результата диагностики, и, следовательно, задерживает назначение адекватной антимикробной терапии [22].

Для иллюстрации трудностей идентификации по стандартным признакам в таблице 1 нами аккумулярованы и сопоставлены сведения из профильных литературных источников [23].

Таблица 1

Фенотипическая характеристика неферментирующих грамотрицательных бактерий

Вид микроорганизма	Наличие пигмента	Наличие запаха	H ₂ S/индол	Оксидаза	O/F	Подвижность	Маннит	Цитрат натрия
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	–	–	– / –	+	– / –	+	–	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+ / –	+ / –	– / –	+	– / –	+ поверхностный рост	–	+
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	–	–	– / –	– / +	– / –	+	–	+
<i>Burkholderia cepacia</i>	–	–	– / –	–	– / –	+	–	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	–	–	–	– / –	–	–	+

Примечание: O/F – окислительно-ферментационный тест на среде с глюкозой в аэробных и анаэробных условиях.

Представленные данные свидетельствуют, что гиподиагностика ахромобактерной инфекции и неудовлетворительное распознавание ее возбудителей определяют острую необходимость модернизации методов лабораторного анализа.

Для идентификации *A. xylosoxidans* рекомендуются тест-системы API 20 NE (BioMérieux) [24]. Они обеспечивают наилучший диагностический эффект среди мануальных панелей, хотя и не исключают ошибок. В

последние десятилетия в практику вошли автоматические анализаторы (Vitek 2 Compact 30, BioMérieux), времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ ионизацией (MALDI-TOF MS), полимеразная цепная реакция (ПЦР), мультилокусное секвенирование (MLST) и полногеномное секвенирование (WGS) [18, 25, 26]. Высокотехнологичное оборудование повысило точность анализа и сократило его время с 6 часов (на ав-

томатическом анализаторе) до нескольких минут (при масс-спектрометрии) [4]. Однако высокая стоимость приборов ограничивает их внедрение в рутинную лабораторную практику. Между тем некорректная верификация *A. xylosoxidans* ведет к неадекватной терапии и дефектам изоляции больных, стимулируя внутрибольничное распространение инфекции. Ряд исследователей полагает, что надежно дифференцировать этот вид позволяют только молекулярно-генетические подходы [18, 25]. Самыми точными среди них признаны секвенирование гена *nrdA* [26] и MLST [27], но данные методики пока остаются прерогативой специализированных исследовательских центров.

Цель исследования: разработка доступного для бактериологической практики метода идентификации неферментирующих грамотрицательных бактерий *Achromobacter xylosoxidans*.

Материалы и методы исследования

В период пандемии COVID-19 при исследовании большого объема клинического и аутопсийного материала от больных пневмонией (мокрота, мазки из ротоглотки, ткань легкого) нами была сформирована коллекция штаммов, нуждавшихся в верификации. Наибольшие сложности возникали при дифференциации НГОБ. Из-за отсутствия в начале пандемии высокотехнологичного оборудования все сомнительные изоляты консервировали на полужидком агаре под вазелиновым маслом. Их повторное изучение провели позже, после переоснащения лаборатории современными диагностическими системами.

С целью поиска надежных критериев дифференциации редкого патогена *A. xylosoxidans* от других НГОБ, нами было замечено свойство некоторых культур формировать слизистый рост (точнее – «ослизнение» роста) на кровяном агаре в атмосфере CO₂. Для проверки диагностической значимости этого эффекта был поставлен эксперимент на двух группах микроорганизмов. Опытную группу составили 4 штамма *A. xylosoxidans*, а группу сравнения – 33 изолята 10 родственных видов, ключевым объединяющим признаком которых являлась неспособность к анаэробному расщеплению глюкозы, в том числе: *S. maltophilia* (8), *Acinetobacter baumannii* (6), *P. aeruginosa* (5), *Pseudomonas putida* (4), *Pseudomonas stutzeri* (1), *Pseudomonas fluorescens* (1), *Chryseobacterium indologenes* (3), *Empedobacter brevis* (2), *Elizabethkingia meningoseptica* (2), *Bcc* (1). Источник происхождения штаммов – коллекция патогенных микроорганизмов Хабаровского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора.

Культуры были выделены классическим бактериологическим методом из клинических образцов (мокрота) больных пневмонией благоприятного течения и аутопсийного материала (ткань лёгкого) при летальных исходах болезни пациентов пульмонологического отделения двух городских клинических больниц (№ 10, 11) в 2022–2025 гг. в г. Хабаровске.

Видовую принадлежность изолированных штаммов опытной и контрольной групп подтверждали параллельно двумя независимыми методами. Исследование на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitek 2 Compact 30 (BioMérieux, Франция) выполняли с использованием тест-карт VITEK 2 GN (для идентификации клинически значимых грамотрицательных палочек) согласно инструкциям производителя. Масс-спектрометрический анализ проводили на системе времяпролетной MALDI-TOF масс-спектрометрии Vitek MS (BioMérieux, Франция).

Все 37 штаммов были протестированы на наличие феномена «ослизнения» бактериального роста при посеве на чашки Петри с кровяным агаром и выращивании в CO₂-инкубаторе. Для оптимальной визуализации эффекта «ослизнения» бактериального роста штаммов *A. xylosoxidans* (n = 4) было проведено сравнительное исследование по трём направлениям:

1. Выбор питательной среды: сопоставляли характер роста культур на среде Эндо и колумбийском кровяном агаре. В качестве основы использовали питательную среду производства ФБУН ГНЦ ПМБ (Россия) с концентрацией агара 1,3%, обогащенную 1,5% эритроцитарной взвеси.

2. Влияние газового состава атмосферы: посевы инкубировали в стандартных аэробных условиях и в атмосфере с содержанием 10% CO₂ при температуре 37 °C в течение 24–72 часов.

3. Определение сроков учета результатов: динамическое наблюдение за характером роста культур осуществляли ежедневно в течение 5 суток (120 часов).

Дополнительно оценивали воспроизводимость метода при повторных пассажах (каждый опытный и контрольный штамм испытывали в пяти повторностях), а также стабильность признака после длительного (в течение 4 лет) хранения культур в полужидком 0,6% агаре под слоем стерильного вазелинового масла.

Результатом стала разработка методики, которая выполнялась следующим образом. Суточные или двухсуточные культуры, нуждающиеся в идентификации, высевали на дифференциально-диагностические среды для определения стандартных фенотипических признаков НГОБ. Посев проводили на среду Хью–Лейфсона, полужидкую среду с маннитом, 0,3%-й полужидкий агар для определения подвижности, 1%-ю пептонную воду с индикаторными бумажками на индол и сероводород (H₂S), а также на цитратный агар Симмонса и плотную питательную среду 1,3% агара в чашках Петри для оценки продукции оксидазы, каталазы, пигментообразования и специфического запаха. Изоляты, продемонстрировавшие отсутствие роста в анаэробных условиях на среде Хью–Лейфсона (тест О/Ф), маннит-негативные, оксидаза- и каталаза-положительные, подвижные, цитрат-позитивные, не продуцирующие индол, H₂S, пигмент и запах, далее исследовали на наличие эффекта «ослизнения» бактериального роста. С этой целью культуры засевали секторным штрихом на колумбийский агар (1,3%-я основа с добавлением

1,5%-й эритроцитарной взвеси крови животных) и инкубировали в CO_2 -инкубаторе (или в эксикаторе со свежей) при температуре 35–37 °С. Учет результатов проводили через 24 и 48 часов, а при отсутствии выраженных изменений – повторно через 72 часа. При обнаружении эффекта «ослизнения» в первые или вторые сутки термостатирования в сочетании с указанным выше профилем фенотипических признаков культуру относили к виду *A. xylosoxidans*. В случае отсутствия «ослизнения» изолят направляли на верификацию с помощью автоматического бактериологического анализатора или метода масс-спектрометра.

Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, протокол № 7 от 15 января 2026 г.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования было установлено, что культивирование целевых патогенов в условиях повышенного содержания CO_2 в течение 48–72 часов индуцирует у штаммов *A. xylosoxidans* стабильный и хорошо воспроизводимый эффект «ослизнения» бактериальной массы. Выявленный эффект индукции «слизистого» роста под воздействием углекислого газа существенно дополняет известное описание морфологических свойств вида и может быть связан со стимуляцией капсулообразования или экспрессии внеклеточного матрикса. Через 48 часов культивирования данное свойство проявилось у всех 4 исследуемых штаммов *A. xylosoxidans*, тогда как среди 33 контрольных штаммов группы сравнения оно полностью отсутствовало (табл. 2).

Результаты применения разработанного метода диагностики приведены на рисунках 1–4.

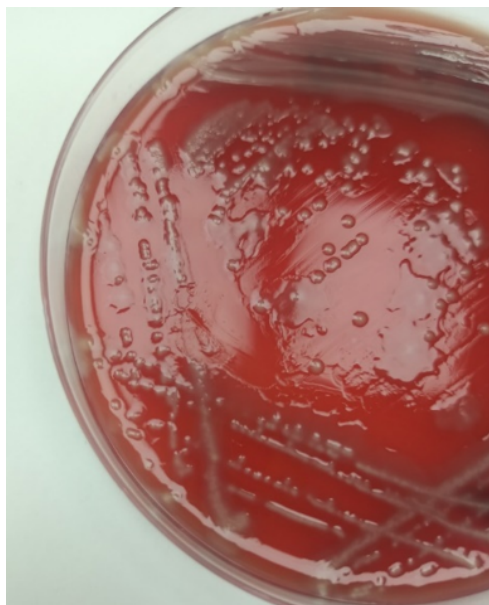


Рис. 1. Эффект «ослизнения» бактериальной культуры *A. xylosoxidans* через 48 часов инкубации в атмосфере CO_2 . Наблюдается сплошной диффузный (вуалеобразный) пленочный рост, полностью покрывающий поверхность питательной среды в чашке Петри.

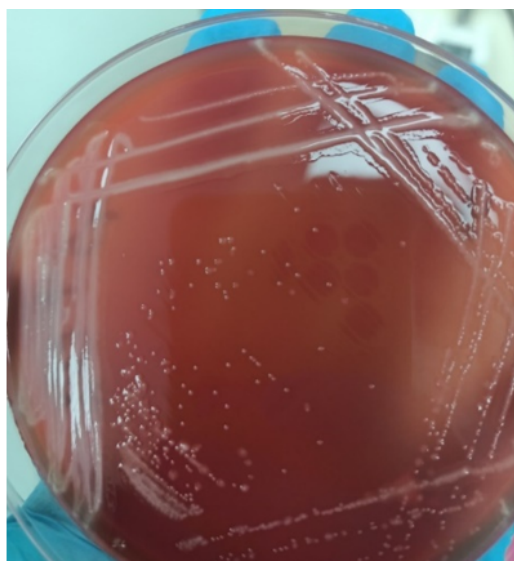


Рис. 2. Эффект «ослизнения» культуры *A. xylosoxidans* через 48 часов инкубации в атмосфере CO_2 . Слизистый пленочный рост локализован строго в зоне штрихового посева.

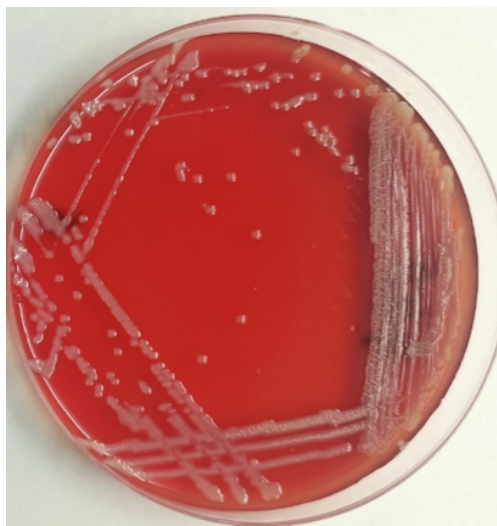


Рис. 3. Отсутствие эффекта «ослизнения» бактериальной культуры *A. xylosoxidans*, выращенного без атмосферы CO_2 , через 48 часов инкубации.

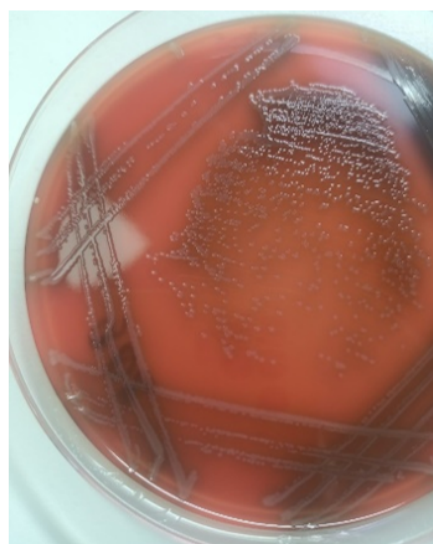
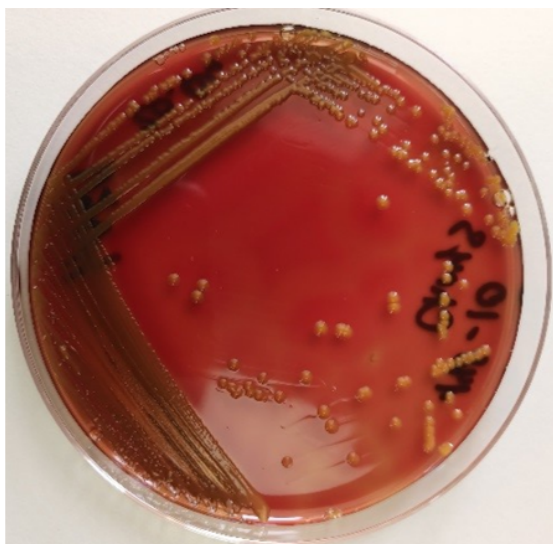


Рис. 4. Отсутствие эффекта «ослизнения» бактериальной культуры *Chryseobacterium indologenes* (слева) и *Pseudomonas putida* (справа) через 48 часов инкубации в атмосфере CO_2 .

Таблица 2

Протокол тестирования 4 опытных штаммов *A. xylosoxidans* и 33 контрольных штаммов НГОБ на наличие эффекта «ослизнения» бактериального роста

Наименование возбудителя	Число тестируемых штаммов	Число штаммов с наличием «ослизнения»
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	-
<i>Pseudomonas putida</i>	4	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	-
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	-
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	3	-
<i>Empedobacter brevis</i>	2	-
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	2	-
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	-
Итого:	37	4

При изучении влияния условий культивирования на проявление эффекта «ослизнения» у штаммов *A. xylo-*

soxidans были получены данные, представленные в таблице 3.

Таблица 3

Визуализация эффекта «ослизнения» бактериального роста штаммов *A. xylosoxidans* при различных условиях культивирования посевов

Наименование и номер штамма	Дни наблюдения	Среда Эндо		Кровяной агар	
		обычные условия культивирования	в условиях CO ₂	обычные условия культивирования	в условиях CO ₂
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> № 1	1	—	—	—	+
	2	—	+	+	+++
	3	—	++	++	+++
	4	—	+++	+++	+++
	5	—	+++	+++	+++
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> № 2	1	—	—	+	+++
	2	—	+	++	+++
	3	—	++	+++	+++
	4	—	+++	+++	+++
	5	—	+++	+++	+++
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> № 3	1	—	—	—	—
	2	—	—	—	+
	3	—	—	++	+++
	4	—	+	+++	+++
	5	—	++	+++	+++
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> № 4	1	—	—	—	+
	2	—	—	—	+
	3	—	—	—	++
	4	—	—	—	++
	5	—	—	—	++

Примечание: О/Ф – окислительно-ферментационный тест на среде с глюкозой в аэробных и анаэробных условиях.

В ходе детальной оценки культуральных свойств было установлено, что при культивировании в обычных (аэробных) условиях на среде Эндо эффект «ослизнения» полностью отсутствовал у всех исследованных культур. На кровяном агаре в тех же условиях признак регистрировался у 3 из 4 штаммов. Таким образом, кровяной агар был определен как оптимальная основа для выявления данного фенотипа. Инкубация в атмосфере CO₂ значимо стимулировала проявление признака. На среде Эндо в этих условиях «ослизнение» проявилось у 3 из 4 штаммов, а на кровяном агаре – у всех 4 исследованных культур (100%), причем на кровяном агаре интенсивность слизиобразования была визуально выше. При оценке кинетики роста в условиях CO₂ на кровяном агаре через 24 часа инкубации эффект

«ослизнения» был выражен у 3 штаммов, а через 48 часов – фиксировался у всего пула культур (n = 4). К 72 часам наблюдения отмечалось максимальное нарастание интенсивности пленочного слизистого роста. На основании этого оптимальным сроком учета результатов определен интервал в 48–72 часа. Эксперименты продемонстрировали высокую воспроизводимость метода: целевой фенотипический признак стабильно сохранялся у штаммов даже после их длительного 4-летнего хранения под вазелиновым маслом. По материалам проведенного исследования был получен патент на изобретение «Способ идентификации бактерий *Achromobacter xylosoxidans*» [28].

Главный практический вывод из представленной информации заключается в целесообразности разра-

ботки и дальнейшей апробации доступного микробиологического теста для быстрой ориентировочной идентификации *A. xylosoxidans*. Безусловно, к числу основных ограничений проведенной работы следует отнести относительно небольшой объем выборки целевых штаммов *A. xylosoxidans*, обусловленный редкой частотой выделения данного возбудителя при нозокомиальных пневмониях. Также авторами не проводилось подтверждение природы слизиобразования (оценка ультраструктуры капсулы), а учет кинетики и интенсивности роста носил преимущественно визуальный характер. Тем не менее полученные четкие различия между опытной и контрольной группами позволяют рассматривать предложенный подход как перспективный скрининговый метод, способный значительно облегчить рутинную бактериологическую диагностику.

Заключение

В ходе проведенного исследования разработан доступный и эффективный способ идентификации *Achromobacter xylosoxidans* – клинически значимого, но труднодиагностируемого возбудителя, ассоциирован-

ного с внебольничными пневмониями. Метод основан на комплексной оценке общепринятых признаков и оригинального феномена – эффекта «слизистого бактериального роста» чистых культур на кровяном агаре при культивировании в атмосфере CO₂ в течение 24–48 часов. Внедрение данного способа в практику бактериологических лабораторий позволит оптимизировать рутинную диагностику, повысить частоту выявляемости штаммов *A. xylosoxidans* и своевременно корректировать тактику антибактериальной терапии пациентов.

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. Bayless D.R., Dumais M.G., McHugh J.W., Ranganath N., Fida M., Chesdachai S., Abu Saleh O.M. Clinical and microbiologic features of *Achromobacter* species: a 10-year, multicenter experience // J. Clin. Microbiol. 2025. Vol.63, №10. Article number:e0072425. <https://doi.org/10.1128/jcm.00724-25>
2. Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н., Кузубова Н.А. Мониторинг инфицирования и резистентности *Achromobacter xylosoxidans* у взрослых пациентов с муковисцидозом // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т.5, №7. С.462–467. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-7-462-467>
3. Isler B., Kidd T.J., Stewart A.G., Harris P., Paterson D.L. *Achromobacter* infections and treatment options // Antimicrob. Agents Chemother. 2020. Vol.64, №11. Article number:e01025-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01025-20>
4. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А. Загадочный *Achromobacter* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т.24, №1. С.4–13. <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.1.4-13>
5. Swenson C.E., Sadikot R.T. *Achromobacter* respiratory infections // Ann. Am. Thorac. Soc. 2015. Vol.12, №2. P. 252–258. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-288FR>
6. Marion-Sanchez K., Lion F., Olive C., Cailleaux G., Roques F. Mediastinitis superinfected by *Achromobacter xylosoxidans*. A case report // J. Infect. Chemother. 2018. Vol.24. P.987–989. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.05.005>
7. Asano K., Tada S., Matsumoto T., Miyase S., Kamio T., Sakurai K., Iida M. A novel bacterium *Achromobacter xylosoxidans* as a cause of liver abscess: three case reports // J. Hepatol. 2005. Vol.43, №2. P.362–365. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.031>
8. Wittmann J., Dreiseikelmann B., Rohde C., Rohde M., Sikorski J. Isolation and characterization of numerous novel phages targeting diverse strains of the ubiquitous and opportunistic pathogen *Achromobacter xylosoxidans* // PLoS One. 2014. Vol.9, №1. Article number:e86935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086935>
9. Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Ананичева Н.А., Васильева Ю.Ю., Чуркина Е.А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т.24, №3. С.274–282. <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.3.274-282>
10. Gomez-Cerezo J., Suarez I., Rios J.J., Pena P., Garcia de Miguel M.J., de Jose M., Monteagudo O., Linares P., Barbado-Cano A., Vázquez J.J. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: a 10-year analysis of 54 cases // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2003. Vol.22, №6. P.360–363. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-0925-3>
11. Marion-Sanchez K., Pailla K., Olive C., Le Coutour X., Derancourt C. *Achromobacter* spp. healthcare associated infections in the French West Indies: a longitudinal study from 2006 to 2016 // BMC Infect. Dis. 2019. Vol.19, №1. Article number:795. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4431-3>
12. Liu C., Guo J., Yan W., Jin Y., Pan F., Fang X., Qin L., Liu C. Hospital-acquired pneumonia due to *Achromobacter xylosoxidans* in the elderly: a single-center retrospective study in Beijing // J. Infect. Dev. Ctries. 2017. Vol.11, №1. P.10–18. <https://doi.org/10.3855/jidc.8747>
13. Боронина Л.Г., Кочнева Н.А., Саматова Е.В., Асновская А.Г., Устюгова С.С., Панова С.А. Сравнительная характеристика бактериальных патогенов, выделенных от пациентов реанимационных отделений детского стационара // Клиническая лабораторная диагностика. 2024. Т.69, №5. С.215–221. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-5-215-221>

14. Pérez Barragán E., Sandino Pérez J., Corbella L., Orellana M.A., Fernández-Ruiz M. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: clinical and microbiological features in a 10-year case series // Rev. Esp. Quimioter. 2018. Vol.31, №3. P.268–273. PMID: 29806765.
15. Карноух К.И., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Жилина С.В., Лазарева Н.Б. Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ // Вестник РАМН. 2022. Т.77. №1. С.25–32. <https://doi.org/10.15690/vramn1552>
16. Ronin E., Derancourt C., Cabié A., Marion-Sanchez K. *Achromobacter* spp. surgical site infections: a systematic review of case reports and case series // Microorganisms. 2021. Vol.9, №12. Article number:2471. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122471>
17. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Семенов А.Н., Лазарева А.В., Семькин С.Ю., Амелина Е.Л., Симонова О.И., Красовский С.А., Лунин В.Г., Баранов А.А., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Разнообразие и опасность *Achromobacter* spp., поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом // Пульмонология. 2015. Т.25, №4. С.389–402. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-389-402>
18. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Семькин С.Ю., Сиянова Е.А., Медведева О.С., Красовский С.А., Усачева М.В., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014. Т.16, №4. С.312–324. EDN: TBSQPF.
19. Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В., Лямин А.В., Борзова Ю.В., Жестков А.В. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Тверь: Триада, 2019. 128 с. ISBN 978-5-94789-905-4.
20. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Жуховицкий В.Г. Аветисян Л.Р., Кулястова Д.Г., Сиянова Е.А., Медведева О.С., Поляков Н.Б., Соловьев А.И., Грумов Д.А., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Никонова В.С., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т.19, №4. С.327–334. EDN: YQCYLF.
21. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. Микробиологическая диагностика при лёгочных заболеваниях // Респираторная медицина: руководство: в 4 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ПульмоМедиа; 2024. Т.1. С.394–414. <https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-394-414>
22. Peltroche-Llacshuanga H., Kentrup H., Haase G. Persistent airway colonization with *Alcaligenes xylosoxidans* in two brothers with cystic fibrosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998. Vol.17, №2. P.132–134. <https://doi.org/10.1007/BF01682173>. Erratum in: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998. Vol.17, №2. Article number:368.
23. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие в 3-х т. / под ред. В.В. Меньшикова. Т. 3. М.: ООО «Лабора», 2009. 880 с. ISBN 978-5-903284-04-7. EDN: PCUIDL.
24. Lambiase A., Catania M.R., Del Pezzo M., Rossano F., Terlizzi V., Sepe A., Raia V. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol.30, №8. P.973–980. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1182-5>
25. Воронина О.Л., Кунда М.С., Аксенова Е.И., Орлова А.А., Чернуха М.Ю., Лунин В.Г., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л. Экспресс-диагностика микроорганизмов, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. Т.11. С.53–58. EDN: RTXKAZ.
26. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L., Young C.R., Klepac-Ceraj V., Lory S., Cavanaugh C.M. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis // ISME J. 2011. Vol.5, №1. P.20–29. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.88>
27. Spilker T., Vandamme P., Lipuma J.J. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis // J. Cyst. Fibros. 2013. Vol.12, №3. P.298–301. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.002>
28. Способ идентификации бактерий *Achromobacter xylosoxidans*: пат. 2849183 RU / авторы и заявители А.П. Бондаренко, А.О. Голубева, О.Н. Огиенко, О.Е. Троценко; патентообладатель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заявл. 08.10.2024; опубл. 23.10.2025.

REFERENCES

1. Bayless D.R., Dumais M.G., McHugh J.W., Ranganath N., Fida M., Chesdachai S., Abu Saleh O.M. Clinical and microbiologic features of *Achromobacter* species: a 10-year, multicenter experience. *J. Clin. Microbiol.* 2025; 63(10):e0072425. <https://doi.org/10.1128/jcm.00724-25>
2. Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermensky A.G., Titova O.N., Kuzubova N.A. [*Achromobacter xylosoxidans* infection and resistance monitoring in adult cystic fibrosis patients]. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Inquiry* 2021; 5(7):462–467 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-7-462-467>
3. Isler B., Kidd T.J., Stewart A.G., Harris P., Paterson D.L. *Achromobacter* infections and treatment options. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(11):e01025-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01025-20>
4. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A. [Enigmatic *Achromobacter*]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2022; 24(1):4–13 (in Russian). <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.1.4-13>
5. Swenson C.E., Sadikot R.T. *Achromobacter* respiratory infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12(2):252–258. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-288FR>
6. Marion-Sanchez K., Lion F., Olive C., Cailleaux G., Roques F. Mediastinitis superinfected by *Achromobacter xylosoxidans*. A case report. *J. Infect. Chemother.* 2018; 24:987–989. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.05.005>
7. Asano K., Tada S., Matsumoto T., Miyase S., Kamio T., Sakurai K., Iida M. A novel bacterium *Achromobacter xylosoxidans* as a cause of liver abscess: three case reports. *J. Hepatol.* 2005; 43(2):362–365. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.031>

8. Wittmann J., Dreiseikelmann B., Rohde C., Rohde M., Sikorski J. Isolation and characterization of numerous novel phages targeting diverse strains of the ubiquitous and opportunistic pathogen *Achromobacter xylosoxidans*. *PLoS One* 2014; 9(1):e86935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086935>
9. Strelkova D.A., Rachina S.A., Kuleshov V.G., Burmistrova E.N., Sychev I.N., Ananicheva N.A., Vasilyeva Yu.Yu., Churkina E.A. [Microbiological monitoring of COVID-19 patients in the ICU: a prospective observational study]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2022; 24(3):274–282 (in Russian). <https://doi.org/10.36488/cmac.2022.3.274282>
10. Gomez-Cerezo J., Suarez I., Rios J.J., Pena P., Garcia de Miguel M.J., de Jose M., Monteagudo O., Linares P., Barbado-Cano A., Vázquez J.J. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: a 10-year analysis of 54 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 22(6):360–363. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-0925-3>
11. Marion-Sanchez K., Pailla K., Olive C., Le Coutour X., Derancourt C. *Achromobacter* spp. healthcare associated infections in the French West Indies: a longitudinal study from 2006 to 2016. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1):795. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4431-3>
12. Liu C., Guo J., Yan W., Jin Y., Pan F., Fang X., Qin L., Liu C. Hospital-acquired pneumonia due to *Achromobacter xylosoxidans* in the elderly: a single-center retrospective study in Beijing. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2017; 11(1):10–18. <https://doi.org/10.3855/jidc.8747>
13. Boronina L.G., Kochneva N.A., Samatova E.V., Asnovskaya A.G., Ustuygova S.S., Panova S.A. [Comparative characteristics of bacterial pathogens isolated from patients in ICU reservation departments of children's hospital]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = *Clinical laboratory diagnostics* 2024; 69(5):215–221 (in Russian). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-5-215-221>
14. Pérez Barragán E., Sandino Pérez J., Corbella L., Orellana M.A., Fernández-Ruiz M. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia: clinical and microbiological features in a 10-year case series. *Rev. Esp. Quimioter.* 2018; 31(3):268–273. PMID: 29806765.
15. Karnoukh K.I., Drozdov V.N., Shikh E.V., Zhilina S.V., Lazareva N.B. [Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19: A retrospective analysis]. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* = *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2022; 77(1):25–32 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn1552>
16. Ronin E., Derancourt C., Cabié A., Marion-Sanchez K. *Achromobacter* spp. surgical site infections: a systematic review of case reports and case series. *Microorganisms* 2021; 9(12):2471. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122471>
17. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., Aksenova E.I., Semenov A.N., Lazareva A.V., Semykin S.Yu., Amelina E.L., Simonova O.I., Krasovskiy S.A., Lunin V.G., Baranov A.A., Tchutchalin A.G., Ginzburg A.L. [Diversity and danger of *Achromobacter* spp. affecting the respiratory tract of patients with cystic fibrosis]. *Pulmonologiya* = *Pulmonology* 2015; 25(4):389–402 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-389-402>
18. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Alekseeva G.V., Avakyan L.V., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Semykin S.Yu., E.A. Siyanova, Medvedeva O.S., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Kondratieva E.I., Amelina E.L., Chuchalin A.G., Gintzburg A.L. [Microbiological diagnosis algorithm for chronic lung infection in patients with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2014; 16(4):312–324 (in Russian).
19. Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Kondratenko O.V., Lyamin A.V., Borzova O.V., Zhestkova A.V. [Guidelines for microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis]. Tver': Triada, 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-94789-905-4.
20. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Zhukhovitsky V.G., Avetisyan L.R., Kulyastova D.G., Siyanova E.A., Medvedeva O.S., Polyakov N.B., Solovyov A.I., Grumov D.A., Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Sherman V.D., Voronkova A.Yu., Nikonova V.S., Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usachyova M.V. [Use of the maldi biotyper system and the microbiological diagnosis algorithm for identification of non-fermenting bacteria isolated from respiratory tract in cystic fibrosis patients]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2017; 19(4):327–334 (in Russian).
21. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. [Microbiological Diagnostics in Pulmonary Diseases. In: Chuchalin A.G., editor. *Respiratory Medicine*. (Vol. 1)]. Moscow: Pul'moMedia; 2024; 394–414 (in Russian).
22. Peltroche-Llacshuanga H., Kentrup H., Haase G. Persistent airway colonization with alcaligenes xylosoxidans in two brothers with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17(2):132–134. <https://doi.org/10.1007/BF01682173>. Erratum in: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17(5):368.
23. Menshikov V.V., editor. [Clinical laboratory techniques]. Moscow: OOO «Labora»; 2009 (in Russian).
24. Lambiase A., Catania M.R., Del Pezzo M., Rossano F., Terlizzi V., Sepe A., Raia V. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30(8):973–80. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1182-5>
25. Voronina O.L., Kunda M.S., Aksenova E.I., Orlova A.A., Chernukha M.Yu., Lunin V.G., Amelina E.L., Tchutchalin A.G., Ginzburg A.L. [The express diagnostic of microorganisms affecting respiratory tract of patients with mucoviscidosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = *Clinical laboratory diagnostics* 2013; 11:53–58 (in Russian).
26. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L., Young C.R., Klepac-Ceraj V., Lory S., Cavanaugh C.M. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J.* 2011; 5(1):20–29. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.88>
27. Spilker T., Vandamme P., Lipuma J.J. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12(3):298–301. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.002>
28. Bondarenko A.P., Golubeva A.O., Ogienko O.N., Trotsenko O.E. Patent 2849183 RU. [Method for identification of *Achromobacter xylosoxidans* bacteria]. Published 23.10.2025 (in Russian).

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

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

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

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

Author information:

Aleksandra O. Golubeva, Junior Researcher, 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

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

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

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

Поступила 21.05.2026
Принята к печати 04.08.2026

Received May 21, 2026
Accepted August 04, 2026

УДК 577.21(616-053.2:616.21-031.12:612.225):616.9-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-72-83

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *TRPV2*, *TRPV4*, *TRPM8* И ИХ ЭКСПРЕССИЯ У ДЕТЕЙ С ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

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. Развитие постинфекционной гиперреактивности дыхательных путей у детей остается важной педиатрической и пульмонологической проблемой. При этом, несмотря на накопленные клинические данные, молекулярно-генетические предикторы изучены недостаточно. **Цель.** Изучить распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *TRPV2* (rs1129235, rs3813769, rs7217735), *TRPV4* (rs6606743) и *TRPM8* (rs11562975) у детей с различным характером постинфекционной реактивности дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. **Материалы и методы.** Обследовано 105 детей на восстановительном этапе респираторных заболеваний в возрасте 10 [8; 12] лет. Средний рост детей составил $148,7 \pm 1,5$ см, масса тела – 40 [30; 53] кг, а индекс массы тела (ИМТ) – $17,4 [15,7; 20,4]$ кг/м². Реакцию дыхательных путей на гипоосмолярный стимул оценивали с помощью бронхопровокационной пробы с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ). Генотипирование полиморфных локусов генов *TRPV2*, *TRPV4* и *TRPM8* осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в лейкоцитах периферической крови с последующим анализом кривых плавления высокого разрешения (HRM-анализ). Уровень экспрессии мРНК целевых генов в клетках назального эпителия определяли методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. **Результаты.** По результатам бронхопровокационной пробы с ИДВ пациенты были разделены на две группы: дети с измененной реактивностью дыхательных путей в ответ на ИДВ (1 группа, n = 59) и дети без реакции на стимул (2 группа, n = 40). У пациентов 1 группы была верифицирована дисфункция на всех уровнях бронхиального дерева, затронувшая весь спектр скоростных показателей выдоха. Молекулярно-генетический анализ выявил высокозначимый протективный эффект сверхдоминантной модели наследования синонимичного локуса rs6606743 гена *TRPV4*. Установлено, что гетерозиготный генотип AG был ассоциирован со снижением шансов развития гипоосмолярного бронхоспазма у детей в 4 раза (ОШ = 0,25; 95% ДИ 0,10–0,61; p = 0,002). По результатам линейного регрессионного анализа, выполненного по всей выборке детей, минорный аллель А однонуклеотидного полиморфизма rs6606743 гена *TRPV4* ассоциировался со статистически значимым уменьшением степени падения ОФВ₁ в ответ на ИДВ ($\beta = +3,66\%$; $R^2 = 0,075$; p = 0,0149). По локусам генов *TRPM8* и *TRPV2* статистически достоверных ассоциаций с риском патологии не обнаруживалось. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают вклад генетических факторов в формирование постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей. Гетерозиготный генотип AG локуса rs6606743 гена *TRPV4* служит самостоятельным протективным фактором, снижающим шансы развития гипоосмолярного бронхоспазма, а носительство минорного аллеля А ассоциировано со ступенчатым уменьшением выраженности бронхоконстрикции. Данный полиморфизм может рассматриваться как прогностический маркер течения постинфекционного периода респираторной патологии в педиатрической практике.

Ключевые слова: постинфекционная измененная реактивность, дыхательные пути, ингаляция дистиллированной водой, спирометрия, парадоксальная бронходилатация, ионные каналы, TRP, TRPV4, rs6606743, полиморфизм генов, экспрессия мРНК, дети.

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. Однонуклеотидные полиморфизмы генов *TRPV2*, *TRPV4*, *TRPM8* и их экспрессия у детей с постинфекционной гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.72–83. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-72-83

For citation:

Manukyan A.S., Prikhodko A.G. Single nucleotide polymorphisms in *TRPV2*, *TRPV4*, and *TRPM8* genes and their expression in children with postinfectious airway hyperresponsiveness. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):72–83 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-72-83

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN *TRPV2*, *TRPV4*, AND *TRPM8* GENES AND THEIR EXPRESSION IN CHILDREN WITH POSTINFECTIOUS AIRWAY HYPER-RESPONSIVENESS

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. The development of postinfectious airway hyperresponsiveness in children remains a major challenge in pediatric pulmonology. Despite the accumulated clinical and functional data, molecular genetic predictors of this condition are still insufficiently studied. **Aim.** To investigate the frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic loci of *TRPV2* (rs1129235, rs3813769, rs7217735), *TRPV4* (rs6606743), and *TRPM8* (rs11562975) genes in children with various patterns of post-infectious airway reactivity to a hypoosmolar stimulus. **Materials and methods.** A total of 105 children aged 10 [8, 12] years were examined during the recovery phase of respiratory diseases. The mean height of the children was 148.7 ± 1.5 cm, body weight was 40 [30, 53] kg, and body mass index (BMI) was $17.4 [15.7, 20.4]$ kg/m². Airway response to a hypoosmolar stimulus was assessed using a bronchial provocation test with ultrasonic inhalation of distilled water (IDW). Genotyping of the polymorphic loci in *TRPV2*, *TRPV4*, and *TRPM8* genes was performed by real-time polymerase chain reaction (qPCR) in peripheral blood leukocytes, followed by high-resolution melting (HRM) curve analysis. The mRNA expression levels of target genes in nasal epithelial cells were determined by quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) in real-time. **Results.** Based on the results of the bronchial provocation test with IDW, the patients were divided into two groups: children with altered responsiveness to IDW (Group 1, n = 59) and children with no reaction to the stimulus (Group 2, n = 40). In Group 1 patients, airway dysfunction was verified at all levels of the bronchial tree, affecting the entire spectrum of expiratory flow parameters. Molecular genetic analysis revealed a highly significant protective effect of the overdominant inheritance model for the synonymous locus rs6606743 of the *TRPV4* gene. It was established that the heterozygous AG genotype was associated with a 4-fold reduction in the odds of developing hypoosmolar bronchospasm in children (OR = 0.25; 95% CI: 0.10–0.61; p = 0.002). According to the linear regression analysis performed on the entire cohort, the minor A allele of the rs6606743 SNP in the *TRPV4* gene was associated with a statistically significant decrease in the degree of FEV₁ decline in response to IDW (β = +3.66%, R² = 0.075, p = 0.0149). No statistically significant associations with the risk of pathology were found for the loci of the *TRPM8* and *TRPV2* genes. **Conclusion.** The data obtained confirm the contribution of genetic factors to the formation of post-infectious airway reactivity in children. The heterozygous AG genotype of the rs6606743 locus in the *TRPV4* gene serves as an independent protective factor that reduces the odds of developing hypoosmolar bronchospasm, whereas the carriage of the minor A allele is associated with a stepwise decrease in the severity of bronchoconstriction. This polymorphism can be considered a prognostic marker for assessing the course of the post-infectious period of respiratory pathology in pediatric practice.

Key words: post-infectious altered responsiveness, airways, distilled water inhalation, spirometry, paradoxical bronchodilation, ion channels, TRP, *TRPV4*, rs6606743, gene polymorphism, mRNA expression, children.

Развитие постинфекционной гиперреактивности дыхательных путей у детей остается одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии и пульмонологии [1–3]. Изменение чувствительности бронхиального дерева к неспецифическим стимулам, возникающее после перенесенных острых респираторных инфекций, существенно отягощает течение восстановительного периода и требует долгосрочного мониторинга функции дыхания [2, 3]. Клиническая значимость данного состояния обусловлена тем, что повреждение эпителиального барьера инфекционными агентами и последующее нарушение механизмов восстановления респираторного эпителия индуцируют формирование дисфункции бронхиального тонуса и манифестации гетерогенных, полярных вариантов функционального ответа бронхов на внешние физические и осмотические стимулы [2, 3]. Ранее в нашем исследовании были детально охарактеризованы клиничко-функциональные особенности течения пост-

инфекционной реактивности дыхательных путей у детей [3], а также показано, что ультразвуковая ингаляция дистиллированной водой (ИДВ) выступает в качестве гипоосмолярного триггера, позволяющего выявить скрытые нарушения бронхиальной проходимости в период реконвалесценции [3]. Однако, несмотря на детальное описание клиничко-функциональных особенностей данного состояния, молекулярно-генетические механизмы, определяющие индивидуальную предрасположенность или, напротив, устойчивость дыхательных путей к осмотическому стрессу у части детей, до сих пор остаются нераскрытыми.

В роли ключевых молекулярных сенсоров, реагирующих на изменение физико-химических параметров локальной микросреды респираторной системы (температуру, осмолярность, pH), выступают ионные каналы семейства TRP (Transient Receptor Potential) [4]. Данные термо- и осмочувствительные рецепторы (в

частности, TRPV2, TRPV4 и TRPM8) широко экспрессируются на клетках эпителия, гладкомышечных клетках бронхов и сенсорных нервных волокнах, принимая непосредственное участие в регуляции бронхиального тонуса и инициации нейрогенного воспаления [5–14]. Предполагается, что изменение функциональной активности или плотности экспрессии данных рецепторов, обусловленное наличием конкретных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), может существенно модифицировать ответ дыхательных путей на гипоосмолярный стимул у детей.

Настоящее исследование является логическим продолжением нашей предыдущей работы [3] и направлено на раскрытие молекулярно-генетических предикторов формирования выявленных нами фенотипов. Цель данного исследования – изучить распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *TRPV2* (rs1129235, rs3813769, rs7217735), *TRPV4* (rs6606743) и *TRPM8* (rs11562975) у детей с различным характером постинфекционной реактивности дыхательных путей на гипоосмолярный стимул.

Материалы и методы исследования

Клиническую группу исследования составили 105

пациентов обоих полов в возрасте 7–17 лет в постинфекционном периоде острых респираторных заболеваний.

Критерии исключения: верифицированный диагноз бронхиальная астма, возраст младше 7 и старше 17 лет; неспособность ребенка корректно выполнить спирометрическое тестирование, острый период респираторных заболеваний; применение блокаторов лейкотриеновых рецепторов, комбинированных бронхолитиков или фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с β_2 -агонистами в течение предшествующих 6 месяцев.

Исследование выполнено в строгом соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 2013). Проведение работы одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 7 от 18 октября 2023 года). Родители и законные представители всех участников были детально ознакомлены с дизайном, графиком и процедурами планируемых обследований, после чего предоставили письменное информированное согласие на включение детей в исследование. Основные этапы, методы и цели работы структурированы в таблице 1.

Таблица 1

Этапы и дизайн исследования

Этап исследования	Выполняемые процедуры и методы	Цель этапа	Объект исследования / биоматериал
Этап I Клинико-функциональный	Отбор пациентов для проведения бронхопровокационного теста с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ)	Формирование групп по реакции дыхательных путей на тест ИДВ	Дети в восстановительном периоде после респираторных заболеваний (n = 105)
Этап II Молекулярно-генетический	Сбор образцов периферической крови для ПЦР-генотипирования локусов генов <i>TRPV2</i> (rs1129235, rs3813769, rs7217735), <i>TRPV4</i> (rs6606743) и <i>TRPM8</i> (rs11562975)	Поиск полиморфных маркеров риска развития гипоосмолярного бронхоспазма	Лейкоциты периферической крови (успешно генотипированные образцы)
Этап III Транскрипционный	Сбор образцов назального эпителия для ОТ-ПЦР в реальном времени с оценкой экспрессии генов <i>TRPV2</i> , <i>TRPV4</i> и <i>TRPM8</i>	Оценка функциональной активности исследуемых каналов в верхних дыхательных путях	Клетки назального эпителия (образцы с высоким качеством выделенной РНК)

Реактивность дыхательных путей оценивали с помощью бронхопровокационного теста с ультразвуковой ИДВ [14]. В ходе исследования были проанализированы следующие спирометрические показатели и характер их изменений в ответ на проведение бронхопровокационной пробы с ИДВ: исходный объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_{1ИДВ}$, л), изменения $ОФВ_1$ после ингаляции изотонического раствора натрия хлорида ($\Delta ОФВ_{1ФР}$, %), изменение форсированной жизненной емкости легких ($\Delta ФЖЕЛ_{ИДВ}$, %) и $ОФВ_1$ после пробы с ИДВ

($\Delta ОФВ_{1ИДВ}$, %). Дополнительно оценивали изменение показателей: $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ($\Delta ОФВ_1/ЖЕЛ_{ИДВ}$, %), а также изменение средней объемной скорости выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ после пробы с ИДВ ($\Delta СОС_{25-75ИДВ}$, %).

Проводилось генотипирование панели полиморфных локусов генов *TRPV2*, *TRPV4* и *TRPM8*. Полная молекулярно-генетическая номенклатура и функциональные характеристики исследованных вариантов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Молекулярно-генетическая характеристика исследованных локусов

Ген	Локус	Тип варианта	Локализация	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена
<i>TRPV2</i>	rs1129235	Миссенс-мутация	Экзон 11	c.1521C>G	p.Phe507Leu (F507L)
<i>TRPV2</i>	rs3813769	Синонимичный вариант	Экзон 2	c.117T>C	p.Ile39Ile (I39I)
<i>TRPV2</i>	rs7217735	Регуляторный вариант	Инtron 10	c.1481+114A>G	Отсутствует (интронная)
<i>TRPV4</i>	rs6606743	Синонимичный вариант	Экзон 11	c.1413A>G	p.Gly471Gly (G471G)
<i>TRPM8</i>	rs11562975	Синонимичный вариант	Экзон 7	c.750G>C	p.Leu250Leu (L250L)

Взятие образцов периферической крови у всех обследованных детей осуществляли из локтевой вены в объеме 5 мл с использованием вакуумных систем, содержащих этилендиаминтетрауксусную кислоту в качестве антикоагулянта (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd., Китай). Образцы замораживали при температуре -20 °C и хранили до момента дальнейшей обработки.

ДНК из лейкоцитов крови выделяли с помощью коммерческого набора «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Полученный генетический материал хранили при -20 °C для последующего использования в генотипировании ОНП.

Амплификацию проводили на аппарате CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления высокого разрешения (HRM) или асимметричной ПЦР с флуоресцентными зондами (LATE-PCR). Смесь ПЦР для HRM-анализа ОНП включала: ДНК-матрицу – 100 нг, 1x ПЦР-буфер с EvaGreen, MgCl₂ – 2,5 mM, dNTP – 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ прямого и обратного, Hot Start Taq-полимеразу, ингибированную антителами – 1 ЕД, воду – до 10 мкл («Синтол», Россия). Смесь для LATE-PCR состояла из тех же компонентов, но имела следующие особенности: лимитирующий праймер – 0,02 мкМ, избыточный праймер – 0,5 мкМ, зонд – 0,5 мкМ. Программа амплификации для HRM-анализа включала предварительную денатурацию (1 цикл при 96 °C в течение 1,5 минут) и 40 циклов, состоящих из денатурации при 96 °C в течение 5 секунд, отжиг/элонгация Ta °C (температура, специфическая для каждого ОНП) / 12 сек; 1 цикл – финальная элонгация 72 °C / 1 минута; скорость нагревания и охлаждения 3 °C / секунда; и режим плавления: 1 цикл – предварительная денатурация 96 °C / 1 минута; 1 цикл – предварительная гибридизация 70 °C / 1 минута; нагрев от 70 до 95 °C с шагом 0,2 °C каждые 5 секунд. LATE-ПЦР так же включала в себя два режима: амплификация: 1 цикл – предварительная денатурация 96 °C / 1,5 минуты; 25 циклов – денатурация 96 °C / 5 секунд, отжиг/элонгация Ta1 (температура отжига лимитирующего прай-

мера) °C / 15 секунд; 45 циклов – денатурация 96 °C / 5 секунд, отжиг/элонгация Ta2 (температура отжига избыточного праймера) °C / 15 секунд; 1 цикл – финальная элонгация 72 °C / 1 минута; скорость нагревания и охлаждения 3 °C в секунду; и режим плавления: 1 цикл – предварительная денатурация 96 °C / 1 минута; 1 цикл – предварительная гибридизация 30 °C / 1 минута; нагрев от 30 до 70 °C с шагом 1 °C каждые 5 секунд. Детекция генотипов была произведена путем анализа графиков, отражающих зависимость первой отрицательной производной интенсивности флуоресценции от температуры (-dF/dT). Для интерпретации результатов HRM-анализа использовали программное обеспечение Precision Melt Analysis (Bio-Rad, США) [15].

Полученные в результате исследования данные о частотах генотипов были проверены на соответствие популяционным данным в международной базе данных ОНП (dbSNP NCBI) [16], а также на предмет соответствия равновесию Харди-Вайнберга с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Праймеры, использованные в реакциях амплификации, приведены в таблице 3.

В качестве биологического материала для анализа экспрессии целевых генов *TRPM8*, *TRPV2* и *TRPV4* на уровне мРНК использовали клетки назального эпителия, полученные с помощью браш-биопсии из нижней носовой раковины под риноскопическим контролем. Забор материала осуществлялся сразу после проведения бронхопровокационного теста с ИДВ. Образцы клеток смывали в буфер для лизиса LB (Биолабмикс, Россия) и замораживали при -80 °C до момента дальнейшей обработки. Экстракцию РНК из клеток выполняли с помощью коммерческих наборов на спин-колонках (Биолабмикс, Россия) согласно протоколу производителя. В ходе процедуры образцы обрабатывали ДНКазой (Magen, КНР) для удаления контаминирующей ДНК. Качество и количество полученной РНК оценивали с помощью флуориметра Qubit (Thermo Fisher Scientific, США). Обратную транскрипцию РНК выполняли с помощью набора, содержащего

обратную транскриптазу RNAscribeRT (Биолабмикс, Россия), в соответствии с инструкцией производителя. Полученную кДНК хранили при -20 °C для последующего проведения этапа амплификации.

Для анализа относительных уровней экспрессии исследуемых генов был выбран референсный ген *PPIA* (пептидилпролил изомераза A или циклофилин A), до-

статочно стабильно экспрессирующийся в клетках. Оценку экспрессии производили с помощью ПЦР в реальном времени на аппарате CFX96 (Bio-Rad, США) в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen (Синтол, Россия). Праймеры, использованные в реакции амплификации, приведены в таблице 4.

Таблица 3

Характеристика праймеров и зондов для генотипирования ОНП

ОНП	Олигонуклеотидные последовательности (праймеры и зонд)	Ta, °C
TRPV2 rs3813769	FWD 5'-GATTCGCAGCAGGGTGTGT-3'	63
	REV 5'-CAGGTTCTGGTCTCTCGGTCA-3'	
TRPV2 rs1129235	FWD 5'-CTGATGAAGGCTGTGCTGAACC-3'	64
	REV 5'-TGGGCATTTACCAGGGGCT-3'	
TRPV2 rs7217735	FWD 5'-CTGGGGATACAGCAACAAAG-3'	58
	REV 5'-GAGGTGAGAAAGCAAGGATT-3'	
TRPV4 rs6606743	FWD 5'-CGTGAGTGTGGTTTTTGGTCTA-3'	61
	REV 5'-ACAGCCTCTCTCCGAGTC-3'	
TRPM8 rs7971845	FWD-X 5'-CCAGTACCTTATGGATGACTT-3'	Ta1 – 62; Ta2 – 58
	REV-L 5'-GGAGCTTTGCTTCGACAGTGGGAT-3'	
	MB 5'-FAM-CGGCCAGGATATACAGTGGAGCCG-BHQ1-3'	

Примечание: rsID – идентификационный номер в базе NCBI; FWD – forward, прямой праймер; REV – reverse, обратный праймер; MB – molecular beacon, зонд типа «молекулярный маяк»; L – лимитирующий праймер; X – избыточный праймер; 5'-FAM – флуоресцентный краситель Fluorescein Amidite; BHQ1-3' – «тушитель» флуоресценции с 3' конца Black Hole Quencher 1. Ta °C – температура отжига, специфическая для ОНП; Ta1 – температура отжига для первых 25 циклов при LATE-ПЦР; Ta2 – температура отжига для последующих 45 циклов при LATE-ПЦР.

Таблица 4

Олигонуклеотидные последовательности праймеров, использованных в ПЦР для исследования экспрессии генов, с указанием концентрации $MgCl_2$ в реакции и температуры отжига

Ген	Олигонуклеотидные последовательности	$MgCl_2$, mM	Ta, °C
PPIA	FWD 5'-TGCTTGTAGCATATAGAGCCTCTCC-3'	2,5	62
	REV 5'-GAAGGGGTTTTCTCAGCTTAGATTG-3'		
TRPV2	FWD 5'-GCTGGTGCTTCAGGGTGGAGGA-3'	2,5	68
	REV 5'-TTGGACTGGAGGAGCTGGACGG-3'		
TRPV4	FWD 5'-TGGTGCTTCAGGGTGGATGA-3'	1,5	62
	REV 5'-GAAGGCACTGCTGAAATGCG-3'		
TRPM8	FWD 5'-CATGGAGTCTTCTGTCTGCTGTTTC-3'	2,5	65
	FWD 5'-GTGTCGTTGGCTTTTGTGTTGAT-3'		

Реакционная смесь для ПЦР включала: 1x ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, $MgCl_2$ (концентрация указана в таблице 4); dNTP – 0,25 mM, прямой и обратный праймер – по 0,2 мкМ, Hot Start Taq-полимеразы, ингибированная антителами – 1 ЕД, кДНК-матрица –

2 мкл; вода – до 10 мкл. Амплификацию проводили в режиме: 1 цикл – предварительная денатурация – 96 °C / 1,5 минуты; 45 циклов – денатурация 96 °C / 5 секунд, отжиг Ta °C (температура указана в таблице 4) / 10 секунд, элонгация – 72 °C / 10 секунд; финальная элон-

гация – 72 °C / 1 минуту. Образцы амплифицировали в трехкратных повторях для каждого гена. Затем из трёх полученных значений пороговых циклов (Ct) вычисляли среднее арифметическое для каждого случая.

Основную статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Анализ клинко-функциональных параметров выполняли с применением базовых методов вариационной статистики в программе «Автоматизированная система диспансеризации» (Россия) [17]. При подтверждении нормального (гауссова) распределения признаков использовали непарный t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Количественные данные с нормальным распределением представляли как $M \pm m$ (где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего), а показатели с негауссовым типом распределения – в виде медианы с межквартильным размахом ($Me [Q1; Q3]$). Анализ ассоциаций генотипов и аллелей с риском развития патологии проводили с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Оценку количественных взаимосвязей выполняли методом линейного регрессионного анализа с определением стандартизированного регрессионного коэффициента (β) и коэффициента детерминации (R^2). Для выявления корреляционных связей между исследуемыми параметрами применяли метод ранговой корреляции Спирмена.

Расчет относительного уровня экспрессии исследуемых генов выполняли с помощью специализированного программного обеспечения REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, Германия) [18]. Математический алгоритм данной программы базируется на модели Пфаффа, предусматривающей автоматическую коррекцию результатов на реальную эффективность амплификации каждого локуса. С целью преодоления проблемы нелинейного распределения пороговых циклов (Ct) программное обеспечение полностью отказывается от стандартных параметрических тестов в пользу перестановочного рандомизационного критерия гипотез. Интеграция алгоритмов многократного случайного перераспределения данных и бутстрэппинга (не менее

2000 итераций) позволяет строить асимметричные доверительные интервалы, существенно повышая точность, надежность и статистическую достоверность межгрупповых сопоставлений кратных величин экспрессии мРНК [18].

Критический порог статистической значимости (p) при проведении всех расчетов принимали $\leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие 105 детей на восстановительном этапе респираторных заболеваний, среди которых были 39 девочек и 66 мальчиков в возрасте 10 [8; 12] лет. Средний рост ребенка составил $148,66 \pm 1,5$ см, масса тела – 40 [30; 53] кг, а индекс массы тела (ИМТ) – $17,4 [15,7; 20,4]$ кг/м².

Был выполнен бронхопровокационный тест с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой. Проведение пробы с ИДВ оказалось невозможным у 6 пациентов в связи с возникновением интенсивного кашля при выполнении форсированных дыхательных маневров, что послужило основанием для их исключения из последующего анализа. С учетом характера ответа на гипоосмолярный стимул итоговая когорта из 99 детей была разделена на две группы. Первую группу составили 59 детей (60%) с изменённой реактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. Среди них у 10 детей (17%) была выраженная реакция на изотонический раствор со значимым уменьшением ΔO_{FV_1} в среднем по группе на $-16,1 \pm 2,14\%$. Истинная осмотическая гиперреактивность непосредственно на ингаляцию ИДВ была зарегистрирована у 20 детей (34%), продемонстрировавших среднее снижение ΔO_{FV_1} на $13,0 \pm 1,57\%$. Еще у 29 обследованных детей (49%) был выявлен феномен парадоксального улучшения бронхиальной проходимости в ответ на гипоосмолярный стимул, сопровождавшийся выраженным приростом ΔO_{FV_1} на $11,5 \pm 1,91\%$. Вторую группу составили 40 детей (40%), не отреагировавших на ИДВ, у которых спирометрические сдвиги после пробы с ИДВ оставались в пределах физиологической нормы, ΔO_{FV_1} в среднем по группе составил $-2,78 \pm 0,52\%$. Анализ спирометрических показателей в ответ на гипоосмолярный стимул между группами обследованных представлен в таблице 5.

Таблица 5

Изменение спирометрических показателей при проведении бронхопровокационной пробы с ИДВ у детей

Показатели	1 группа (n = 59)	2 группа (n = 40)	Значимость различий
$\Delta O_{FV_1 \text{ ИДВ}}, \%$	1,7 [-9,7; 9,6]	-2,7 [-5,0; -1,2]	$p < 0,001$
$\Delta O_{FV_1} / \text{ЖЕЛ}_{\text{ИДВ}}, \%$	0,6 [-7,2; 6,0]	-2,0 [-4,8; -0,1]	$p = 0,004$
$\Delta \text{COC}_{25-75 \text{ ИДВ}}, \%$	3,3 [-25,9; 23,0]	-5,6 [-12,0; -1,0]	$p = 0,003$

Обе группы детей получили одинаковую дозу триггера (осмотическую нагрузку). Объем ингалированной дистиллированной воды в 1 группе составил 1,02 [0,08;

1,3] г, во 2 группе – 1,13 [0,08; 1,3] г ($p = 0,448$). После проведения бронхопровокации с ИДВ у детей 1 группы выявлена выраженная гетерогенность с формирова-

нием полярных индивидуальных ответов от клинически значимого бронхоспазма до парадоксальной дилатации бронхов, с медианой $\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИДВ}}$ 1,67% [-9,73; 9,55]%. Во 2 группе регистрировались изменения в пределах физиологической нормы с медианой $\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИДВ}}$ -2,7% [-5,04; -1,20]%. Более того, у пациентов 1 группы была верифицирована дисфункция на всех уровнях бронхиального дерева, затронувшая весь спектр скоростных показателей выдоха. В то же время у детей 2 группы реакция бронхов как на уровне крупных, так и на уровне мелких бронхов носила монотонный характер и проявлялась умеренным физиологическим снижением скоростных параметров (табл. 5). Следует отметить, что на введение салбутамола после бронхопровокации у детей 1 группы прирост ОФВ_1 составил 11,7% [1,5; 21,0]%, тогда как во 2 группе данный показатель достигал 6,0% [2,1; 8,7]% ($p = 0,221$).

Нами был проведен анализ ОНП генов *TRPV2*, *TRPV4* и *TRPM8* в лейкоцитах периферической крови. При изучении распределения частот генотипов полиморфного локуса rs1129235 гена *TRPV2* среди успешно генотипированных пациентов статистически значимых различий между группами не было обнаружено. В группе детей с измененной реактивностью бронхов на пробу с ИДВ (1 группа) частота гомозиготного генотипа AA составила 28,8% ($n = 17$), гетерозиготного генотипа AC – 30,5% ($n = 18$), а гомозиготного генотипа CC – 25,4% ($n = 15$). В группе детей, не реагирующих на пробу ИДВ (2 группа), распределение генотипов составило 30% ($n = 12$), 42,5% ($n = 17$) и 22,5% ($n = 9$) соответственно. Сопоставление доминантной (ОШ = 0,72; 95% ДИ: 0,28–1,89; $p = 0,631$), рецессивной (ОШ = 1,38; 95% ДИ: 0,52–3,66; $p = 0,618$), аллельной (ОШ = 1,07; 95% ДИ: 0,62–1,87; $p = 0,814$) и сверхдоминантной (ОШ = 0,69; 95% ДИ: 0,27–1,77; $p = 0,518$) моделей наследования показало отсутствие статистически достоверных различий между группами.

Изучение полиморфного локуса rs3813769 гена *TRPV2* также показало отсутствие статистически значимых различий между анализируемыми группами детей. В 1 группе частота генотипа TT составила 45,7% ($n = 27$), гетерозиготного генотипа CT – 38,9% ($n = 23$), редкого гомозиготного генотипа CC – 8,47% ($n = 5$). Во 2-й группе данные генотипы регистрировались с частотой 62,5% ($n = 25$), 22,5% ($n = 9$) и 12,5% ($n = 5$) соответственно. Сравнение доминантной (ОШ = 1,85; 95% ДИ: 0,80–4,29; $p = 0,207$), рецессивной (ОШ = 0,68; 95% ДИ: 0,18–2,60; $p = 0,736$), аллельной (ОШ = 1,07; 95% ДИ: 0,62–1,87; $p = 0,814$) и сверхдоминантной (ОШ = 2,39; 95% ДИ: 0,87–6,75; $p = 0,105$) моделей наследования показало отсутствие статистически достоверных различий между группами. Стоит отметить, что при анализе распределения генотипов отмечалось численное преобладание гетерозигот CT в группе детей с измененной реактивностью бронхов на пробу с ИДВ

по сравнению со 2 группой (41,8% против 23,1% соответственно; $\chi^2 = 2,225$; $p > 0,05$). Выявленное распределение частот позволяет предположить наличие клинко-генетической тенденции в рамках сверхдоминантной модели наследования, однако, принимая во внимание текущий объем исследуемой выборки, указанные различия не достигли порогового уровня статистической достоверности. Методом линейной регрессии во всей когорте детей была выявлена статистическая тенденция к взаимосвязи полиморфного локуса rs3813769 с массой тела обследованных детей ($R^2 = 0,0347$; $p = 0,0721$). Носительство минорного аллеля C было ассоциировано с увеличением веса пациентов ($\beta = +4,42$ кг). Также выявлялась пограничная взаимосвязь локуса rs3813769 с возрастом обследованных детей ($R^2 = 0,0310$; $p = 0,0897$), присутствие каждого дополнительного минорного аллеля C в генотипе ассоциировалось со слабым увеличением возраста пациентов ($\beta = +0,67$ года).

При распределении частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs7217735 гена *TRPV2* в 1 группе среди успешно генотипированных детей частота гомозиготного генотипа AA составила 55,9% ($n = 33$), гетерозиготного генотипа AG – 30,5% ($n = 18$), редкого гомозиготного генотипа GG – 10,2% ($n = 6$). Во 2 группе частоты генотипов распределились на 62,5% ($n = 25$), 30% ($n = 12$) и 2,6% ($n = 1$) соответственно. Сопоставление доминантной (ОШ = 1,40; 95% ДИ: 0,60–3,28; $p = 0,522$), рецессивной (ОШ = 4,35; 95% ДИ: 0,50–37,70; $p = 0,237$), аллельной (ОШ = 1,07; 95% ДИ: 0,62–1,87; $p = 0,814$) и сверхдоминантной (ОШ = 1,00; 95% ДИ: 0,38–2,58; $p = 1,000$) моделей наследования выявило отсутствие статистически достоверных различий между группами.

При анализе распределения частот генотипов локуса rs6606743 гена *TRPV4* среди успешно генотипированных детей в 1 группе частота гомозигот AA составила 32,2% ($n = 19$), гетерозигот AG – 23,7% ($n = 14$), гомозигот GG – 35,6% ($n = 21$). Во 2 группе генотипы распределились на 20% ($n = 8$), 55% ($n = 22$) и 20% ($n = 8$) соответственно (рис. 1). Сравнение доминантной (ОШ = 2,28; 95% ДИ: 0,87–6,00; $p = 0,090$), рецессивной (ОШ = 2,04; 95% ДИ: 0,78–5,31; $p = 0,144$) и аллельной (ОШ = 1,07; 95% ДИ: 0,62–1,87; $p = 0,814$) моделей наследования продемонстрировало отсутствие статистически достоверной ассоциации исследуемого локуса с риском формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у детей ($p > 0,05$). Однако в рамках сверхдоминантной модели наследования была обнаружена высокозначимая протективная роль гетерозиготного состояния. Установлено, что генотип AG был ассоциирован со значимым снижением шансов развития гипосмолярной гиперреактивности в 4 раза (ОШ = 0,25; 95% ДИ: 0,10–0,61; $p = 0,002$ по точному критерию Фишера).

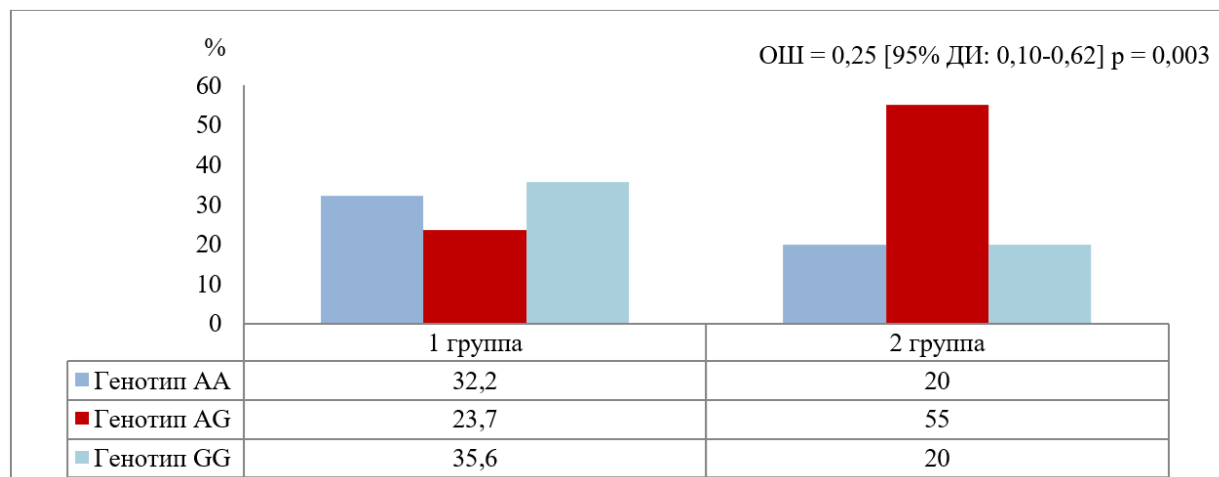


Рис. 1. Распределение частот генотипов локуса rs6606743 гена *TRPV4* в исследуемых группах с различной реактивностью на гипоосмолярный стимул в рамках сверхдоминантной модели наследования.

По результатам линейного регрессионного анализа, выполненного по всей выборке, носительство минорного аллеля А ОНП rs6606743 гена *TRPV4* ассоциировалось со статистически значимым, ступенчатым уменьшением степени падения $ОФВ_1$ в ответ на ИДВ ($\beta = +3,66\%$; $R^2 = 0,075$; $p = 0,0149$), что свидетельствовало о снижении выраженности бронхоспазма.

При анализе локуса rs11562975 гена *TRPM8* среди успешно генотипированных пациентов статистически значимых различий между группами обнаружено не было. В группе детей с измененной реактивностью бронхов на пробу с ИДВ (1 группа) частота гомозиготного генотипа GG составила 78,57% ($n = 44$), гетерозиготного генотипа GC – 21,43% ($n = 12$), а гомозиготный генотип CC отсутствовал. В группе детей, не реагирующих на гипоосмолярный стимул (2 группа), частоты генотипов GG, GC и CC распределились на 79,49% ($n = 31$), 17,95% ($n = 7$) и 2,56% ($n = 1$) соответственно. Сравнение доминантной (ОШ = 1,48;

95% ДИ: 0,52–4,27; $p = 0,592$), рецессивной (ОШ = 0,22; 95% ДИ: 0,01–5,67; $p = 0,411$), аллельной (ОШ = 1,07; 95% ДИ: 0,62–1,87; $p = 0,814$) и сверхдоминантной (ОШ = 1,06; 95% ДИ: 0,39–2,89; $p = 1,000$) моделей наследования выявило отсутствие статистически достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

Был проведен анализ уровней экспрессии генов *TRPV2*, *TRPV4* и *TRPM8* в клетках назального эпителия (рис. 2). При анализе относительной экспрессии целевых генов в 1 группе отмечалась умеренная тенденция к увеличению экспрессии всех трех исследованных генов относительно 2 группы. Так, в случае *TRPV2* уровень экспрессии был в 1,364 раза (95% ДИ: 0,006–467,882; $p = 0,459$), *TRPV4* – в 1,894 раза (95% ДИ: 0,001–4176,541; $p = 0,504$), а *TRPM8* – в 1,551 раз (95% ДИ: 0,003–572,051; $p = 0,526$) выше контрольных значений. Тем не менее, ни для одного из исследованных генов выявленные изменения не достигли критериев статистической значимости ($p > 0,05$).

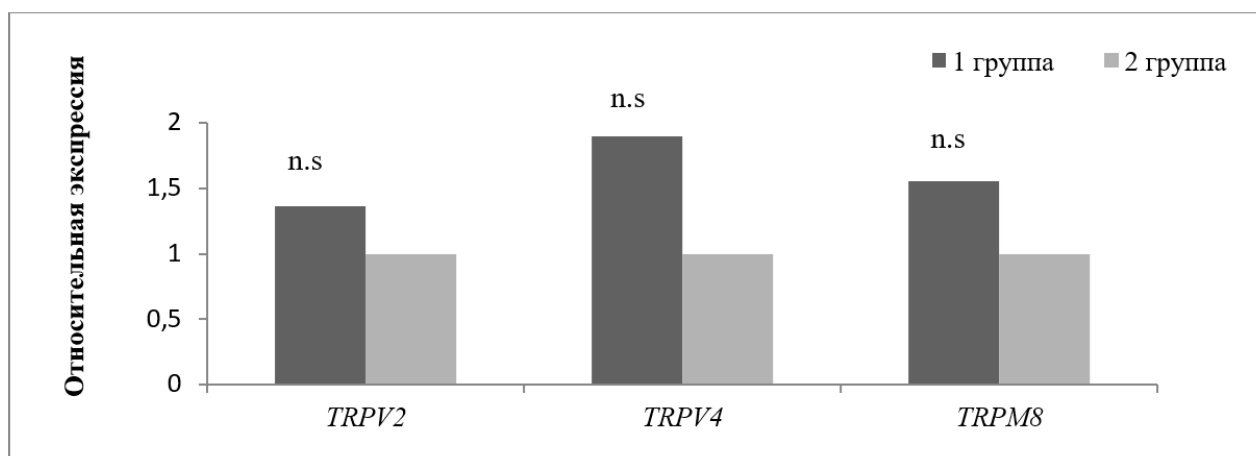


Рис. 2. Уровни относительной экспрессии генов *TRPV2*, *TRPV4* и *TRPM8* в клетках назального эпителия у детей с измененной реактивностью на ИДВ и детей, не реагирующих на ИДВ (n.s (not significant), различия были статистически не значимы).

Экстремально широкие границы 95% доверительного интервала, полученные методом бутстрэппинга, во всех точках свободно пересекали единицу. Это указывало на критически высокую межиндивидуальную вариабельность (так называемый транскрипционный шум) транскрипционной активности данных рецепторов в обследованных выборках детей. Таким образом, регистрируемый сдвиг средних показателей относительной экспрессии *TRPV2*, *TRPV4* и *TRPM8* носил случайный характер, что не позволяет сделать вывод о наличии направленного биологического ответа со стороны исследованных осмо- и терморецепторов назального эпителия в зависимости от типа реактивности детей на гипоосмолярный ингаляционный стимул.

Методом ранговой корреляции Спирмена в 1 группе выявлялась значимая обратная связь между степенью редукции ОФВ_1 в ответ на ингаляцию изотонического раствора и уровнем экспрессии *TRPV2* ($\rho = -0,20$; $p = 0,050$). Данный результат может указывать на участие катионных каналов *TRPV2* в механизмах формирования бронхоконстрикции, развивающейся в ответ на механическое раздражение дыхательных путей ингаляционным аэрозолем.

Скорее всего, развитие бронхоконстрикции при ингаляции изотонического раствора (0,9% NaCl), было обусловлено физическим воздействием высокодисперсного аэрозоля на поврежденный респираторный эпителий с дальнейшей активацией механорецепторов Piezo и катионных каналов TRP [14, 19–21]. В пользу данного предположения могла свидетельствовать обнаруженная нами корреляционная взаимосвязь. Последующий аксон-рефлекторный выброс нейропептидов, таких как субстанция P и нейрокинин A, из окончаний чувствительных C-волокон блуждающего нерва запускает Gq-опосредованный фосфолипазный каскад с молекулярной мобилизацией внутриклеточного Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула посредством инозитолтрифосфата, что индуцирует спазм гладкой мускулатуры и отек подслизистого слоя [14, 22, 23]. Напротив, регистрируемое у части пациентов парадоксальное улучшение проходимости дыхательных путей в ответ на гипоосмолярный стимул могло говорить об активации альтернативного эпителиального протективного каскада [24]. Возникающий при ингаляции дистиллированной водой гипоосмолярный стресс и сопутствующее набухание эпителиоцитов активируют осмосенсорные каналы *TRPV4* [24]. Локальный вход Ca^{2+} через поры *TRPV4* селективно стимулирует конститутивную синтазу оксида азота (eNOS), приводя к массивному выбросу NO [24]. Диффузия NO сквозь мембраны гладкомышечных клеток активирует растворимую гуанилатциклазу (sGC), что вызывает резкое возрастание уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, цГМФ включает протеинкиназу G (PKG), которая открывает K^+ каналы высокой проводимости (BK_{Ca}), вызывая гиперполяризацию мембраны мышцы, глубокое падение уровня

внутриклеточного Ca^{2+} и, как следствие, возникает релаксация гладких мышц бронхов [24, 25]. Данный защитный бронходилатирующий каскад потенцируется синергичным *TRPV4*-зависимым синтезом простагландина E_2 , при котором активация *TRPV4* параллельно запускает сигнальный путь фосфолипазы A_2 и циклооксигеназы, стимулируя активный выброс простагландина. Связываясь со своими специфическими рецепторами EP_2 и EP_4 на гладких мышцах бронхиального дерева, простагландин E_2 активирует фермент аденилатциклазу и систему циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что обеспечивает дополнительное эффективное расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей [25, 26].

Как известно, ионный канал *TRPV4* функционирует в плазматической мембране клеток респираторного эпителия, эндотелия сосудов и гладкой мускулатуры бронхов в виде тетрамерного комплекса [5–10]. Обнаруженное нами преимущество гетерозиготного состояния локуса rs6606743 *TRPV4* находит свое объяснение в гипотезе гетеротетрамеризации субъединиц [27]. У гомозиготных носителей формируются симметричные гомотетрамеры с максимальной чувствительностью к биомеханическим стимулам [27]. Под воздействием триггера растяжение клеточной мембраны открывает воротный механизм гомотетрамеров *TRPV4*, запуская избыточный, лавинообразный приток ионов кальция в цитозоль [27]. Рост концентрации Ca^{2+} активирует сигнальный путь кальмодулина (CaM) / киназы легкой цепи миозина (MLCK), индуцируя резкое сокращение клеток, разрушение межклеточных соединений, что в конечном итоге приводит к увеличению проницаемости эндотелия [27]. Напротив, у гетерозиготных носителей формируются асимметричные гибридные гетеротетрамеры. Наличие структурно различающихся субъединиц в едином мозаичном канале нарушает стехиометрию воротного механизма, снижая его механочувствительность [27]. В ответ на стимул поры таких гибридных каналов открываются лишь частично, обеспечивая ограниченный, контролируемый приток Ca^{2+} , уровень которого не достигает критического порога активации каскада CaM/MLCK, что сохраняет стабильность цитоскелета и целостность респираторного барьера [27]. Мы предполагаем, что данный молекулярно-генетический феномен представляет собой естественный протективный механизм, обеспечивающий сохранность барьерной функции эпителия и тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей у детей при воздействии гипоосмолярного стимула.

Молекулярно-генетическим базисом выявленной устойчивости к осмотическому триггеру служит сверхдоминантная модель наследования синонимичного полиморфизма rs6606743 гена *TRPV4*. Гетерозиготный генотип AG выступает в качестве сильного самостоятельного протективного фактора, снижающего шансы развития гипоосмолярного бронхоспазма в 4 раза. Это

позволяет рассматривать данный локус как прогностический маркер для оценки характера течения постинфекционного периода респираторных заболеваний у детей.

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что постинфекционная измененная реактивность дыхательных путей у детей представляет собой не просто изолированную «склонность к спазму», а системное нарушение регуляции бронхиального тонуса, обуславливающее гетерогенность индивидуальных ответов на осмотический стресс. Хаотичное и разнонаправленное изменение параметров форсированного выдоха у пациентов 1 группы свидетельствует о выраженной регуляторной дисфункции дыхательных путей на фоне перенесенного инфекционного процесса. Напротив, умеренное снижение скоростных показателей у детей 2 группы отражает сохранность нормальных защитных рефлекторных механизмов бронхиального дерева в ответ на гипоосмолярный стимул.

Заключение

Полученные данные указывают на возможное участие исследованных генетических механизмов в характере формирования постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей. Гетерозиготный генотип AG локуса rs6606743 гена *TRPV4* выступает в качестве самостоятельного протективного фактора, снижающего шансы развития гипоосмолярного бронхоспазма. Носительство минорного аллеля А ассоциировано со

ступенчатым уменьшением выраженности бронхоконстрикции. Это позволяет рассматривать данный полиморфизм в роли молекулярно-генетического маркера для оценки течения постинфекционного периода респираторных заболеваний 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

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 124101100335-3)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 124101100335-3)

Благодарности

Авторы выражают благодарность кандидату медицинских наук Денису Евгеньевичу Наумову за консультирование при подготовке рукописи, а также кандидату медицинских наук Олеся Олеговне Некрасовой за помощь в проведении молекулярно-генетических исследований

Acknowledgements

The authors are grateful to Denis E. Naumov, MD, PhD, for valuable advice during the preparation of the manuscript, and to Olesya O. Nekrasova, MD, PhD, for assistance with molecular genetic studies

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu L., Mei C., Zhang C., Li J., Tian D. Pathogenesis and risk factors of post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a focus on adenovirus and mycoplasma infections // Pathogens. 2026. Vol.15, №5. Article number:533. <https://doi.org/10.3390/pathogens15050533>
2. Qin Q., Wang Q., Wang S., Wang L., Sun J., Li G. Longitudinal study of subsequent wheezing/asthma risk among children hospitalized for acute respiratory infections – Yichang City, Hubei province, China, 2017-2024 // China CDC Weekly. 2026. Vol.8, №21. P.641–646. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2026.104>
3. 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-69-81>
4. Wu L.J., Sweet T.B., Clapham D.E. International union of basic and clinical pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family // Pharmacol. Rev. 2010. Vol.62. P.381–404. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002725>
5. Jia Y., Wang X., Varty L.A., Rizzo Ch.A., Yang R., Correll C.C., Phelps P.T., Egan R.W., Hey J.A. Functional TRPV4 channels are expressed in human airway smooth muscle cells // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2004. Vol.287, №2. P.L272–L278. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00393.2003>
6. Alvarez D.F., King J.A., Weber D., Addison E., Liedtke W., Townsley M.I. Transient receptor potential vanilloid 4-mediated disruption of the alveolar septal barrier: a novel mechanism of acute lung injury // Circ. Res. 2006. Vol.99, №9. P.988–995. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000247065.11756.19>
7. Dietrich A., Chubanova V., Kalwa H., Rost B.R., Gudermann T. Cation channels of the transient receptor potential superfamily: their role in physiological and pathophysiological processes of smooth muscle cells // Pharmacol. Ther. 2006. Vol.112, №3. P.744–760. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.05.013>
8. Yang X.R., Lin M.J., McIntosh L.S., Sham J.S. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2006. Vol.290. P.L1267–L1276. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00515.2005>
9. Fernández-Fernández J.M., Andrade Y.N., Arniges M., Fernandes J., Plata C., Rubio-Moscardo F., Vazquez E., Valverde M.A. Functional coupling of TRPV4 cationic channel and large conductance, calcium-dependent potassium channel in human bronchial epithelial cell lines // Pflugers Arch. 2008. Vol.457. P.149–159. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0516-3>
10. Willette R.N., Bao W., Nerurkar S., Yue T.L., Doe C.P., Stankus G., Turner G.H., Ju H., Thomas H., Fishman C.E., Sulpizio A., Behm D.J., Hoffman S., Lin Z., Lozinskaya I., Casillas L.N., Lin M., Trout R.E.L., Votta B.J., Thorneloe K., Lashinger T.S.R., Figueroa D.J., Marquis R., Xu X. Systemic activation of the transient receptor potential vanilloid subtype 4 channel causes endothelial failure

- and circulatory collapse: part 2 // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008. Vol.326. P443–452. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.134551>
11. Dunne O.M., Martin S.L., Sergeant G.P., McAuley D.F., O’Kane C.M., Button B., McGarvey L.P., Lundy F.T. TRPV2 modulates mechanically induced ATP release from human bronchial epithelial cells // Respir. Res. 2024. Vol.25, №1. Article number:188. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02807-0>
12. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // Br. J. Pharmacol. 2014. Vol.171, №10, P.2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
13. Sabnis S.A., Shadid M., Yost G.S., Reilly Ch.A. Human Lung Epithelial Cells Express a Functional Cold-Sensing TRPM8 Variant // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2008. Vol.39, №4. P.466–474. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0440OC>
14. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. ISBN: 978-5-8044-1627-1.
15. Precision Melt Analysis™ Software. User Guide. Hercules, CA: Bio-Rad Laboratories, Inc., 2009. 87 p. (Bio-Rad Bulletin № 10014811).
16. Database of single nucleotide polymorphisms (dbSNP). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (дата обращения: 12.06.2026).
17. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
18. Pfaffl M.W., Horgan G.W., Dempfle L. Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR // Nucleic Acids Res. 2002. Vol.30, №9. Article number:e36. <https://doi.org/10.1093/nar/30.9.e36>
19. Hurrell B., Shen S., Li X., Sakano Y., Kazemi M.H., Quach C., Shafiei-Jahani P., Sakano K., Ghiasi H., Akbari O. Piezo1 channels restrain ILC2s and regulate the development of airway hyperreactivity // J. Exp. Med. 2024. Vol.221, №5. Article number:e20231835. <https://doi.org/10.1084/jem.20231835>
20. Zheng M., Borkar N.A., Yao Y., Ye X., Vogel E.R., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mechanosensitive channels in lung disease // Front. Physiol. 2023. Vol.14. Article number:1302631. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1302631>
21. Xiong H., Yang J., Guo J., Ma A., Wang B., Kang Y. Mechanosensitive Piezo channels mediate the physiological and pathophysiological changes in the respiratory system // Respir. Res. 2022. Vol.23, №1. Article number:196. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02122-6>
22. Omini C., Brunelli G., Hernandez A., Daffonchio L. Bradykinin and substance P potentiate acetylcholine-induced bronchospasm in guinea-pig // Eur. J. Pharmacol. 1989. Vol.163, №1. P.195–197. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90419-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90419-6)
23. Solway J., Leff A.R. Sensory neuropeptides and airway function // J. Appl. Physiol. (1985). 1991. Vol.71, №6. P.2077–2087. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.6.2077>
24. Bajoriūnas V., Tunaitytė A., Volkevičiūtė A., Abramavičius S., Bajoriūnienė I., Stankevičius E., Simonsen U. Involvement of nitric oxide in TRPV4-induced relaxations of mouse and human pulmonary arteries // Biology (Basel). 2026. Vol.15, №3. Article number:292. <https://doi.org/10.3390/biology15030292>
25. Francis S.H., Busch J.L., Corbin J.D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action // Pharmacol. Rev. 2010. Vol.62, №3. P.525–563. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002907>
26. Alpizar Y.A., Boonen B., Sanchez A., Jung C., López-Requena A., Naert R., Steelant B., Luyts K., Plata C., De Vooght V., Vanoirbeek J.A.J., Meseguer V.M., Voets T., Alvarez J.L., Hellings P.W., Hoet P.H.M., Nemery B., Valverde M.A., Talavera K. TRPV4 activation triggers protective responses to bacterial lipopolysaccharides in airway epithelial cells // Nat. Commun. 2017. Vol 8, №1. Article number:1059. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01201-3>
27. Zergane M., Kuebler W.M., Michalick L. Heteromeric TRP channels in lung inflammation // Cells. 2021. Vol.10, №7. Article number:1654. <https://doi.org/10.3390/cells10071654>

REFERENCES

1. Zhu L., Mei C., Zhang C., Li J., Tian D. Pathogenesis and risk factors of post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a focus on adenovirus and mycoplasma infections. *Pathogens* 2026; 15(5):533. <https://doi.org/10.3390/pathogens15050533>
2. Qin Q., Wang Q., Wang S., Wang L., Sun J., Li G. Longitudinal study of subsequent wheezing/asthma risk among children hospitalized for acute respiratory infections – Yichang city, Hubei province, China, 2017–2024. *China CDC Weekly* 2026; 8(21):641–646. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2026.104>
3. Manukyan A.S., Prihodko A.G. [Clinical and functional features of postinfectious airway reactivity formation in children]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2025; 97:69–81 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-69-81>
4. Wu L.J., Sweet T.B., Clapham D.E. International union of basic and clinical pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62(3):381–404. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002725>
5. Jia Y., Wang X., Varty L.A., Rizzo C.A., Yang R., Correll C.C., Phelps P.T., Egan R.W., Hey J.A. Functional TRPV4 channels are expressed in human airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287(2):L272–L278. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00393.2003>
6. Alvarez D.F., King J.A., Weber D., Addison E., Liedtke W., Townsley M.I. Transient receptor potential vanilloid 4-mediated disruption of the alveolar septal barrier: a novel mechanism of acute lung injury. *Circ. Res.* 2006; 99(9):988–995. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000247065.11756.19>
7. Dietrich A., Chubakov V., Kalwa H., Rost B.R., Gudermann T. Cation channels of the transient receptor potential superfamily: their role in physiological and pathophysiological processes of smooth muscle cells. *Pharmacol. Ther.* 2006; 112(3):744–760. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.05.013>
8. Yang X.R., Lin M.J., McIntosh L.S., Sham J.S. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006; 290(6):L1267–L1276.

<https://doi.org/10.1152/ajplung.00515.2005>

9. Fernández-Fernández J.M., Andrade Y.N., Arniges M., Fernandes J., Plata C., Rubio-Moscardo F., Vazquez E., Valverde M.A. Functional coupling of TRPV4 cationic channel and large conductance, calcium-dependent potassium channel in human bronchial epithelial cell lines. *Pflugers Arch.* 2008; 457(1):149–159. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0516-3>
10. Willette R.N., Bao W., Nerurkar S., Yue T.L., Doe C.P., Stankus G.H., Turner G.H., Ju H., Thomas H., Fishman C.E., Sulpizio A., Behm D.J., Hoffman S., Lin Z., Lozinskaya I., Casillas L.N., Lin M., Trout R.E.L., Votta B.J., Thorneloe K., Lashinger T.S.R., Figueroa D.J., Marquis R., Xu X. Systemic activation of the transient receptor potential vanilloid subtype 4 channel causes endothelial failure and circulatory collapse: part 2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 326(2):443–452. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.134551>
11. Dunne O.M., Martin S.L., Sergeant G.P., McAuley D.F., O’Kane C.M., Button B., McGarvey L.P., Lundy F.T. TRPV2 modulates mechanically induced ATP release from human bronchial epithelial cells. *Respir. Res.* 2024; 25(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02807-0>
12. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10):2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
13. Sabnis S.A., Shadid M., Yost G.S., Reilly Ch.A. Human lung epithelial cells express a functional cold-sensing TRPM8 variant. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 39(4):466–474. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0440OC>
14. Perel'man Yu.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1627-1.
15. Precision Melt Analysis™ Software. User Guide. Hercules, CA: Bio-Rad Laboratories, Inc., 2009. (Bio-Rad Bulletin № 10014811).
16. Database of single nucleotide polymorphisms (dbSNP). Bethesda (MD): National center for biotechnology information, national library of medicine. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (accessed: 12.06.2026).
17. Ul'yanychev N.V. [Systematic research in medicine]. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014 (in Russian).
18. Pfaffl M.W., Horgan G.W., Dempfle L. Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30(9):e36. <https://doi.org/10.1093/nar/30.9.e36>
19. Hurrell B., Shen S., Li X., Sakano Y., Kazemi M.H., Quach C., Shafiei-Jahani P., Sakano K., Ghiasi H., Akbari O. Piezo1 channels restrain ILC2s and regulate the development of airway hyperreactivity. *J. Exp. Med.* 2024; 221(5):e20231835. <https://doi.org/10.1084/jem.20231835>
20. Zheng M., Borkar N.A., Yao Y., Ye X., Vogel E.R., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mechanosensitive channels in lung disease. *Front. Physiol.* 2023; 14:1302631. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1302631>
21. Xiong H., Yang J., Guo J., Ma A., Wang B., Kang Y. Mechanosensitive piezo channels mediate the physiological and pathophysiological changes in the respiratory system. *Respir. Res.* 2022; 23(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02122-6>
22. Omini C., Brunelli G., Hernandez A., Daffonchio L. Bradykinin and substance P potentiate acetylcholine-induced bronchospasm in guinea-pig. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 163(1):195–197. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90419-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90419-6)
23. Solway J., Leff A.R. Sensory neuropeptides and airway function. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1991; 71(6):2077–2087. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.6.2077>
24. Bajoriūnas V., Tunaitytė A., Volkevičiūtė A., Abramavičius S., Bajoriūnienė I., Stankevičius E., Simonsen U. Involvement of nitric oxide in TRPV4-induced relaxations of mouse and human pulmonary arteries. *Biology (Basel)* 2026; 15(3):292. <https://doi.org/10.3390/biology15030292>
25. Francis S.H., Busch J.L., Corbin J.D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62(3):525–563. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002907>
26. Alpizar Y.A., Boonen B., Sanchez A., Jung C., López-Requena A., Naert R., Steelant B., Luyts K., Plata C., De Vooght V., Vannoirbeek J.A.J., Meseguer V.M., Voets T., Alvarez J.L., Hellings P.W., Hoet P.H.M., Nemery B., Valverde M.A., Talavera K. TRPV4 activation triggers protective responses to bacterial lipopolysaccharides in airway epithelial cells. *Nat. Commun.* 2017; 8(1):1059. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01201-3>
27. Zergane M., Kuebler W.M., Michalick L. Heteromeric TRP channels in lung inflammation. *Cells* 2021; 10(7):1654. <https://doi.org/10.3390/cells10071654>

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 22.06.2026
Принята к печати 27.07.2026

Received June 22, 2026
Accepted July 27, 2026

УДК [577.352.4:612.112.94/95]:615.015

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-84-93

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ КАТИОННЫХ КАНАЛОВ TRPV1 И TRPV4 НА ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ МОНОНУКЛЕАРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Некрасова, Д.А.Гассан, Т.А.Мальцева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом TRPV1 и TRPV4 экспрессируются на лейкоцитах и могут участвовать в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких, однако данные об их функциональной роли в иммунных клетках немногочисленны и противоречивы. **Цель.** Определить изменения экспрессии поверхностных маркеров клеточной активации на лимфоцитах и моноцитах периферической крови человека в ответ на фармакологическую стимуляцию TRPV1 и TRPV4. **Материалы и методы.** Мононуклеары периферической крови были получены центрифугированием на градиенте плотности фиколла от 8 условно здоровых добровольцев ($39,9 \pm 2,00$ лет, 50% мужчин). Влияние агониста TRPV1 капсаицина и агониста TRPV4 RN1747 на метаболическую активность клеток определяли методом ССК-8. Экспрессию маркеров активации CD63, CD25, CD69, CD11b и HLA-DR оценивали на лимфоцитах и моноцитах методом проточной цитометрии после 24 часов инкубации клеток с капсаицином (10 мкМ) или RN1747 (10 мкМ). Уровень экспрессии выражали в виде процента позитивных клеток или как нормализованную медианную интенсивность флуоресценции (nMFI). При оценке различий использовали уровни значимости, скорректированные методом Бенджамини–Хохберга (p_{adj}). **Результаты.** Капсаицин и RN1747 в концентрации 10 мкМ не снижали метаболическую активность мононуклеаров. Капсаицин значимо снижал долю моноцитов, позитивных по маркерам CD63 (79,19 (66,89; 86,55)% vs. 65,94 (56,45; 79,52)%, $p_{adj} = 0,03$), CD25 (12,81 (5,83; 18,47)% vs. 9,33 (5,51; 16,47)%, $p_{adj} = 0,04$), CD11b (95,06 (94,20; 96,92)% vs. 93,78 (91,89; 94,74)%, $p_{adj} = 0,03$) и CD69 (36,54 (34,42; 40,63)% vs. 29,65 (23,07; 33,94)%, $p_{adj} = 0,03$). При сравнении показателя nMFI значимые различия были найдены для CD63 (3,39 (3,04; 3,86) vs. 2,86 (2,44; 3,17), $p_{adj} = 0,01$), CD25 (1,39 (1,30; 1,49) vs. 1,29 (1,18; 1,43), $p_{adj} = 0,01$), HLA-DR (36,87 (20,30; 47,17) vs. 29,63 (16,80; 33,43), $p_{adj} = 0,01$), CD69 (2,11 (1,95; 2,25) vs. 1,91 (1,74; 2,07), $p_{adj} = 0,01$). Эффект капсаицина на лимфоциты прослеживался в виде снижения доли позитивных клеток по CD63 (4,66 (4,00; 6,90)% vs. 3,84 (3,27; 5,87)%, $p_{adj} = 0,04$) и CD69 (5,01 (3,27; 9,42)% vs. 4,81 (2,67; 8,04)%, $p_{adj} = 0,04$). Действие RN1747 на моноциты проявлялось исключительно снижением nMFI для CD63 (3,39 (3,04; 3,86) vs. 2,78 (2,64; 3,01), $p_{adj} = 0,04$) и CD69 (2,11 (1,95; 2,25) vs. 1,88 (1,75; 2,00), $p_{adj} = 0,04$), тогда как на лимфоциты значимого влияния не отмечалось. **Заключение.** Моноциты продемонстрировали более широкую фенотипическую чувствительность к фармакологической активации TRPV, в особенности TRPV1, по сравнению с лимфоцитами. Совокупное снижение исследованных маркеров может свидетельствовать о формировании гипореактивного моноцитарного фенотипа с потенциальным снижением секреторной, адгезивной, миграционной, фагоцитарной и антигенпрезентирующей функций.

Ключевые слова: TRPV1, TRPV4, капсаицин, RN1747, лимфоциты, моноциты, проточная цитометрия, активация.

INFLUENCE OF TRPV1 AND TRPV4 CATION CHANNEL AGONISTS ON THE EXPRESSION OF ACTIVATION MARKERS BY PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS

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, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, MD, 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., Сугайло И.Ю., Некрасова О.О., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Влияние агонистов катионных каналов TRPV1 и TRPV4 на экспрессию маркеров активации мононуклеарами периферической крови // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.84–93. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-84-93

For citation:

Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Nekrasova O.O., Gassan D.A., Maltseva T.A. Influence of TRPV1 and TRPV4 cation channel agonists on the expression of activation markers by peripheral blood mononuclear cells. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):84–93 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-84-93

D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Nekrasova, D.A.Gassan, T.A.Maltseva

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

SUMMARY. Introduction. Transient receptor potential channels TRPV1 and TRPV4 are expressed in leukocytes and may contribute to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease; however, data on their functional roles in immune cells remain limited and contradictory. **Aim.** To determine changes in the expression of surface activation markers on human peripheral blood lymphocytes and monocytes in response to pharmacological stimulation of TRPV1 and TRPV4. **Materials and methods.** Peripheral blood mononuclear cells were isolated from eight apparently healthy volunteers (39.9 ± 2.00 years; 50% male) by Ficoll density-gradient centrifugation. The effects of the TRPV1 agonist capsaicin and the TRPV4 agonist RN1747 on cell metabolic activity were assessed using the CCK-8 assay. The expression of the activation markers CD63, CD25, CD69, CD11b, and HLA-DR on lymphocytes and monocytes was evaluated by flow cytometry after 24 h of incubation with $10 \mu\text{M}$ capsaicin or $10 \mu\text{M}$ RN1747. Expression levels were reported as the percentage of positive cells or as normalized median fluorescence intensity (nMFI). Statistical significance was assessed using p values adjusted by the Benjamini–Hochberg method (p_{adj}). **Results.** Capsaicin and RN1747, each at $10 \mu\text{M}$, did not reduce the metabolic activity of mononuclear cells. Capsaicin significantly decreased the proportions of monocytes positive for CD63 ($79.19 [66.89; 86.55]\%$ vs. $65.94 [56.45; 79.52]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.03$), CD25 ($12.81 [5.83; 18.47]\%$ vs. $9.33 [5.51; 16.47]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.04$), CD11b ($95.06 [94.20; 96.92]\%$ vs. $93.78 [91.89; 94.74]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.03$), and CD69 ($36.54 [34.42; 40.63]\%$ vs. $29.65 [23.07; 33.94]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.03$). Significant reductions in nMFI were observed for CD63 ($3.39 [3.04; 3.86]$ vs. $2.86 [2.44; 3.17]$, $p_{\text{adj}} = 0.01$), CD25 ($1.39 [1.30; 1.49]$ vs. $1.29 [1.18; 1.43]$, $p_{\text{adj}} = 0.01$), HLA-DR ($36.87 [20.30; 47.17]$ vs. $29.63 [16.80; 33.43]$, $p_{\text{adj}} = 0.01$), and CD69 ($2.11 [1.95; 2.25]$ vs. $1.91 [1.74; 2.07]$, $p_{\text{adj}} = 0.01$). In lymphocytes, capsaicin reduced the proportions of CD63-positive cells ($4.66 [4.00; 6.90]\%$ vs. $3.84 [3.27; 5.87]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.04$) and CD69-positive cells ($5.01 [3.27; 9.42]\%$ vs. $4.81 [2.67; 8.04]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.04$). In monocytes, RN1747 reduced the nMFI of CD63 ($3.39 [3.04; 3.86]$ vs. $2.78 [2.64; 3.01]$, $p_{\text{adj}} = 0.04$) and CD69 ($2.11 [1.95; 2.25]$ vs. $1.88 [1.75; 2.00]$, $p_{\text{adj}} = 0.04$), but had no significant effect on lymphocytes. **Conclusion.** Monocytes demonstrated broader phenotypic sensitivity to pharmacological activation of TRPV channels, particularly TRPV1, in comparison with lymphocytes. The combined decrease in the studied markers may indicate the development of a hyporeactive monocyte phenotype with potentially reduced secretory, adhesive, migratory, phagocytic, and antigen-presenting functions.

Key words: TRPV1, TRPV4, capsaicin, RN1747, lymphocytes, monocytes, flow cytometry, activation.

Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) – обширное семейство мембранных рецепторных белков, чувствительных к широкому спектру физических и химических факторов и играющих важную роль во многих физиологических процессах в организме человека. Исследования последних десятилетий показали, что TRP экспрессируются не только в нервной системе, но также на эпителиальных клетках и клетках иммунной системы, где они способны регулировать внутриклеточный поток Ca^{2+} , активацию сигнальных каскадов, продукцию цитокинов и другие биологические процессы [1]. Это существенно расширило представления о роли TRP-каналов и позволило рассматривать их как потенциальное связующее звено между восприятием факторов внешней среды и формированием воспалительного ответа.

Среди представителей семейства TRP особый интерес в контексте хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляют каналы TRPV1 и TRPV4. Оба канала являются полимодальными сенсорами и могут активироваться факторами, характерными для микроокружения воспаленных дыхательных путей. TRPV1 активируется химическими ирритантами, повышенной температурой и снижением pH, тогда как TRPV4 чувствителен к умеренному повышению температуры, изменениям осмолярности и механическим воздействиям; оба канала также вовлечены в клеточные реакции на компоненты сигаретного дыма [2–4].

Кроме того, TRPV1 и TRPV4 экспрессируются как структурными клетками легких, так и лейкоцитами, что создает предпосылки для их участия не только в нейросенсорных и эпителиальных реакциях, но и в регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Ранее, изучая особенности экспрессии ряда каналов TRP в лейкоцитах пациентов с ХОБЛ, мы обнаружили увеличенную экспрессию TRPV1 в моноцитах и альвеолярных макрофагах больных лиц [5, 6]. В то же время, уровень экспрессии каналов TRPV4 на моноцитах и макрофагах коррелировал с продукцией некоторых цитокинов, а на альвеолярных макрофагах также был связан со скоростью прогрессирования бронхиальной обструкции при ХОБЛ [5, 7]. Эти результаты указывают на потенциальную патогенетическую значимость TRPV1 и TRPV4 при ХОБЛ и обосновывают их приоритетное изучение среди других представителей семейства TRP. Вместе с тем ассоциативные данные сами по себе не позволяют определить функциональное значение выявленных изменений. Повышенная экспрессия канала может отражать как его участие в поддержании патологического воспаления, так и компенсаторную реакцию, направленную на ограничение клеточной активации. Аналогично, корреляции с продукцией цитокинов или клиническими характеристиками заболевания не позволяют установить направление причинных связей и не показывают, какие именно свойства иммунных клеток изменяются

при активации соответствующего канала.

Доступные данные о функциональной роли TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах крови человека остаются немногочисленными и неоднозначными. Наиболее подробно изучена роль *TRPV1* в Т-лимфоцитах. S.Ber-
tin et al. обнаружили, что *Trpv1* является наиболее экс-
прессированным геном подсемейства TRPV на CD4⁺
лимфоцитах селезенки мышей C57BL/6; нокаут дан-
ного гена приводил к ослаблению кальциевого ответа
после активации Т-клеточных рецепторов (TCR). Более
того, было показано, что TRPV1 локализуется рядом с
компонентами TCR-комплекса, а при активации TCR
происходит фосфорилирование остатка Tyr200 TRPV1,
что увеличивает чувствительность рецептора и замед-
ляет его деградацию. CD4⁺ клетки нокаутных по *Trpv1*
мышей также отличались сниженной продукцией ци-
токинов: интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкинов
(IL-17A, IL-2, IL-10, IL-4) и фактора некроза опухоли
(TNF) при стимуляции TCR. Активация TCR в присут-
ствии антагониста TRPV1 сопровождалась более низ-
кой экспрессией на клетках CD25 и HLA-DR при
оценке через 48 часов [8]. R.K. Majhi et al. подтвердили
экспрессию функциональных TRPV1 и TRPV4 в клет-
ках линии Jurkat и в первичных Т-лимфоцитах чело-
века. Было установлено, что активация TCR может
сопровождаться увеличением экспрессии этих каналов,
тогда как их фармакологическое ингибирование сни-
жало экспрессию CD25 и CD69. Вместе с тем приме-
нение агонистов TRPV1 и TRPV4 не приводило к
дополнительному увеличению уровня указанных мар-
керов [9]. Эти результаты позволяют предположить,
что наличие функционального канала может быть не-
обходимым для полноценной TCR-зависимой актива-
ции, однако его изолированная фармакологическая
стимуляция не обязательно воспроизводит весь ком-
плекс сигналов, формируемых при активации лимфо-
цита.

Направленность биологических эффектов TRPV1 и
TRPV4, по-видимому, может существенно зависеть от
типа клетки и характера сопутствующего стимула. Так,
в моноцитах линии THP-1 капсаицин усиливал инду-
цированное липополисахаридом высвобождение IL-6
и TNF- α . Однако при стимуляции клеток фитогемаг-
глютинином капсаицин, напротив, снижал продукцию
этих же цитокинов (IL-6 и TNF- α), а также IL-1 β и мо-
ноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1)
[10]. В единственном доступном функциональном ис-
следовании роли TRPV4 в первичных моноцитах че-
ловека активация канала сопровождалась подавлением
NF- κ B-сигналинга и продукции IL-1 β [11]. Таким об-
разом, существующие данные не позволяют одно-
значно отнести TRPV1 и TRPV4 к провоспалительным
или противовоспалительным регуляторам лейкоцитов
и указывают на выраженную зависимость их эффектов
от клеточного контекста.

В связи с этим, целью настоящего исследования
было определение изменения экспрессии поверхност-
ных маркеров клеточной активации на лимфоцитах и

моноцитах периферической крови человека в ответ на
фармакологическую стимуляцию TRPV1 и TRPV4.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принци-
пами Хельсинкской декларации Всемирной медицин-
ской ассоциации в редакции 2024 г. Все лица
подписывали информированное согласие на участие в
исследовании в соответствии с протоколом, одобрен-
ным локальным комитетом по биомедицинской этике
федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Дальневосточный научный центр физио-
логии и патологии дыхания».

В качестве доноров мононуклеарных клеток крови
для эксперимента послужили восемь некуривших
условно здоровых добровольцев в возрасте $39,9 \pm 2,00$
лет (50% мужчин). Мононуклеары периферической
крови выделяли методом центрифугирования в гради-
енте плотности фиколла. Венозную кровь собирали в
пробирки с ЭДТА и центрифугировали при 1000 g в
течение 15 минут. Лейкоцитарный слой отбирали па-
стеровской пипеткой, переносили в отдельную про-
бирку и доводили объем суспензии фосфатно-солевым
буфером (ФСБ) до 9 мл. После перемешивания клеточ-
ную суспензию осторожно наслаивали на 3 мл фиколла
плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) в пробирке
объемом 15 мл и центрифугировали при 400 g в те-
чение 40 минут при температуре 23 °C. Образовавшийся
слой мононуклеаров отбирали в стерильную кониче-
скую пробирку объемом 15 мл. Для удаления тромбо-
цитов клетки трижды отмывали стерильным ФСБ,
каждый раз доводя объем до полного объема пробирки
и центрифугируя при 150 g в течение 10 мин. После
третьей отмывки супернатант декантировали, а клеточ-
ный осадок ресуспендировали в 1 мл среды RPMI-1640
(Corning, США), содержащей 10% фетальной телячьей
сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина.

Перед проведением основного эксперимента оце-
нивали влияние агониста TRPV1 капсаицина и селек-
тивного агониста рецепторов TRPV4 RN1747 на ме-
таболическую активность клеток. Мононуклеары
помещали в 96-луночные планшеты, стандартизируя
количество клеток в каждой лунке для всех доноров, и
инкубировали с капсаицином (Sigma-Aldrich, Герма-
ния) или RN1747 (Sigma-Aldrich, Германия) в концен-
трациях 0,1/1/10/25/50 мкМ в течение 24 часов. В
качестве контроля использовали клетки, культивируе-
мые без добавления исследуемых соединений, но в
присутствии соответствующего растворителя (дими-
тилсульфоксид) в концентрации, эквивалентной его со-
держанию в опытных образцах. После завершения
экспозиции в каждую лунку вносили реагент для
оценки метаболической активности клеток ССК-8
(Vazyme, КНР) в соответствии с инструкцией произво-
дителя и инкубировали в течение 2 часов при 37 °C.
Оптическую плотность измеряли при длине волны 450
нм на планшетном ридере Clariostar Plus (BMG Lab-
tech, Германия). Метаболическую активность клеток

рассчитывали в процентах относительно контроля после вычитания фонового поглощения культуральной среды.

Основной эксперимент проводили в 12-луночных планшетах при 37 °С в атмосфере, содержащей 5% CO₂. В опытные лунки вносили агонист TRPV1 капсаицин или агонист TRPV4 RN1747 до конечной концентрации 10 мкМ. В контрольные лунки добавляли растворитель (диметилсульфоксид) в концентрации, эквивалентной его содержанию в опытных образцах. Продолжительность экспозиции составляла 24 часа. По окончании инкубации клетки отмывали от культуральной среды и подготавливали к анализу методом проточной цитофлуориметрии.

Экспрессию маркеров активации оценивали методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Sino-Cyte-B5R3V7 (Biosino, КНР). Для блокирования неспецифического связывания антител к клеточной суспензии добавляли человеческий IgG до конечной концентрации 100 мкг/мл и инкубировали в течение 15 минут при 4 °С. Затем без промежуточной отмывки клетки окрашивали в течение 30 минут при 4 °С антителами к CD63-FITC (Cloud-Clone, КНР), CD25-Elab Fluor 554 (Elabscience, КНР), CD69-Elab Fluor Violet 610 (Elabscience, КНР), HLA-DR-Elab Fluor Violet 500 (Elabscience, КНР) и CD11b-PE-Cy7 (BioLegend, США) в объёмах, рекомендованных производителями. После окрашивания клетки отмывали ФСБ и анализировали на цитометре. Лимфоциты и моноциты гейтировали по параметрам FSC-H/BSC-H. Экспрессию маркеров определяли на соответствующих флуоресцентных каналах по доле позитивно окрашенных клеток и нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI) с помощью программного обеспечения Sino-

Cyte Cluster (Biosino Medical Technology, КНР).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Данные возраста доноров и метаболической активности клеток выражали в виде $M \pm m$ – среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Данные экспрессии маркеров активации представлены в виде Me (Q1; Q3) – медианы, нижнего и верхнего квартилей. Оценку статистической значимости различий параметров в мононуклеарах крови проводили с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона. Поправку на множественные сравнения и контроль частоты ложноположительных результатов (FDR) выполняли методом Бенджамини-Хохберга. Статистически значимыми признавались результаты, для которых скорректированное р-значение было < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Капсаицин в диапазоне концентраций 0,1–25 мкМ не приводил к снижению метаболической активности мононуклеаров; напротив, её значения стабильно превышали контрольный уровень, достигая максимума при 10 мкМ. При концентрации 50 мкМ метаболическая активность снижалась до $91,0 \pm 3,56\%$ от контроля. Соединение RN1747 демонстрировало выраженный стимулирующий эффект ($120,5 \pm 3,92\%$) в минимальной концентрации 0,1 мкМ, однако при 10 мкМ его влияние нивелировалось, а в диапазоне 25–50 мкМ отмечалось дозозависимое угнетение метаболической активности клеток (менее 90% от контроля). Таким образом, концентрация 10 мкМ не оказывала выраженного цитотоксического действия в случае как капсаицина, так и RN1747, в связи с чем она была выбрана для последующих экспериментов (табл. 1).

Таблица 1

Влияние капсаицина и RN1747 в различных концентрациях на метаболическую активность мононуклеаров крови

Концентрация, мкМ	Метаболическая активность (% от контрольных условий)	
	Капсаицин	RN1747
0,1	$102,5 \pm 3,41$	$120,5 \pm 3,92$
1	$112,3 \pm 3,90$	$104,6 \pm 4,32$
10	$118,9 \pm 3,23$	$98,1 \pm 2,92$
25	$113,6 \pm 4,07$	$86,5 \pm 3,46$
50	$91,0 \pm 3,56$	$81,3 \pm 2,75$

Воздействие капсаицина на лимфоциты сопровождалось незначительным, но статистически значимым снижением доли CD63⁺- и CD69⁺-клеток, которое сохраняло свою силу после коррекции на множественные сравнения (FDR). В то же время RN1747 не оказывал статистически значимого влияния на долю позитивных лимфоцитов ни по одному из исследованных маркеров активации (табл. 2-3).

Эффект капсаицина на моноциты заключался в снижении доли CD63⁺-, CD25⁺-, CD11b⁺- и CD69⁺-клеток, а также уменьшении интенсивности экспрессии CD63, CD25, HLA-DR и CD69. Значимого изменения nMFI CD11b и доли HLA-DR⁺-клеток не отмечалось. RN1747 не оказывал значимого влияния на долю моноцитов, экспрессирующих исследованные маркеры, однако снижал nMFI CD63 и CD69 (табл. 4-5).

Таблица 2

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров активации (%) на лимфоцитах периферической крови в контрольных условиях и на фоне действия агонистов TRPV1 и TRPV4

Маркер, %	Контроль	Капсаицин 10 мкМ	RN1747 10 мкМ
CD63	4,66 (4,00; 6,90)	3,84 (3,27; 5,87) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,04$	3,70 (3,19; 7,21) $p = 0,48$; $p_{adj} = 0,74$
CD25	9,61 (8,49; 10,96)	9,49 (5,33; 10,50) $p = 0,21$; $p_{adj} = 0,21$	9,44 (3,98; 17,68) $p = 0,56$; $p_{adj} = 0,74$
CD11b	29,4 (27,8; 42,7)	28,9 (25,1; 33,0) $p = 0,05$; $p_{adj} = 0,06$	35,2 (25,0; 40,6) $p = 0,67$; $p_{adj} = 0,74$
HLA-DR	11,73 (8,56; 15,55)	10,97 (7,27; 13,77) $p = 0,05$; $p_{adj} = 0,06$	10,17 (7,61; 14,54) $p = 0,48$; $p_{adj} = 0,74$
CD69	5,01 (3,27; 9,42)	4,81 (2,67; 8,04) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,04$	5,57 (3,06; 9,21) $p = 0,74$; $p_{adj} = 0,74$

Примечание: здесь и в таблицах 3–5: p – статистическая значимость различий по сравнению с контролем; p_{adj} – уровень значимости, скорректированный методом Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений.

Таблица 3

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров активации (nMFI) на лимфоцитах периферической крови в контрольных условиях и на фоне действия агонистов TRPV1 и TRPV4

Маркер, nMFI	Контроль	Капсаицин 10 мкМ	RN1747 10 мкМ
CD63	1,75 (1,67; 2,01)	1,76 (1,65; 1,92) $p = 0,24$; $p_{adj} = 0,29$	1,72 (1,59; 2,01) $p = 0,21$; $p_{adj} = 0,35$
CD25	1,21 (1,21; 1,29)	1,23 (1,18; 1,27) $p = 0,33$; $p_{adj} = 0,33$	1,25 (1,18; 1,34) $p = 0,94$; $p_{adj} = 0,94$
CD11b	1,33 (1,23; 1,54)	1,25 (1,21; 1,32) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,07$	1,33 (1,22; 1,43) $p = 0,33$; $p_{adj} = 0,41$
HLA-DR	1,30 (1,14; 1,42)	1,28 (1,12; 1,34) $p = 0,08$; $p_{adj} = 0,13$	1,33 (1,30; 1,36) $p = 0,06$; $p_{adj} = 0,31$
CD69	1,31 (1,19; 1,43)	1,28 (1,13; 1,42) $p = 0,03$; $p_{adj} = 0,07$	1,30 (1,12; 1,44) $p = 0,13$; $p_{adj} = 0,32$

Таблица 4

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров активации (%) на моноцитах периферической крови в контрольных условиях и на фоне действия агонистов TRPV1 и TRPV4

Маркер, %	Контроль	Капсаицин 10 мкМ	RN1747 10 мкМ
CD63	79,19 (66,89; 86,55)	65,94 (56,45; 79,52) $p = 0,01$; $p_{adj} = 0,03$	65,42 (57,41; 71,35) $p = 0,03$; $p_{adj} = 0,06$
CD25	12,81 (5,83; 18,47)	9,33 (5,51; 16,47) $p = 0,04$; $p_{adj} = 0,04$	10,70 (4,73; 16,76) $p = 0,12$; $p_{adj} = 0,15$
CD11b	95,06 (94,20; 96,92)	93,78 (91,89; 94,74) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,03$	94,31 (92,12; 95,79) $p = 0,33$; $p_{adj} = 0,33$
HLA-DR	97,25 (92,34; 98,30)	96,00 (93,47; 96,82) $p = 0,12$; $p_{adj} = 0,12$	93,58 (91,53; 96,03) $p = 0,07$; $p_{adj} = 0,11$
CD69	36,54 (34,42; 40,63)	29,65 (23,07; 33,94) $p = 0,01$; $p_{adj} = 0,03$	26,16 (24,09; 31,84) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,06$

Таблица 5

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров активации (nMFI) на моноцитах периферической крови в контрольных условиях и на фоне действия агонистов TRPV1 и TRPV4

Маркер, nMFI	Контроль	Капсаицин 10 мкМ	RN1747 10 мкМ
CD63	3,39 (3,04; 3,86)	2,86 (2,44; 3,17) p = 0,01; p _{adj} = 0,01	2,78 (2,64; 3,01) p = 0,02; p _{adj} = 0,04
CD25	1,39 (1,30; 1,49)	1,29 (1,18; 1,43) p = 0,01; p _{adj} = 0,01	1,30 (1,15; 1,44) p = 0,05; p _{adj} = 0,06
CD11b	39,78 (34,61; 77,02)	50,22 (28,80; 77,65) p = 0,78; p _{adj} = 0,78	53,25 (30,06; 88,23) p = 0,48; p _{adj} = 0,48
HLA-DR	36,87 (20,30; 47,17)	29,63 (16,80; 33,43) p = 0,01; p _{adj} = 0,01	27,79 (20,04; 34,12) p = 0,05; p _{adj} = 0,06
CD69	2,11 (1,95; 2,25)	1,91 (1,74; 2,07) p = 0,01; p _{adj} = 0,01	1,88 (1,75; 2,00) p = 0,02; p _{adj} = 0,04

Таким образом, мы установили, что действие агониста TRPV1 капсаицина наиболее ярко проявляется на моноцитах, где он снижает экспрессию всех изученных маркеров на уровне доли позитивных клеток или nMFI, тогда как в лимфоцитах капсаицин значимо снижал только долю CD63⁺- и CD69⁺-клеток. Агонист TRPV4 RN1747 в сравнении с капсаицином имел относительно слабый эффект на клетки, снижая интенсивность экспрессии (nMFI) CD63 и CD69 на моноцитах и не влияя на лимфоциты. Поскольку использованная концентрация агонистов не снижала метаболическую активность мононуклеаров, наблюдаемые изменения не были связаны с общим цитотоксическим действием.

CD63 преимущественно локализуется в поздних эндосомах, мультивезикулярных тельцах и лизосомах, а его появление на поверхности связано с перемещением внутриклеточных везикул к плазматической мембране. Поэтому снижение поверхностного CD63 может отражать изменение секреторной активности, внутриклеточного транспорта или интернализации молекулы. В Т-лимфоцитах CD63 также регулирует транспорт отдельных рецепторов, включая CXCR4 [12]. Функциональная роль CD63 на моноцитах изучена недостаточно, однако повышение его экспрессии описано при сепсисе и гранулематозе с полиангиитом (ранее – гранулематозе Вегенера) и ассоциировано с тяжестью заболевания [13, 14]. CD69 обычно рассматривается как ранний маркер активации, однако его функции зависят от типа клеток. В лимфоцитах CD69 взаимодействует с рецептором сфингозин-1-фосфата (S1P1) и способствует его интернализации и деградации, ограничивая выход клеток из тканей, а также может ограничивать Th1-, Th2- и Th17-воспалительные ответы [15]. В моноцитах передача сигнала через CD69, напротив, стимулирует продукцию воспалительных медиаторов и цитотоксическую активность [16].

Более широкий эффект капсаицина на моноциты включал также снижение экспрессии CD25, CD11b и

HLA-DR. CD25 – α-цепь рецептора интерлейкина-2, которая связывает IL-2, но практически не передает внутриклеточный сигнал из-за короткого цитоплазматического домена. В этом заключается её отличие от субъединиц CD122/CD132 или полного комплекса CD25/CD122/CD132, формирующего высокоаффинный рецептор IL-2 [17]. Таким образом, уменьшение уровня CD25 может снижать чувствительность клеток к IL-2, но не означает полного прекращения IL-2-зависимой сигнализации. К известным функциям IL-2 относятся поддержание клеточного цикла и пролиферативной активности CD4⁺ Т-клеток [18], стимуляция экспрессии перфорина и гранзимов CD8⁺ Т-клетками [19], дифференцировка плазматических клеток [20] и продукция провоспалительных цитокинов моноцитами [21]. CD11b (αМ-субъединица β2-интегрина) в составе комплекса с CD18 участвует в адгезии, миграции и комплементзависимом фагоцитозе моноцитов [22, 23]. В отличие от моноцитов, для лимфоцитов экспрессия CD11b менее характерна и встречается лишь на отдельных субпопуляциях данных клеток. В свою очередь, HLA-DR относится к молекулам главного комплекса гистосовместимости МНС II, экспрессируемым антигенпрезентирующими клетками, и обеспечивает представление антигенных пептидов CD4⁺ Т-лимфоцитам, запуская ответ адаптивного иммунитета [24].

Совокупность выявленных изменений позволяет предположить, что капсаицин угнетает функциональную активность моноцитов, ослабляя секрецию медиаторов воспаления, адгезию, миграцию, фагоцитоз и презентацию антигенов. Данное предположение согласуется с результатами прошлых наблюдений. В частности, ранее нами было показано, что капсаицин снижает фагоцитоз *Escherichia coli* моноцитами *in vitro* как у здоровых лиц, так и у больных ХОБЛ [25]. Кроме того, при длительном воздействии капсаицина в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги подавлялись транскрипционные программы

цитокинового сигналинга, ответа на патогены, активации и пролиферации лейкоцитов, организации цитоскелета и клеточной подвижности, а формирующиеся макрофаги приобретали признаки незрелого гипореактивного M0-подобного состояния [26]. В лимфоцитах эффект капсаицина был существенно менее выраженным, что может свидетельствовать о снижении активационной и миграционной готовности отдельных лимфоцитарных субпопуляций, но не о системном подавлении лимфоцитарного ответа. Изменение экспрессии маркеров активации на моноцитах под действием RN1747 также может указывать на снижение везикулярно-секреторных и ранних активационных процессов.

Прямое сопоставление полученных нами результатов с ранее выполненными исследованиями затруднено различиями экспериментального дизайна. В большинстве работ эффекты TRPV1 и TRPV4 изучали на изолированных лимфоцитах, моноцитах, макрофагах или клеточных линиях, часто на фоне дополнительной стимуляции, тогда как в настоящем исследовании лимфоциты и моноциты инкубировали совместно и не использовали специальные активирующие стимулы.

Можно выделить несколько ограничений проведенного исследования. Необходимо учитывать, что эксперимент был выполнен на небольшой выборке здоровых доноров с использованием одной концентрации агонистов и с фиксацией результата в единственной временной точке, что не позволяет оценить зависимый от дозы и времени характер выявленных изменений. Кроме того, исследование ограничивалось определением поверхностной экспрессии маркеров, вследствие чего нельзя установить, были ли изменения связаны со снижением синтеза белка или его интернализацией. Также в эксперименте не использовали антагонисты TRPV1 и TRPV4 и не применяли методики нокада или нокаута соответствующих генов, в связи с чем невозможно полностью исключить TRPV-независимые эффекты капсаицина и RN1747. Наконец, совместная инкубация лимфоцитов и моноцитов позволяет моделировать межклеточные взаимодействия, но затрудняет разделение прямых и опосредованных эффектов агонистов TRPV.

Заключение

TRPV1 и TRPV4 рассматриваются как потенциальные регуляторы воспалительного ответа, однако их

функциональное значение в мононуклеарах крови человека остается недостаточно изученным и, по имеющимся данным, существенно зависит от типа клеток и условий микроокружения. В настоящем исследовании было впервые определено влияние агонистов TRPV1 и TRPV4 на поверхностную экспрессию маркеров активации лимфоцитами и моноцитами при совместной инкубации в отсутствие дополнительных стимулирующих факторов.

Наиболее выраженный эффект выявлен при воздействии капсаицина на моноциты, при этом отмечалось снижение доли позитивных клеток и/или интенсивности экспрессии для всех исследованных маркеров. В лимфоцитах действие капсаицина ограничивалось снижением доли CD63⁺- и CD69⁺-клеток, а эффект агониста TRPV4 RN1747 проявлялся уменьшением интенсивности экспрессии CD63 и CD69 только на моноцитах. Широкий спектр изменений экспрессии поверхностных маркеров на моноцитах позволяет предположить их более высокую зависимость от TRPV-сигналинга по сравнению с лимфоцитами, для которых влияние активации TRPV-каналов было ограниченным и затрагивало преимущественно отдельные параметры раннего активационного и секреторного ответа.

Дальнейшие исследования должны включать определение дозо- и времязависимых эффектов агонистов TRPV, оценку влияния специфических антагонистов на экспрессию маркеров активации с уточнением их внутриклеточной локализации, а также непосредственное определение фагоцитарной, миграционной, секреторной и антигенпрезентирующей активности клеток, в том числе у пациентов с ХОБЛ.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 125031904161-5)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 125031904161-5)

ЛИТЕРАТУРА

1. Khalil M., Alliger K., Weidinger C., Yerinde C., Wirtz S., Becker C., Engel M.A. Functional role of transient receptor potential channels in immune cells and epithelia // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number: 174. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00174>
2. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171, №10. P.2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
3. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol.134. P.229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
4. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 mediates pyroptosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. Article number: 783891.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891>

5. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т.38, №4. С.125–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>

6. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.37–46. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>

7. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Особенности экспрессии TRP каналов и цитокиновый профиль мокроты у больных хронической обструктивной болезнью легких с прогрессирующей бронхиальной обструкцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.24–32. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-24-32>

8. Bertin S., Aoki-Nonaka Y., de Jong P.R., Nohara L.L., Xu H., Stanwood S.R., Srikanth S., Lee J., To K., Abramson L., Yu T., Han T., Touma R., Li X., González-Navajas J.M., Herdman S., Corr M., Fu G., Dong H., Gwack Y., Franco A., Jefferies W.A., Raz E. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4⁺ T cells // Nat. Immunol. 2014. Vol.15, №11. P.1055–1063. <https://doi.org/10.1038/ni.3009>

9. Majhi R.K., Sahoo S.S., Yadav M., Pratheek B.M., Chattopadhyay S., Goswami C. Functional expression of TRPV channels in T cells and their implications in immune regulation // FEBS J. 2015. Vol.282, №14. P.2661–2681. <https://doi.org/10.1111/febs.13306>

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

11. Atsumi Y., Toriyama M., Kato H., Nakamura M., Morita A., Takaishi M., Saito K., Tanaka M., Okada F., Tominaga M., Ishii K.J., Fujita F. Anti-inflammatory role of TRPV4 in human macrophages // ImmunoHorizons. 2023. Vol.7, Iss.1. P.81–96. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2200100>

12. Pols M.S., Klumperman J. Trafficking and function of the tetraspanin CD63 // Exp. Cell Res. 2009. Vol.315, №9. P.1584–1592. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.09.020>

13. Muller Kobold A.C., Kallenberg C.G., Tervaert J.W. Monocyte activation in patients with Wegener's granulomatosis // Ann. Rheum. Dis. 1999. Vol.58, №4. P.237–245. <https://doi.org/10.1136/ard.58.4.237>

14. Muller Kobold A.C., Tulleken J.E., Zijlstra J.G., Sluiter W., Hermans J., Kallenberg C.G., Tervaert J.W. Leukocyte activation in sepsis: correlations with disease state and mortality // Intensive Care Med. 2000. Vol.26, №7. P.883–892. <https://doi.org/10.1007/s001340051277>

15. Cibrián D., Sánchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper // Eur. J. Immunol. 2017. Vol.47, №6. P.946–953. <https://doi.org/10.1002/eji.201646837>

16. De Maria R., Cifone M.G., Trotta R., Rippo M.R., Festuccia C., Santoni A., Testi R. Triggering of human monocyte activation through CD69, a member of the natural killer cell gene complex family of signal transducing receptors // J. Exp. Med. 1994. Vol.180, №5. P.1999–2004. <https://doi.org/10.1084/jem.180.5.1999>

17. Smith K.A. The structure of IL2 bound to the three chains of the IL2 receptor and how signaling occurs // Med. Immunol. 2006. Vol.5. Article number:3. <https://doi.org/10.1186/1476-9433-5-3>

18. Sundrud M.S., Torres V.J., Unutmaz D., Cover T.L. Inhibition of primary human T cell proliferation by Helicobacter pylori vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol.101, №20. P.7727–7732. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401528101>

19. Janas M.L., Groves P., Kienzle N., Kelso A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8⁺ T cells independently of its effects on survival and proliferation // J. Immunol. 2005. Vol.175, №12. P.8003–8010. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.12.8003>

20. Le Gallou S., Caron G., Delaloy C., Rossille D., Tarte K., Fest T. IL-2 requirement for human plasma cell generation: coupling differentiation and proliferation by enhancing MAPK-ERK signaling // J. Immunol. 2012. Vol.189, №1. P.161–173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200301>

21. Bosco M.C., Curiel R.E., Zea A.H., Malabarba M.G., Ortaldo J.R., Espinoza-Delgado I. IL-2 signaling in human monocytes involves the phosphorylation and activation of p59hck // J. Immunol. 2000. Vol.164, №9. P.4575–4585. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4575>

22. Fossati-Jimack L., Ling G.S., Cortini A., Szajna M., Malik T.H., McDonald J.U., Pickering M.C., Cook H.T., Taylor P.R., Botto M. Phagocytosis is the main CR3-mediated function affected by the lupus-associated variant of CD11b in human myeloid cells // PLoS One. 2013. Vol.8, №2. Article number:e57082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057082>

23. Harokopakis E., Albzreh M.H., Martin M.H., Hajishengallis G. TLR2 transmodulates monocyte adhesion and transmigration via Rac1- and PI3K-mediated inside-out signaling in response to Porphyromonas gingivalis fimbriae // J. Immunol. 2006. Vol.176, №12. P.7645–7656. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7645>

24. Lee J., Tam H., Adler L., Ilstad-Minnihan A., Macaubas C., Mellins E.D. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines // PLoS One. 2017. Vol.12, №8. Article number:e0183594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183594>

25. Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Конев А.В., Афанасьева Е.Ю. Влияние капсаицина на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.45–51. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-96-45-51>

26. Наумов Д.Е., Некрасова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Шелудько Е.Г. Капсаицин-индуцированная транскриптомная перестройка макрофагов моноцитарного происхождения в процессе дифференцировки in vitro // Бюллетень физиологии и па-

тологии дыхания. 2025. Вып.98. С.94–108. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-98-94-108>

REFERENCES

1. Khalil M., Alliger K., Weidinger C., Yerinde C., Wirtz S., Becker C., Engel M.A. Functional role of transient receptor potential channels in immune cells and epithelia. *Front. Immunol.* 2018; 9:174. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00174>
2. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10):2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
3. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
4. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 mediates pyroptosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Physiol.* 2021; 12:783891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891>
5. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. [Expression of transient receptor potential (TRP) channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskij žurnal kliničeskoj i eksperimental'noj mediciny = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 38(4):125–132 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
6. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G., Maltseva T.A. [Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 85:37–46 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>
7. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Kotova O.O., Gorchakova Ya.G., Sheludko E.G. [Peculiarities of TRP channels expression and cytokine profile of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease and progressive bronchial obstruction]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:24–32 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-24-32>
8. Bertin S., Aoki-Nonaka Y., de Jong P.R., Nohara L.L., Xu H., Stanwood S.R., Srikanth S., Lee J., To K., Abramson L., Yu T., Han T., Touma R., Li X., González-Navajas J.M., Herdman S., Corr M., Fu G., Dong H., Gwack Y., Franco A., Jefferies W.A., Raz E. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4⁺ T cells. *Nat. Immunol.* 2014; 15(11):1055–1063. <https://doi.org/10.1038/ni.3009>
9. Majhi R.K., Sahoo S.S., Yadav M., Pratheek B.M., Chattopadhyay S., Goswami C. Functional expression of TRPV channels in T cells and their implications in immune regulation. *FEBS J.* 2015; 282(14):2661–2681. <https://doi.org/10.1111/febs.13306>
10. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 β release in human THP-1 monocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 360:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>
11. Atsumi Y., Toriyama M., Kato H., Nakamura M., Morita A., Takaishi M., Saito K., Tanaka M., Okada F., Tominaga M., Ishii K.J., Fujita F. Anti-inflammatory role of TRPV4 in human macrophages. *ImmunoHorizons* 2023; 7(1):81–96. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2200100>
12. Pols M.S., Klumperman J. Trafficking and function of the tetraspanin CD63. *Exp. Cell Res.* 2009; 315(9):1584–1592. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.09.020>
13. Muller Kobold A.C., Kallenberg C.G., Tervaert J.W. Monocyte activation in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann. Rheum. Dis.* 1999; 58(4):237–245. <https://doi.org/10.1136/ard.58.4.237>
14. Muller Kobold A.C., Tulleken J.E., Zijlstra J.G., Sluiter W., Hermans J., Kallenberg C.G., Tervaert J.W. Leukocyte activation in sepsis: correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med.* 2000; 26(7):883–892. <https://doi.org/10.1007/s001340051277>
15. Cibrián D., Sánchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper. *Eur. J. Immunol.* 2017; 47(6):946–953. <https://doi.org/10.1002/eji.201646837>
16. De Maria R., Cifone M.G., Trotta R., Rippo M.R., Festuccia C., Santoni A., Testi R. Triggering of human monocyte activation through CD69, a member of the natural killer cell gene complex family of signal transducing receptors. *J. Exp. Med.* 1994; 180(5):1999–2004. <https://doi.org/10.1084/jem.180.5.1999>
17. Smith K.A. The structure of IL2 bound to the three chains of the IL2 receptor and how signaling occurs. *Med. Immunol.* 2006; 5:3. <https://doi.org/10.1186/1476-9433-5-3>
18. Sundrud M.S., Torres V.J., Unutmaz D., Cover T.L. Inhibition of primary human T cell proliferation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101(20):7727–7732. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401528101>
19. Janas M.L., Groves P., Kienzle N., Kelso A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8⁺ T cells independently of its effects on survival and proliferation. *J. Immunol.* 2005; 175(12):8003–8010. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.12.8003>
20. Le Gallou S., Caron G., Delaloy C., Rossille D., Tarte K., Fest T. IL-2 requirement for human plasma cell generation: coupling differentiation and proliferation by enhancing MAPK-ERK signaling. *J. Immunol.* 2012; 189(1):161–173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200301>
21. Bosco M.C., Curiel R.E., Zea A.H., Malabarba M.G., Ortaldo J.R., Espinoza-Delgado I. IL-2 signaling in human monocytes involves the phosphorylation and activation of p59hck. *J. Immunol.* 2000; 164(9):4575–4585. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4575>
22. Fossati-Jimack L., Ling G.S., Cortini A., Szajna M., Malik T.H., McDonald J.U., Pickering M.C., Cook H.T., Taylor P.R., Botto M. Phagocytosis is the main CR3-mediated function affected by the lupus-associated variant of CD11b in human myeloid cells. *PLoS One* 2013; 8(2):e57082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057082>
23. Harokopakis E., Albzreh M.H., Martin M.H., Hajishengallis G. TLR2 transmodulates monocyte adhesion and transmigration via Rac1- and PI3K-mediated inside-out signaling in response to *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *J. Immunol.* 2006; 176(12):7645–

7656. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7645>

24. Lee J., Tam H., Adler L., Ilstad-Minnihan A., Macaubas C., Mellins E.D. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. *PLoS One* 2017; 12(8):e0183594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183594>

25. Gassan D.A., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Konev A.V., Afanas'eva E.Yu. [Effect of capsaicin on phagocytic activity of peripheral blood monocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 96:45–51 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-96-45-51>

26. Naumov D.E., Nekrasova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Sheludko E.G. [Capsaicin-induced transcriptomic reprogramming of monocyte-derived macrophages during in vitro differentiation]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 98:94–108 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-98-94-108>

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

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

Олеся Олеговна Некрасова, 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

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

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

Author information:

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

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

Olesya O. Nekrasova, 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

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

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

Поступила 21.07.2026
Принята к печати 24.08.2026

Received July 21, 2026
Accepted August 24, 2026

УДК 616.248:612.017.1:612.112.94/.95:612.085.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-94-103

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРОВ ГОРЬКОГО ВКУСА TAS2R В МОНОЦИТАХ И ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

А.В.Конев

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) является одним из ключевых медиаторов Th2-воспаления при бронхиальной астме и способен глубоко перестраивать рецепторный профиль моноцитов. Вместе с тем данные о воздействии ИЛ-4 на экспрессию рецепторов горького вкуса семейства (TAS2R) в циркулирующих иммунных клетках в настоящее время отсутствуют. **Цель.** Охарактеризовать влияние рекомбинантного ИЛ-4 на белковую экспрессию TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31 и TAS2R38 в субпопуляциях моноцитов и лимфоцитов периферической крови здоровых доноров в условиях *in vitro*. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на мононуклеарах периферической крови 10 здоровых добровольцев. Клетки инкубировали в течение 24 часов с рекомбинантным ИЛ-4 в концентрациях 0,1, 1 и 10 нг/мл. Экспрессию TAS2R оценивали методом проточной цитометрии с анализом доли TAS2R-положительных клеток и нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI). Для статистической обработки применяли критерий Пейджа и критерий Вилкоксона для связанных выборок. **Результаты.** В контрольных условиях все шесть исследованных рецепторов определялись как в моноцитах, так и в лимфоцитах, однако их базальная экспрессия была существенно выше в моноцитах. ИЛ-4 оказывал выраженное дозозависимое ингибирующее влияние на экспрессию TAS2R преимущественно в моноцитах. Монотонный нисходящий тренд был выявлен для TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14 и TAS2R38, тогда как для TAS2R31 значимых изменений не отмечалось. Наиболее выраженное снижение nMFI в моноцитах наблюдалось для TAS2R38, TAS2R14 и TAS2R5. Для TAS2R20 был характерен двухфазный ответ: увеличение доли моноцитов, экспрессирующих TAS2R20, при минимальной дозе ИЛ-4 сочеталось со снижением nMFI при дозе 10 нг/мл. В лимфоцитах влияние ИЛ-4 было значительно менее выраженным; несмотря на наличие отдельных статистических трендов, биологически значимых изменений экспрессии TAS2R не выявлялось. **Заключение.** В ходе пилотного *in vitro* эксперимента выявлено монотонное снижение уровня экспрессии TAS2R в моноцитах периферической крови под действием ИЛ-4. Полученные данные расширяют представления о субпопуляционно- и рецептор-специфическом влиянии Th2-цитокиновой среды на TAS2R-зависимую иммунорегуляцию и позволяют рассматривать ИЛ-4 в качестве потенциального фактора, снижающего хемосенсорную и антимикробную готовность миелоидных клеток у пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: интерлейкин 4, TAS2R, моноциты, лимфоциты, проточная цитометрия, бронхиальная астма, Th2-воспаление.

THE EFFECT OF IL-4 ON THE EXPRESSION OF TAS2R BITTER TASTE RECEPTORS IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES AND LYMPHOCYTES *IN VITRO*

A.V.Konev

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

SUMMARY. Introduction. Interleukin-4 (IL-4) is a key mediator of Th2 inflammation in asthma and is capable of

Контактная информация

Андрей Викторович Конев, аспирант, 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, 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. Влияние ИЛ-4 на экспрессию рецепторов горького вкуса TAS2R в моноцитах и лимфоцитах периферической крови человека *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.94–103. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-94-103

For citation:

Konev A.V. The effect of IL-4 on the expression of TAS2R bitter taste receptors in human peripheral blood monocytes and lymphocytes *in vitro*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):94–103 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-94-103

profoundly altering the receptor profile of monocytes. However, data on the effect of IL-4 on the expression of the bitter taste receptor family (TAS2R) in circulating immune cells are currently lacking. **Aim.** To characterize the effect of recombinant IL-4 at physiologically and pathophysiologically relevant concentrations on the protein expression of TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31, and TAS2R38 in subsets of monocytes and lymphocytes from the peripheral blood of healthy donors *in vitro*. **Materials and methods.** The study was performed on peripheral blood mononuclear cells from 10 healthy volunteers. The cells were incubated for 24 hours with recombinant IL-4 at concentrations of 0.1, 1, and 10 ng/ml. TAS2R expression was assessed by flow cytometry on a FACSCanto II with analysis of the proportion of TAS2R-positive cells and normalized median fluorescence intensity (nMFI). Page's test and Wilcoxon's test for related samples were used for statistical processing. **Results.** Under control conditions, all six studied receptors were detected in both monocytes and lymphocytes; however, their basal expression was significantly higher in monocytes. IL-4 exerted a pronounced dose-dependent inhibitory effect on TAS2R expression predominantly in monocytes. A monotonic downward trend was found for TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, and TAS2R38, while no significant changes were observed for TAS2R31. The most pronounced decrease in nMFI in monocytes was observed for TAS2R38, TAS2R14, and TAS2R5. TAS2R20 exhibited a biphasic response: an increase in the proportion of monocytes expressing TAS2R20 at the minimum dose of IL-4 was combined with a decrease in nMFI at 10 ng/ml. In lymphocytes, the effect of IL-4 was much less pronounced. Despite the presence of individual statistical trends, no biologically significant changes in TAS2R expression were detected. **Conclusion.** In a pilot *in vitro* experiment, IL-4 was associated with a monotonic decrease in TAS2R expression in peripheral blood monocytes, with relative stability of TAS2R31 and minimal effect in lymphocytes. These data expand our understanding of the subpopulation- and receptor-specific influence of the Th2 cytokine environment on TAS2R-dependent immunoregulation and suggest that IL-4 may be a potential factor in reducing the chemosensory and antimicrobial readiness of myeloid cells in asthma.

Key words: IL-4, TAS2R, monocytes, lymphocytes, flow cytometry, asthma, Th2 inflammation.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с высокой глобальной распространённостью и существенным социально-экономическим бременем. У значительной части пациентов ключевую роль в патогенезе играет иммунное воспаление 2-го типа. Активированные Т-хелперы (Th) 2-го типа, тучные клетки и врождённые лимфоидные клетки группы 2 формируют цитокиновую среду, в которой центральное место занимает интерлейкин-4 (ИЛ-4) [1]. ИЛ-4 индуцирует процесс изотипического переключения в В-лимфоцитах, заставляя их переходить с синтеза иммуноглобулина (Ig)M/IgD на IgE, тормозит Th1-ответ и кардинально перепрограммирует рецепторный и транскрипционный профиль моноцитов и макрофагов, подавляя часть рецепторов врождённого иммунитета и ослабляя антимикробный потенциал этих клеток [2, 3]. Следствием хронического Th2-воспаления является нарушение барьерной и антимикробной защиты слизистых, что во многом обуславливает роль инфекционных агентов в обострениях и прогрессировании БА [4].

На этом фоне в последние годы привлекает внимание принципиально новая область – исследование рецепторов горького вкуса семейства 2 типа (TAS2R) как внеоральных хеморецепторов, встроенных в систему иммунного надзора. У человека идентифицировано 25 функциональных изоформ TAS2R, относящихся к суперсемейству рецепторов, сопряжённых с G-белком [5]. Помимо общеизвестной роли в ротовой полости, эти рецепторы экспрессируются в тканях дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем, и, что принципиально важно, в иммунных клетках. Локализация различных изоформ TAS2R показана в нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах и

макрофагах [6–8], что свидетельствует о существовании функциональной хемосенсорной подсистемы в составе циркулирующего пула лейкоцитов.

Данные о функциональной роли TAS2R в иммунных клетках указывают на их тесную связь с механизмами врождённого иммунитета. Рецептор TAS2R38 на нейтрофилах и миелоидных клетках идентифицирован как сенсор бактериальных сигналов кворумного зондирования (в частности, N-(3-оксодеканонил)-L-гомосерин-лактона *Pseudomonas aeruginosa*), активирующий антимикробный ответ [9]. Стимуляция TAS2R на макрофагах усиливает фагоцитоз через механизмы, зависящие от Ca^{2+} , а также оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата [10]. Активация TAS2R20 защищает моноциты и макрофаги от оксидативного повреждения [8]. В лимфоцитах экспрессия TAS2R38 нарастает при активации и характерна для клеток памяти, а рецепторная стимуляция регулирует миграционное поведение клеток [7]. Таким образом, TAS2R не только регистрируют химические сигналы микробного происхождения, но и участвуют в координации эффекторных функций различных субпопуляций иммунных клеток.

Связь рецепторов горького вкуса с патологией дыхательных путей подкреплена как функциональными, так и клинико-генетическими данными. В слизистой оболочке носа и околоносовых пазух TAS2R регулируют выделение ИЛ-25 специализированными хемосенсорными клетками. Этот процесс активирует иммунный ответ второго типа, что играет ключевую роль в развитии хронического воспаления и формировании полипов в полости носа [11]. Пилотный анализ экспрессии TAS2R в назальном эпителии больных БА выявил значимую апрегуляцию TAS2R20, уровень ко-

торой обратно ассоциирован с контролем заболевания по данным теста АСТ (Asthma Control Test) [12]. В независимом анализе повышение экспрессии TAS2R5 и TAS2R20 было ассоциировано с Th17-опосредованным воспалением и ремоделированием бронхов [13]. Совокупность этих данных убедительно свидетельствует о вовлечённости подтипов рецепторов TAS2R в ключевые патогенетические механизмы БА.

Несмотря на накопленный массив данных, ключевой вопрос патогенеза остается открытым: каким образом Th2-опосредованное воспаление, типичное для БА, модулирует паттерн экспрессии TAS2R в циркулирующих лейкоцитах. В частности, для ИЛ-4 доказана способность трансформировать фенотип моноцитов, подавляя активность ряда антимикробных компонентов и сенсоров врожденного иммунитета [2, 3, 14]. Однако остается неясным, затрагивает ли этот эффект белковую экспрессию TAS2R и носит ли он рецептор-специфический характер. Прояснение этого момента может иметь важное патогенетическое значение.

Для восполнения этого пробела были выбраны TAS2R5, TAS2R20 и TAS2R38 как рецепторы, наиболее явно связанные, по данным литературы, с иммунными и респираторными механизмами, а также TAS2R4, TAS2R14 и TAS2R31 как дополнительные представители семейства TAS2R для оценки более широкого паттерна TAS2R-ответа на ИЛ-4.

Целью настоящего исследования было определить эффект рекомбинантного ИЛ-4 в физиологически и патофизиологически релевантных концентрациях на белковую экспрессию TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31 и TAS2R38 в субпопуляциях моноцитов и лимфоцитов периферической крови здоровых доноров в условиях *in vitro*.

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 и 2024 гг. 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».

Работа была выполнена на мононуклеарах периферической крови. Донорами биоматериала выступили практически здоровые добровольцы ($n = 10$; медиана возраста – 38 [33; 43] лет; 6 мужчин и 4 женщины) без нарушений функции внешнего дыхания, острых инфекционных заболеваний на момент забора крови, атопических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, не принимавших антигистаминные, глюкокортикостероидные или иные иммуномодулирующие препараты в течение не менее 4 недель до включения в исследова-

ние, без табакокурения.

Целевая популяция клеток выделялась стандартным методом центрифугирования на градиенте плотности фиколла (1,077 г/см³). Выделенные мононуклеары ресуспендировали в полной культуральной среде (RPMI-1640, 10% эмбриональная телячья сыворотка, 1% пенициллин/стрептомицин) и использовали для последующих экспериментов. Жизнеспособность клеток перед постановкой экспериментов составляла не менее 95% (оценка методом исключения 0,4% раствора трипанового синего).

Клеточную фракцию инкубировали 24 часа при 37 °C, 5% CO₂ в присутствии рекомбинантного ИЛ-4 человека в концентрациях 0,1; 1 и 10 нг/мл [3]. В рамках данной *in vitro*-модели концентрацию 0,1 нг/мл рассматривали как низкую, приближенную к физиологическому уровню цитокиновой стимуляции, тогда как концентрации 1 и 10 нг/мл использовали для моделирования усиленного ИЛ-4-зависимого сигнала, характерного для воспалительного микроокружения, иначе говоря, патофизиологические концентрации. Контрольные образцы содержали только культуральную среду без добавления цитокина. Все условия воспроизводили в двух параллелях, результаты усредняли перед статистическим анализом, поскольку повторы отражали техническую, а не биологическую вариабельность; единицей анализа являлся 1 донор. Далее клетки отмывали фосфатно-солевым буфером, блокировали неспецифическое связывание добавлением человеческого иммуноглобулина G (Affinity Biosciences, КНП), 50 мкг/мл, в течение 10 минут. Инкубировали с первичными поликлональными антителами к TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31 и TAS2R38 производства Affinity Biosciences (КНП), разведение 1:100, в течение 30 минут при 4 °C в растворе фосфатно-солевого буфера. После отмывки добавляли вторичные антитела, конъюгированные с аллофикоцианином. Отрицательный контроль содержал только вторичные антитела.

Анализ проводили на проточном цитометре SinoCyte (BioSino Inc, КНП). Субпопуляции лимфоцитов и моноцитов разделяли по параметрам прямого и бокового светорассеяния. Результаты выражали двумя способами: как долю TAS2R-положительных клеток (%) и как нормализованную медианную интенсивность флуоресценции (nMFI), рассчитанную как отношение MFI опытного образца к MFI клеток, окрашенных только вторичными антителами. Показатель nMFI позволяет количественно оценить уровень рецепторной экспрессии независимо от неспецифического фонового окрашивания. Технические артефакты выявляли путём визуального контроля и сравнения значений nMFI по всем шести рецепторам одновременно: синхронное отклонение показателей одного донора более чем на два межквартильных интервала от группового медианного значения во всех измеренных рецепторах расценивали как признак артефакта на уровне лунки и основание

для исключения данного образца из анализа.

Основные статистические расчеты выполняли в программном пакете Python (scipy.stats, Нидерланды). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [Q1; Q3]. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка, ввиду отклонения от нормальности использовали непараметрические методы. Для оценки дозозависимого тренда применяли критерий Пейджа (Page trend test) как единый тест на монотонность ответа, с целью снизить проблему множественных сравнений. Направление тренда (нисходящее или восходящее) задавали *a priori* для каждого рецептора и субпопуляции, исходя из известных иммуносупрессивных эффектов ИЛ-4 [2, 3, 14]. Парные сравнения каждой дозы ИЛ-4 с контролем выполняли критерием Вилкоксона для связанных выборок. В связи с поисковым характером исследования и ограниченным объемом выборки парные *p*-значения следует интерпретировать как индикативные. Первичной конечной точкой считали изменение nMFI TAS2R в моноцитах. Анализ доли TAS2R-положитель-

ных клеток в лимфоцитарной субпопуляции рассматривали как вторичный, поисковый. Поправку Бенджамини-Хохберга (FDR) применяли для коррекции на множественные сравнения. Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Так, в контрольных условиях все шесть исследованных рецепторов семейства TAS2R были обнаружены как в лимфоцитах, так и в моноцитах периферической крови, однако их профиль существенно различался между субпопуляциями (табл. 1). При сравнении двух субпопуляций более выраженная экспрессия рецепторов выявлялась в моноцитах: именно в этой клеточной фракции регистрировались более высокие значения nMFI, тогда как в лимфоцитах показатели оставались близкими к единице. Это указывало на минимальное присутствие исследуемых белков в лимфоцитарной популяции и одновременно обосновывало дальнейший акцент анализа на моноцитарном звене ответа.

Таблица 1

Базальный уровень экспрессии рецепторов TAS2R в субпопуляциях мононуклеаров периферической крови в контрольных условиях эксперимента, Ме [Q1; Q3]

Показатель		Подтипы рецепторов TAS2R					
		TAS2R4	TAS2R5	TAS2R14	TAS2R20	TAS2R31	TAS2R38
Моноциты	доля, %	3,3 [2,2;6,3]	43,3 [8,4;65,3]	50,0 [16,0;62,9]	43,4 [35,0;65,9]	72,5 [43,4;80,2]	75,9 [48,2;79,7]
	nMFI	1,06 [0,98;1,32]	2,15 [1,32;2,50]	2,34 [1,53;3,07]	2,48 [1,64;3,10]	3,41 [2,34;3,89]	3,97 [2,55;4,76]
Лимфоциты	доля, %	1,7 [0,5;3,7]	4,3 [2,1;9,6]	6,5 [5,7;10,0]	4,7 [3,3;11,4]	8,0 [6,1;16,6]	9,6 [8,4;14,1]
	nMFI	1,03 [1,01;1,05]	1,02 [0,98;1,06]	1,06 [1,03;1,10]	1,06 [1,02;1,08]	1,10 [1,03;1,17]	1,07 [1,05;1,11]

После внесения ИЛ-4 характер ответа зависел как от клеточной субпопуляции, так и от исследуемого рецептора. Наиболее последовательные изменения были выявлены в моноцитах, где повышение концентрации цитокина сопровождалось преимущественным снижением экспрессии ряда рецепторов TAS2R. По критерию Пейджа статистически значимый нисходящий тренд был установлен для TAS2R14, TAS2R38, TAS2R5 и TAS2R4, что указывает на согласованное уменьшение интенсивности рецепторной экспрессии при увеличении дозы ИЛ-4. В отличие от этих рецепторов, TAS2R20 характеризовался нелинейной реакцией: при минимальной концентрации цитокина отмечалось первоначальное усиление отдельных показателей, тогда как при максимальной концентрации преобладало снижение nMFI. Поэтому результат кри-

терия Пейджа для TAS2R20 не рассматривался как подтверждение монотонного нисходящего тренда. Для TAS2R31 статистически значимых изменений в моноцитах не выявлено. Подробные количественные данные представлены в таблицах 2 и 3.

Наиболее выраженное ингибирующее действие ИЛ-4 было выявлено для nMFI TAS2R38 в моноцитах (рис. 1). Несмотря на небольшую непоследовательность медианных значений между дозами, индивидуальная динамика у большинства доноров подтверждала общий нисходящий тренд. Сходное, но менее выраженное снижение nMFI наблюдалось для TAS2R14 и TAS2R5, преимущественно при средних и максимальных концентрациях ИЛ-4. Следовательно, эффект цитокина для этих рецепторов проявлялся главным образом снижением интенсивности экспрессии.

Таблица 2

Характеристика влияния ИЛ-4 на экспрессию TAS2R в моноцитах, Me [Q1; Q3]

Рецептор	Показатель	Контроль	Концентрация ИЛ-4, количество доноров, p по критерию Вилкоксона			p тренда по критерию Пейджа	N
			0,1 нг/мл, n = 10	1 нг/мл, n = 9	10 нг/мл, n = 10		
TAS2R4	%TAS2R ⁺	3,3 [2,2;6,3]	3,1 [1,5;12,6] p = 0,7695	2,5 [1,7;8,2] p = 0,8203	3,3 [1,8;4,2] p = 0,1934	0,3221	0,6
	nMFI	1,06 [0,98;1,32]	1,04 [0,92;1,27] p = 0,4922	1,03 [0,88;1,20] p = 0,0742	0,97 [0,88;1,08] p = 0,0371*	0,0323*	0,8
TAS2R5	%TAS2R ⁺	43,3 [8,4;65,3]	29,5 [13,1;64,8] p = 0,5566	12,8 [8,2;23,7] p = 0,0742	15,5 [8,1;17,8] p = 0,0488*	0,0323*	0,7
	nMFI	2,15 [1,32;2,50]	1,74 [1,23;2,58] p = 0,4316	1,38 [1,09;1,63] p = 0,0195*	1,21 [1,13;1,27] p = 0,0273*	0,0077*	0,7
TAS2R14	%TAS2R ⁺	50,0 [16,0;62,9]	44,6 [19,5;56,3] p = 0,5566	24,1 [11,1;40,7] p = 0,0547	29,9 [22,6;33,4] p = 0,0488*	0,0248*	0,7
	nMFI	2,34 [1,53;3,07]	2,12 [1,58;2,90] p = 0,5566	1,47 [1,17;1,86] p = 0,0078*	1,46 [1,23;1,62] p = 0,0098*	0,0013*	0,8
TAS2R20	%TAS2R ⁺	43,4 [35,0;65,9]	59,0 [34,5;75,5] p = 0,0273*	39,2 [24,2;76,3] p = 0,8203	32,9 [10,6;60,6] p = 0,1602	0,4087	0,6
	nMFI	2,48 [1,64;3,10]	2,74 [2,00;2,85] p = 0,2754	1,75 [1,30;2,44] p = 0,5469	1,61 [1,35;2,14] p = 0,0098*	0,0248*	0,8
TAS2R31	%TAS2R ⁺	72,5 [43,4;80,2]	73,6 [49,3;87,0] p = 0,1602	69,3 [41,0;84,0] p = 0,2031	70,0 [23,7;82,0] p = 0,9219	0,7181	0,4
	nMFI	3,41 [2,34;3,89]	3,18 [2,65;3,58] p = 0,8457	2,99 [2,14;3,91] p = 0,6523	2,59 [1,87;3,08] p = 0,1934	0,1778	0,7
TAS2R38	%TAS2R ⁺	75,9 [48,2;79,7]	82,8 [50,5;84,7] p = 0,3750	43,4 [40,7;81,7] p = 0,4258	53,5 [36,3;76,9] p = 0,1602	0,0829	0,6
	nMFI	3,97 [2,55;4,76]	3,83 [2,41;5,15] p = 0,9219	2,00 [1,72;3,33] p = 0,0742	2,35 [1,71;2,75] p = 0,0098*	0,0006*	0,9

Примечание к таблицам 2 и 3: * – различия статистически значимы по соответствующему критерию ($p < 0,05$), p в ячейках концентраций рассчитано по критерию Вилкоксона для связанных выборок при сравнении соответствующей концентрации ИЛ-4 с контролем, p в отдельном столбце рассчитано по критерию Пейджа и отражает значимость монотонного дозозависимого тренда; n = 9 при концентрации 1 нг/мл ИЛ-4, так как один донор исключён ввиду выявленного технического артефакта; N – доля доноров со снижением показателя относительно контроля при концентрации 10 нг/мл ИЛ-4.

Отдельного рассмотрения требовал TAS2R20, поскольку его реакция на ИЛ-4 не соответствовала простой модели дозозависимого подавления. При низкой концентрации цитокина наблюдалось увеличение доли TAS2R20⁺ моноцитов, тогда как при максимальной концентрации более заметным становилось снижение nMFI. Такая разнонаправленная динамика указывает на двухфазный характер ответа и не позволяет трактовать изменения как монотонное ингибирование. Для TAS2R4 эффект ИЛ-4 был менее выраженным и проявлялся только при максимальной концентрации цитокина. TAS2R31, напротив, сохранял относительную стабильность по обоим анализируемым показателям, что отличало его от рецепторов с более выраженной

чувствительностью к ИЛ-4.

В лимфоцитах влияние ИЛ-4 на экспрессию TAS2R было значительно менее выраженным, чем в моноцитах (табл. 3). При оценке нормализованной интенсивности флуоресценции отмечалось статистически значимое снижение экспрессии TAS2R14 при использовании всех трех концентраций ИЛ-4 (0,1 нг/мл: $p = 0,027$; 1 нг/мл: $p = 0,006$; 10 нг/мл: $p = 0,012$). Данное изменение характеризовалось наличием монотонного тренда ($p = 0,004$ по критерию Пейджа). Однако абсолютные значения изменений составляли $\Delta \approx 0,02-0,03$ единицы nMFI, что было сопоставимо с вариабельностью метода измерения и не имело биологической значимости.

Таблица 3

Характеристика влияния ИЛ-4 на экспрессию TAS2R в лимфоцитах, Me [Q1; Q3]

Рецептор	Показатель	Контроль	Концентрация ИЛ-4, количество доноров, p по критерию Вилкоксона			p тренда по критерию Пейджа	N
			0,1 нг/мл	1 нг/мл	10 нг/мл		
TAS2R4	%TAS2R ⁺	1,7 [0,5;3,7]	1,2 [0,4;2,9] p = 0,1055	1,8 [0,6;3,4] p = 0,5703	1,6 [0,5;2,1] p = 0,1602	0,1783	0,7
	nMFI	1,03 [1,01;1,05]	1,02 [1,00;1,03] p = 0,1934	1,03 [0,98;1,04] p = 0,4609	1,03 [1,00;1,05] p = 0,4922	0,3133	0,5
TAS2R5	%TAS2R ⁺	4,3 [2,1;9,6]	4,1 [2,5;5,7] p = 0,2324	3,5 [2,6;5,2] p = 0,2754	3,6 [1,5;4,5] p = 0,0195*	0,0271*	0,8
	nMFI	1,02 [0,98;1,06]	1,02 [1,00;1,05] p = 1,0000	1,02 [0,98;1,07] p = 0,7695	1,01 [0,98;1,06] p = 1,0000	0,4785	0,4
TAS2R14	%TAS2R ⁺	6,5 [5,7;10,0]	6,8 [5,5;10,3] p = 0,4961	6,2 [4,3;10,8] p = 0,2324	7,7 [4,3;9,2] p = 0,4316	0,0271*	0,7
	nMFI	1,06 [1,03;1,10]	1,05 [1,02;1,08] p = 0,0273*	1,03 [1,00;1,07] p = 0,0059*	1,04 [1,01;1,08] p = 0,0117*	0,0043*	0,8
TAS2R20	%TAS2R ⁺	4,7 [3,3;11,4]	4,2 [4,0;10,5] p = 0,4922	5,2 [2,8;11,3] p = 0,2754	5,2 [2,8;10,2] p = 0,1055	0,0085*	0,3
	nMFI	1,06 [1,02;1,08]	1,06 [1,00;1,09] p = 0,9102	1,04 [1,01;1,10] p = 0,3594	1,03 [1,00;1,09] p = 0,3223	0,1783	0,7
TAS2R31	%TAS2R ⁺	8,0 [6,1;16,6]	10,2 [6,0;18,4] p = 0,6953	13,6 [7,2;18,5] p = 0,2754	11,6 [10,0;16,4] p = 0,4316	0,1269	0,3
	nMFI	1,10 [1,03;1,17]	1,10 [1,07;1,14] p = 0,2324	1,11 [1,07;1,17] p = 0,0742	1,10 [1,06;1,16] p = 0,1309	0,0351↑*	0,2
TAS2R38	%TAS2R ⁺	9,6 [8,4;14,1]	11,5 [8,7;16,3] p = 0,7695	11,0 [8,4;16,1] p = 0,9219	11,8 [9,1;13,1] p = 0,9219	0,2408	0,5
	nMFI	1,07 [1,05;1,11]	1,08 [1,03;1,12] p = 0,7422	1,08 [1,03;1,12] p = 1,0000	1,07 [1,04;1,10] p = 0,6523	0,5215	0,5

Примечание к таблице 3 дополнительно: ↑ – отмечен восходящий тренд для TAS2R31 по критерию Пейджа (p = 0,0351 для nMFI).

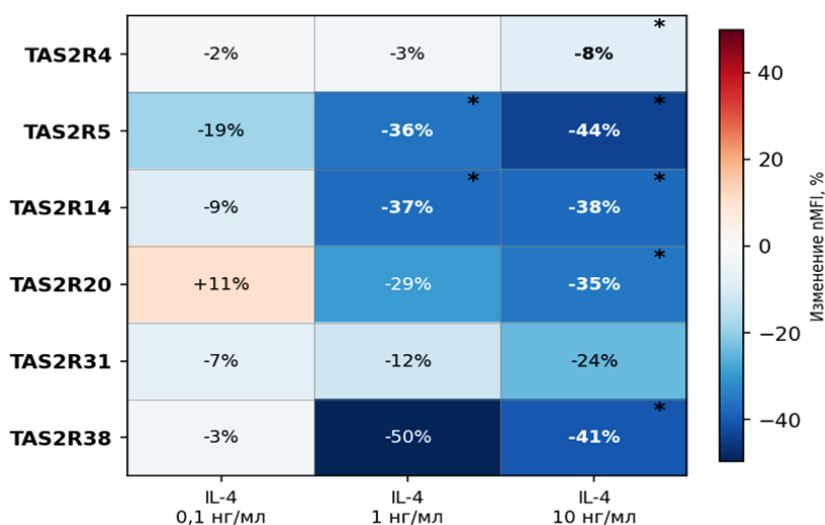


Рис. 1. Тепловая карта, демонстрирующая изменения нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI) 6 рецепторов TAS2R в моноцитах после инкубации с ИЛ-4 в концентрациях 0,1 нг/мл, 1 нг/мл и 10 нг/мл относительно контроля без ИЛ-4. Отрицательные значения указывают на снижение интенсивности экспрессии рецептора, положительные значения – на её увеличение. Синяя окраска соответствует снижению nMFI, красная – увеличению, интенсивность цвета отражает выраженность изменения. * – различия статистически значимы по критерию Вилкоксона (p < 0,05).

При оценке процентного содержания лимфоцитов, экспрессирующих TAS2R, значимый нисходящий тренд отмечался для рецепторов TAS2R5 и TAS2R14 ($p = 0,021$ по критерию Пейджа для каждого). Для TAS2R20 наблюдался парадоксальный восходящий тренд в лимфоцитах (критерий Пейджа $p = 0,008$), однако попарные сравнения с контролем не достигали статистической значимости ни для одной дозы. Таким образом, несмотря на наличие статистических трендов, биологически значимых изменений экспрессии TAS2R в лимфоцитах под действием ИЛ-4 выявлено не было.

Ни одна из значимых попарных ассоциаций не сохраняла статистической значимости после FDR коррекции на множественные сравнения, что подтверждает поисковый характер настоящего исследования, а полученные номинальные p -значения до по-

правки на множественные сравнения следует рассматривать как индикативные гипотезы для последующей проверки на больших выборках.

Обсуждая вышесказанное, можно отметить, что в ходе настоящего исследования впервые систематически было охарактеризовано влияние ИЛ-4 на экспрессию шести рецепторов горького вкуса семейства TAS2R на лейкоцитах периферической крови человека с отдельным анализом двух основных субпопуляций – моноцитов и лимфоцитов. Полученные данные показывают, что 24-часовая инкубация с физиологически и патофизиологически релевантными концентрациями ИЛ-4 (0,1–10 нг/мл) сопровождалась преимущественно нисходящей дозозависимой регуляцией большинства исследованных TAS2R, причём этот ответ значительно более выражен в моноцитах, чем в лимфоцитах (рис 2).

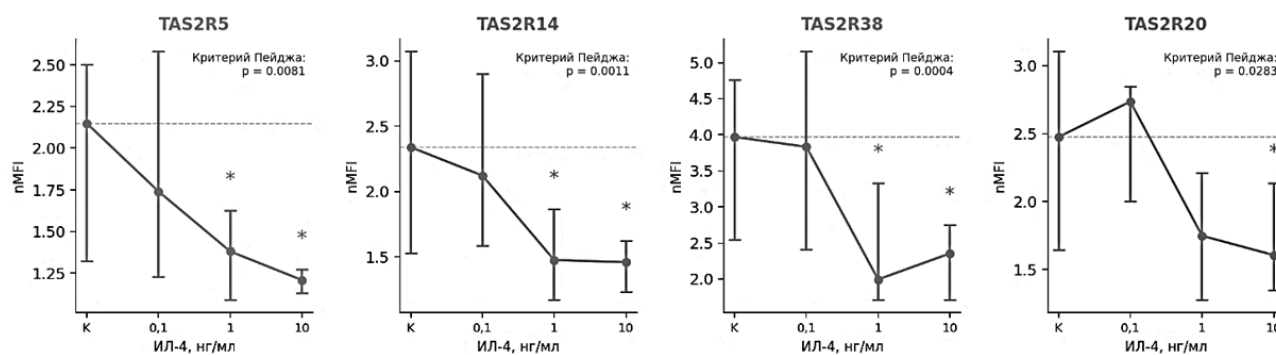


Рис. 2. Динамика изменений нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI) рецепторов TAS2R5, TAS2R14, TAS2R38 и TAS2R20 в моноцитах периферической крови после инкубации клеток с ИЛ-4 в концентрациях 0,1, 1 и 10 нг/мл по сравнению с контрольными условиями без добавления ИЛ-4. Точки обозначают медиану, вертикальные линии – межквартильный размах [Q1; Q3], соединительная линия показывает направление изменения показателя, пунктирная линия – уровень контроля * – различия статистически значимы по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$); «к» по оси абсцисс – контроль.

Такой результат вписывается в современные представления о TAS2R как о рецепторах, участвующих не только во вкусовом восприятии, но и в регуляции врождённого иммунитета и воспаления [15]. Базальная экспрессия всех шести изученных рецепторов в нашей работе была существенно выше на моноцитах, чем на лимфоцитах, что согласуется с данными A. Malki и соавт. (2015) [6], показавших более выраженную представленность TAS2R в моноцитарно-миелоидном компартменте по сравнению с лимфоцитарным. Это подкрепляется литературными данными, в которых подчеркивается, что моноциты и макрофаги обладают наиболее широким репертуаром внеоральных рецепторов TAS2R среди иммунных клеток, а сами рецепторы участвуют в распознавании бактериальных сигналов, фагоцитозе и ответе на стресс [8–10].

Из этого наблюдения естественно вытекает предположение, почему именно моноциты оказались главной мишенью регуляторного действия ИЛ-4. Биологически это соответствует профилю экспрессии ИЛ-4-рецепторного комплекса: моноциты конститу-

тивно несут функциональный рецептор I типа и отвечают на ИЛ-4 перестройкой транскрипционного и рецепторного профиля, тогда как лимфоциты в покое могут быть менее чувствительны к таким эффектам или нуждаться в предварительной активации [2, 3]. В этом смысле наши данные не просто показывают различие между субпопуляциями, а подтверждают концепцию субпопуляционной специфичности действия ИЛ-4 в крови.

Наиболее важным результатом являлось определение рецептор-специфичной чувствительности к ИЛ-4. В моноцитах статистически значимое снижение уровня экспрессии было выявлено для TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20 и TAS2R38, в то время как экспрессия TAS2R31 оставалась относительно стабильной. Это может указывать на то, что ИЛ-4 избирательно перестраивает сенсорный аппарат моноцита. Такой профиль хорошо согласуется с классическими представлениями о том, что ИЛ-4 не выключает моноцит как таковой, а репрограммирует его, подавляя часть рецепторов и путей, связанных с антимикробной

и провоспалительной активностью, и одновременно поддерживая Th2-ассоциированный функциональный сдвиг [2, 3, 14].

Особого внимания заслуживает подавление экспрессии TAS2R38, TAS2R14 и TAS2R5. TAS2R38 является одним из наиболее изученных внеоральных рецепторов горького вкуса, для него показана связь с распознаванием бактериальных сигналов и активацией антимикробных механизмов, как в эпителии дыхательных путей, так и в иммунных клетках [9, 16]. О роли TAS2R14 и TAS2R5 количество публикаций невелико, но в совокупности экспериментальные данные указывают на их широкое внеоральное представительство и участие в воспалительных и иммунорегуляторных реакциях [15]. Поэтому снижение экспрессии этих рецепторов под действием ИЛ-4 можно рассматривать как потенциально значимое звено Th2-опосредованного ослабления врождённой сенсорной и антимикробной готовности моноцитов.

Дополнительный интерес представляет TAS2R20, продемонстрировавший наиболее сложный паттерн ответа. С одной стороны, для него был выявлен общий нисходящий тренд, с другой, при минимальной концентрации ИЛ-4 наблюдалось транзиторное увеличение доли клеток, экспрессирующих TAS2R. С учётом клинических данных о том, что TAS2R20 связан с контролем БА, бронхиальной обструкцией, уровнем IgE и ремоделированием дыхательных путей, этот рецептор, по-видимому, действительно отличается высокой чувствительностью к воспалительному контексту [12, 13]. Однако немонотонный ответ в наших условиях следует трактовать как предварительное наблюдение, требующее отдельной проверки на уровне мРНК.

Сопоставление наших данных с результатами, полученными другими авторами, требует отдельного комментария. В нашей работе в лимфоцитарной субпопуляции изменения были значительно слабее по абсолютной величине и затрагивали ограниченный набор рецепторов. При этом часть обзорных данных допускает Th2-зависимое повышение TAS2R в лимфоцитах. Возможные причины расхождения, по-видимому, заключаются в различии исследуемого материала и дизайна эксперимента: в ряде работ анализировались клетки пациентов с БА, а не покоящиеся лимфоциты здоровых доноров; сопоставлялись уровни мРНК, а не белка; кроме того, для лимфоцитов принципиально важно состояние активации. Н.Т.Т. Tran с соавт. (2018) показали, что экспрессия TAS2R38 в лимфоцитах заметно возрастает после CD3/CD28-активации, то есть эффекты цитокинов в покоящихся и активированных лимфоцитах могут различаться [7]. Поэтому наши результаты не столько опровергают опубликованные данные, сколько указывают, что в покоящихся лимфоцитах здоровых доноров влияние ИЛ-4 на белковую экспрессию TAS2R ограничено и требует дальнейшего уточнения.

С патофизиологической точки зрения полученные результаты согласуются с представлениями о том, что Th2-воспаление сопровождается нарушением врождённой антимикробной защиты, особенно в дыхательных путях и слизистых оболочках [1, 4]. При хроническом риносинусите и БА обсуждается изменение TAS2R-зависимых защитных механизмов в эпителии, включая связь экспрессии TAS2R с контролем заболевания, воспалительными маркерами и ремоделированием дыхательных путей [11, 13]. На этом фоне наши данные дополняют уже имеющуюся картину, показывая, что ИЛ-4 способен модифицировать TAS2R-аппарат не только в барьерных тканях, но и в циркулирующем иммунном компартменте. Иными словами, Th2-среда может влиять на TAS2R-регуляцию тканеспецифично: в эпителии возможна компенсаторное повышение регуляции отдельных рецепторов, тогда как в моноцитах преобладает их подавление.

Полученные нами данные о снижении экспрессии TAS2R в моноцитах под действием ИЛ-4 согласуются с результатами В.Н. Минеева с соавт. (2026) [17], выявивших в ряде исследований низкие плазменные уровни TAS2R38, TAS2R31 и TAS2R5 именно при аллергическом варианте БА – состоянии, характеризующемся хронически повышенной продукцией ИЛ-4.

К ограничениям исследования можно отнести: небольшой размер выборки, причём в условии ИЛ-4 1 нг/мл для моноцитов анализ выполнялся на 9, а не на 10 донорских парах после исключения одного образца с техническим артефактом; единственную временную точку наблюдения, 24 часа; измерение экспрессии на уровне белка методом непрямой проточной цитометрии без параллельного анализа мРНК; отсутствие функциональной верификации, то есть проверки кальциевого ответа, продукции NO или фагоцитоза после прединкубации с ИЛ-4; а также использование клеток здоровых добровольцев без прямого сравнения с пациентами с БА. Остался неизученным вопрос, как бы изменились данные результаты при совместном применении ИЛ-4 с ИЛ-13. Субпопуляции клеток определялись по FSC/SSC без дополнительной иммунологической верификации CD-маркерами, что ограничивает точность фенотипирования. Использование непрямой цитофлуориметрии с поликлональными антителами не позволяет полностью исключить вклад неспецифического связывания. Кроме того, попарные различия не сохраняли значимости после коррекции на множественные сравнения, поэтому работу следует рассматривать как поисковую. В то же время согласованность общего направления изменений, значимость критерия тренда Пейджа для большинства рецепторов в моноцитах и биологическая связность результатов поддерживают обоснованность основного вывода.

Логическим продолжением исследования представляются: верификация наблюдаемых эффектов на уровне мРНК; кинетические эксперименты с несколькими временными точками; функциональное тестиро-

вание ответов моноцитов на TAS2R-агонисты после прединкубации с ИЛ-4; сравнение эффектов ИЛ-4 с действием ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33 и ИЛ-17A; а также анализ экспрессии TAS2R на моноцитах пациентов с БА разных эндотипов.

Выводы

Таким образом, в моноцитах периферической крови 24-часовая экспозиция ИЛ-4 в диапазоне 0,1–10 нг/мл сопровождалась преимущественно дозозависимым снижением экспрессии TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20 и TAS2R38 при отсутствии значимого эффекта на TAS2R31; в лимфоцитах аналогичные изменения были значительно менее выражены. Эта картина согласуется с известной парадигмой ИЛ-4-индуцированной изменчивости моноцитарного рецепторного репертуара и расширяет её на семейство TAS2R.

Полученные данные в контексте известных сведений о роли TAS2R при БА и Th2-воспалении свидетельствуют о том, что иммунный ответ 2-го типа может служить одним из механизмов снижения TAS2R-опосредованной иммунорегуляции в циркулирующем миелоидном компартменте.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных 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. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol.128, №4. P.693–707. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.004>
2. Lauener R.P., Goyert S.M., Geha R.S., Vercelli D. Interleukin 4 down-regulates the expression of CD14 in normal human monocytes // Eur. J. Immunol. 1990. Vol.20, №11. P.2375–2381. <https://doi.org/10.1002/eji.1830201103>
3. Bonder C.S., Hart P.H. Interleukin-4 regulation of human monocyte and macrophage interleukin-10 and interleukin-12 bioactivity // Clin. Exp. Immunol. 1999. Vol.117, №1. P.57–63. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1999.00711.x>
4. Sell E.A., Ortiz-Carpena J.F., Herbert D.R., Cohen N.A. Tuft cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2021. Vol.126, №2. P.143–151. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.011>
5. Конев А.В. Рецепторы горького вкуса как мишень бронхолитической терапии: молекулярные механизмы и терапевтический потенциал // Казанский медицинский журнал. 2026. Т.107, №2. С.251–262. <https://doi.org/10.17816/KMJ692607>
6. 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, №3. P.533–545. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0714-331RR>
7. 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>
8. Talmon M., Camillo L., Vietti I., Pollastro F., Fresu L.G. Bitter Taste Receptor 46 (hTAS2R46) protects monocytes/macrophages from oxidative stress // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol.25, №13. Article number:7325. <https://doi.org/10.3390/ijms25137325>
9. Gaida M.M., Dapunt U., Hänsch G.M. Sensing developing biofilms: the bitter receptor T2R38 on myeloid cells // Pathog. Dis. 2016. Vol.74, №3. Article number:ftw004. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw004>
10. 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, №1. P.271–286. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03494-y>
11. Civantos A.M., Maina I.W., Arnold M., Lin C., Stevens E.M., Tan L.H., Gleeson P.K., Colquitt L.R., Cowart B.J., Bosso J.V., Palmer J.N., Adappa N.D., Kohanski M.A., Reed D.R., Cohen N.A. Denatonium benzoate bitter taste perception in chronic rhinosinusitis subgroups and *in vitro* sinonasal epithelial IL-25 responses // Int. Forum Allergy Rhinol. 2021. Vol.11, №6. P.967–975. <https://doi.org/10.1002/alr.22687>
12. 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>
13. Наумов Д.Е., Конев 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-33-44>
14. Schick J., Altunay M., Lacorcia M., Marschner N., Westermann S., Schluckebier J., Schubart C., Bodendorfer B., Christensen D., Alexander C., Wirtz S., Voehringer D., da Costa C.P., Lang R. IL-4 and helminth infection downregulate Mincle-dependent macrophage response to mycobacteria and Th17 adjuvanticity // eLife. 2023. Vol.12. Article number:e72923. <https://doi.org/10.7554/eLife.72923>
15. 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>. Erratum in: J. Transl. Med. 2021. Vol.19, Iss.1. Article number:478. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03137-1>
16. 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>
17. Минеев В.Н., Нёма М.А., Сорокина Л.Н., Павлова А.С., Муркина Р.Г. Концепция растворимых рецепторов при бронхи-

альной астме // Медицинская иммунология. 2026. Т.28, №1. С.21–30. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ACO-3274>

REFERENCES

1. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(4):693–707. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.004>
2. Lauener R.P., Goyert S.M., Geha R.S., Vercelli D. Interleukin 4 down-regulates the expression of CD14 in normal human monocytes. *Eur. J. Immunol.* 1990; 20(11):2375–2381. <https://doi.org/10.1002/eji.1830201103>
3. Bonder C.S., Hart P.H. Interleukin-4 regulation of human monocyte and macrophage interleukin-10 and interleukin-12 bioactivity. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 117(1):57–63. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1999.00711.x>
4. Sell E.A., Ortiz-Carpena J.F., Herbert D.R., Cohen N.A. Tuft cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126(2):143–151. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.011>
5. Konev A.V. [Bitter taste receptors as a bronchodilator therapy target: molecular mechanisms and therapeutic potential]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2026; 107(2):251–262 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/KMJ692607>
6. 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>
7. 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>
8. Talmon M., Camillo L., Vietti I., Pollastro F., Fresu L.G. Bitter taste receptor 46 (hTAS2R46) protects monocytes/macrophages from oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(13):7325. <https://doi.org/10.3390/ijms25137325>
9. 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>
10. 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>
11. Civantos A.M., Maina I.W., Arnold M., Lin C., Stevens E.M., Tan L.H., Gleeson P.K., Colquitt L.R., Cowart B.J., Bosso J.V., Palmer J.N., Adappa N.D., Kohanski M.A., Reed D.R., Cohen N.A. Denatonium benzoate bitter taste perception in chronic rhinosinusitis subgroups and *in vitro* sinonasal epithelial IL-25 responses. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2021; 11(6):967–975. <https://doi.org/10.1002/alr.22687>
12. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perelman J.M. [Effect of TAS2R20 gene polymorphisms on the development of asthma and the course of the disease]. *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>
13. Naumov D.E., Konev A.V., Gassan D.A., Kotova O.O., Il'in A.V., Sheludko E.G., Sugaylo I.Yu., Perelman J.M. [Nasal expression of TAS2R bitter taste receptors in asthma patients: relationship with disease control, inflammation and bronchial obstruction]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 97:33–44 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-33-44>
14. Schick J., Altunay M., Lacordia M., Marschner N., Westermann S., Schluckebier J., Schubart C., Bodendorfer B., Christensen D., Alexander C., Wirtz S., Voehringer D., da Costa C.P., Lang R. IL-4 and helminth infection downregulate Mincle-dependent macrophage response to mycobacteria and Th17 adjuvanticity. *ELife* 2023; 12:e72923. <https://doi.org/10.7554/eLife.72923>
15. 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>. Erratum in: *J. Transl. Med.* 2021; 19(1):478. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03137-1>
16. 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>
17. Mineev V.N., Nyoma M.A., Sorokina L.N., Pavlova A.S., Murkina R.G. [A concept of soluble receptors in bronchial asthma]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)* 2026; 28(1):21–30 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ACO-3274>

Информация об авторах:

Андрей Викторович Конеv, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: andrkonev@vk.com

Author information:

Andrey V. Konev, Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: andrkonev@vk.com

Поступила 28.04.2026

Принята к печати 19.06.2026

Received April 28, 2026

Accepted June 19, 2026

УДК 616.248(616.211-018:616-001.19):612.017.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-104-114

ЭКСПРЕССИЯ ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В НАЗАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ОХЛАЖДЕНИИ

И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Некрасова, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Респираторные вирусы служат главным триггером обострений бронхиальной астмы (БА), а их первичная детекция организмом зависит от паттерн-распознающих рецепторов (PRR) слизистой оболочки. Верхние дыхательные пути первыми контактируют с инфекционными агентами и холодным воздухом, однако влияние локального охлаждения на экспрессию генов PRR у больных БА остается неизученным. **Цель.** Оценить изменение экспрессии генов PRR (*TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*, *DDX58/RIGI*, *IFIH1/MDA5* и *DHX58/LGP2*) на уровне мРНК в назальном эпителии больных БА в ответ на локальное охлаждение, а также определить взаимосвязь уровня экспрессии PRR с частотой эпизодов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). **Материалы и методы.** Обследовано 48 человек, в том числе 30 больных БА (39,0 [23,0; 50,0] лет, 53,3% лиц мужского пола), преимущественно с легким персистирующим течением (50,0%) и 18 лиц, не имевших хронических заболеваний, за исключением аллергического ринита (40,0 [30,0; 49,0] лет, 38,9% лиц мужского пола). Эпителий нижней носовой раковины получали методом браш-биопсии до и после 3-минутной назальной ингаляции холодного воздуха (-20 °C), после чего из полученных образцов выделяли РНК. Оценку экспрессии генов PRR производили с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией. **Результаты.** Базовый PRR-профиль назального эпителия отличался высокой экспрессией *TLR3*, *DHX58/LGP2*, *IFIH1/MDA5*, при этом различий между группами найдено не было. Локальное охлаждение не сопровождалось значимым изменением экспрессии изученных PRR у всех испытуемых. Более частые ОРВИ были ассоциированы со снижением *DHX58/LGP2* ($\rho = -0,45$, $p = 0,01$) и *IFIH1/MDA5* ($\rho = -0,42$, $p = 0,02$). **Заключение.** Больные БА не характеризуются какими-либо особенностями экспрессии мРНК изученных генов PRR в назальном эпителии. Кратковременное локальное охлаждение полости носа не приводит к изменению PRR-профиля, тогда как более частые ОРВИ ассоциированы со сниженной экспрессией *IFIH1/MDA5* и *DHX58/LGP2*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, паттерн-распознающие рецепторы, экспрессия, ОРВИ, назальный эпителий.

EXPRESSION OF PATTERN RECOGNITION RECEPTORS IN THE NASAL EPITHELIUM OF PATIENTS WITH ASTHMA DURING LOCAL COOLING

I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Nekrasova, J.M.Perelman, V.P.Kolosov

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

SUMMARY. Introduction. Respiratory viruses are the primary trigger for asthma exacerbations, and their initial detection by the body depends on pattern recognition receptors (PRRs) of the mucosa. The upper respiratory tract is the first to contact both infection and cold air; however, the impact of local cooling on PRR expression in asthma patients remains

Контактная информация

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», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ivanka_888@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ivana Yu. Sugaylo, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ivanka_888@mail.ru

Для цитирования:

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Некрасова О.О., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Экспрессия паттерн-распознающих рецепторов в назальном эпителии больных бронхиальной астмой при локальном охлаждении // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.104–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-104-114

For citation:

Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gassan D.A., Nekrasova O.O., Perelman J.M., Kolosov V.P. Expression of pattern recognition receptors in the nasal epithelium of patients with asthma during local cooling. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):104–114 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-104-114

unstudied. **Aim.** To evaluate changes in the gene expression of PRRs (*TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*, *DDX58/RIGI*, *IFIH1/MDA5*, and *DHX58/LGP2*) at the messenger ribonucleic acid (mRNA) level in the nasal epithelium of asthma patients in response to local cooling, and to determine the relationship between PRR expression levels and the frequency of acute respiratory viral infection episodes. **Materials and methods.** A total of 48 individuals were examined, including 30 asthma patients (aged 39.0 [23.0; 50.0] years, 53.3% male), predominantly with mild persistent asthma (50%), and 18 individuals without chronic diseases, with the exception of allergic rhinitis (aged 40.0 [30.0; 49.0] years, 38.9% male). Inferior turbinate epithelium was collected by brush biopsy before and after a 3-minute nasal inhalation of cold air (-20 °C), followed by RNA extraction from the obtained samples. The assessment of PRR gene expression was performed using quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR). **Results.** The baseline PRR profile of the nasal epithelium was characterized by high expression of *TLR3*, *DHX58/LGP2*, and *IFIH1/MDA5*, with no differences found between the groups. Local cooling was not accompanied by any significant changes in the expression of the studied PRRs across all subjects. More frequent respiratory viral infections were associated with decreased *DHX58/LGP2* ($\rho = -0.45$, $p = 0.01$) and *IFIH1/MDA5* ($\rho = -0.42$, $p = 0.02$) expression. **Conclusion.** Asthma patients are not characterized by any specific features in the mRNA expression of the studied PRR genes in the nasal epithelium. Short-term local cooling of the nasal cavity does not lead to changes in the PRR profile, whereas more frequent respiratory viral infections are associated with reduced expression of *IFIH1/MDA5* and *DHX58/LGP2*.

Key words: bronchial asthma, pattern recognition receptors, expression, respiratory viral infections, nasal epithelium.

Обострения бронхиальной астмы (БА) представляют собой события, требующие коррекции терапии, и часто указывают на неэффективность долгосрочного контроля БА [1]. Они связаны не только с ухудшением качества жизни, но и ассоциированы с отсроченным снижением функции внешнего дыхания. По данным S. Soremekun et al. каждое обострение сопровождается снижением пиковой объемной скорости на 1,34 л/мин в год, а у молодых пациентов с более чем двумя обострениями в год – на 5,95 л/мин в год [2]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) выступают главным фактором ухудшения течения БА: на их долю приходится от 52% до 65% подобных эпизодов у взрослых и более 80% – у детей [3]. Среди респираторных триггеров лидируют риновирусы, выступающие причиной до 80% всех вирус-индуцированных срывов контроля над заболеванием. Уникальность этих агентов заключается в том, что даже при отсутствии выраженного цитотоксического действия они вызывают у пациентов с БА длительную бронхообструкцию [4].

Первичный контакт с микроорганизмами и вирусами запускает механизмы врожденного иммунитета через паттерн-распознающие рецепторы (PRR), локализованные на плазматической мембране и в цитоплазме клеток. Идентификация структурных компонентов патогенов, опосредованная этими рецепторами, активирует экспрессию генов, ответственных за развитие воспаления и формирование иммунной защиты. Ведущую роль в распознавании вирусных антигенов играет семейство Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR): TLR3 распознает двухцепочечную вирусную РНК, TLR4 активируется протеинами респираторно-синцитиального вируса, TLR7/8 связывают одноцепочечную вирусную РНК, а TLR9 распознает неметилованные CpG-мотивы бактериальной и вирусной ДНК. Внутриклеточный мониторинг вирусов, кроме того, осуществляется цитозольными RIG-I-подобными рецепторами (RIG-I-like receptors, RLR), к которым относятся: RIG-I, коди-

руемый геном *DDX58*, MDA5, кодируемый *IFIH1*, и LGP2, кодируемый *DHX58* [5]. Особенностью последнего является его модулирующая роль в отношении интенсивности RLR-зависимого ответа через регуляцию распознавания нуклеиновых кислот [6]. PRR экспрессируются не только иммунными клетками, но также фибробластами и эпителием. В назальном эпителии присутствуют все TLR с преобладанием TLR3/6/7/9/10, причем вирус-специфичные TLR3/7/9 локализованы внутриклеточно, а TLR6/10 – внеклеточно. Плотность рецепторов растет при внедрении патогенов, а для TLR2/3/4 – и при контакте с аллергенами [7]. Функциональные исследования вирус-распознающих PRR с нокаутом генов доказывают, что отсутствие соответствующих рецепторов способствует ускоренной репликации вирусов, но часто одновременно сдерживает воспалительный ответ, вызывающий повреждение собственных тканей [8–10].

По мнению большинства исследователей, у пациентов с БА нарушена нормальная функция PRR, что проявляется повышенной репликацией вирусной РНК при риновирусной инфекции и сопутствующим дефицитом интерферона (IFN)- λ , степень которого напрямую коррелирует с тяжестью развивающегося обострения [11]. Попытки фармакологического воздействия на PRR при БА демонстрировали неоднозначные результаты. С одной стороны, инъекционные формы агониста TLR9 позволяли достичь контроля БА, что, вероятнее всего, было обусловлено подавлением Th2-профиля воспаления на фоне активации Th1-ответа [12]. С другой стороны, делеция гена *Tlr7* у мышей с аллергической сенсibilизацией сопровождалась усилением эозинофильного воспаления [13]. Вероятно, у пациентов с БА имеет место дисбаланс между интерфероновым ответом, подавляющим репликацию вирусов, и экспрессией провоспалительных цитокинов, индуцирующих клиническое ухудшение [14]. Таким образом, PRR-опосредованная защита играет двойственную, но критически важную роль в патогенезе

БА, выступая одновременно главным сенсором триггеров обострения заболевания и регулятором баланса между аллергическим и инфекционным воспалением. Нарушение функции и экспрессии PRR может определять особенности течения БА.

Вдыхание холодного воздуха может снижать местный иммунитет и способствовать ОРВИ: по данным D. Huang et al., при контакте с вирусом рецепторы TLR3 в назальном эпителии активируют массовый выброс внеклеточных везикул, которые работают как «приманки», нейтрализуя вирусы до того, как они проникнут в здоровые клетки. Однако, при падении температуры воздуха всего на 5 °C секреция этих везикул падает на 42%, а количество защитных молекул и рецепторов-приманок на них снижается на 77%, что делает организм уязвимым перед инфекцией. Этот механизм объясняет сезонный рост заболеваемости ОРВИ [15]. Если у здоровых людей вдыхание холодного воздуха временно снижает местную противовирусную защиту слизистых [16], то у больных БА данный феномен исследован недостаточно и требует уточнения.

Целью нашего исследования было оценить изменение экспрессии генов PRR (*TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*, *DDX58/RIGI*, *IFIH1/MDA5* и *DHX58/LGP2*) на уровне мРНК в назальном эпителии больных БА в ответ на локальное охлаждение, а также определить взаимосвязь уровня экспрессии PRR с частотой эпизодов ОРВИ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве участников исследования» с поправками 2024 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 исследовании приняли участие 30 пациентов с БА (основная группа) и 18 лиц контрольной группы. Критерии включения в основную группу: верифицированный диагноз БА, возраст 18–75 лет. Критерии исключения: сопутствующая эндокринная, острая инфекционная, онкологическая и соматическая респираторная патология (за исключением БА), ОРВИ, перенесенная в течение 4 недель до момента обследования. В контрольную группу были включены лица без БА и других клинически значимых заболеваний, за исключением аллергического ринита, наличие которого допускалось для повышения сопоставимости с основной группой по аллергическому фону. Важно отметить, что на момент включения в исследование пациенты не получали регулярную базисную терапию БА, антигистаминные, антилейкотриеновые, а также любые ин-

траназальные препараты; после завершения исследования терапия была назначена лечащим врачом в соответствии с клиническими показаниями.

Всем испытуемым определяли индекс массы тела (ИМТ). Кроме того, в основной группе проводили анкетирование по опроснику контроля астмы АСТ (Asthma Control Test): 19 баллов и менее интерпретировали как неконтролируемое течение заболевания. Анамнез табакокурения оценивали на основании опроса с расчетом индекса курения (ИК) в единицах «пачка-лет». Все испытуемые были опрошены на предмет частоты случаев ОРВИ в течение года с градацией согласно шкале: 1 – 0 раз, 2 – 1–2 раза, 3 – 3–4 раза, 4 – более 4 раз. Для базовой оценки функции внешнего дыхания проводили спирометрию с определением кривой «поток-объем» форсированного выдоха (ПОФВ). Все спирометрические исследования выполняли на электронном спирографе Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария); измеряли параметры кривой ПОФВ: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС) и мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ соответственно). С целью определения обратимости обструктивных нарушений проводили бронходилатационную пробу с ингаляцией β₂-агониста короткого действия (сальбутамол, 400 мкг). Обратимость нарушений оценивали по изменению фактических значений показателя, полученных в процессе измерения у больного до и после проведения ингаляции, разницу выражали в процентах (ΔОФВ₁, %). Увеличение ОФВ₁ на ≥12% или ≥200 мл в абсолютных значениях через 20 минут после 4 ингаляций аэрозоля сальбутамола служило функциональным критерием обратимости обструктивных нарушений. По данным анамнеза жизни, у ряда участников исследования отмечалось сопутствующее течение аллергического ринита. Статистически группы были сопоставимы по большинству параметров, за исключением МОС₇₅. Подробная информация представлена в таблице 1.

В качестве материала для анализа экспрессии генов PRR использовали образцы эпителия нижней носовой раковины, полученные методом браш-биопсии при риноскопическом контроле до и после проведения 3-минутной изокапнической (5% CO₂) гипервентиляции холодным (-20 °C) воздухом через назальную маску (проба с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ)); все образцы назального эпителия получали в теплое время года. Непосредственно после забора клетки смывали в буфер для лизиса LB (Биолабмикс, Россия) и замораживали при -80 °C до момента выделения РНК. Выделение РНК из клеток производили коммерческими наборами для выделения РНК на колонках (Биолабмикс, Россия) согласно протоколу производителя. В процессе выделения проводили обработку образцов ДНКазой (Magen, КНР) для удаления

контаминирующей ДНК. Качество и количество полученной РНК оценивали с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Обратную транскрипцию РНК проводили с помощью набора, содержащего обратную транскриптазу RNAscribe RT (Биолабмикс, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Оценку экспрессии производили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на аппарате CFX96 (Bio-Rad, США), используя наборы реагентов, содержащие интеркалирующий краситель EvaGreen (Синтол, Россия). Реакционная смесь включала: 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen; MgCl₂ – 2,5 mM; dNTP – 0,25 mM; прямой и обратный праймеры – по 0,2 мкМ (табл. 2); Hot Start Taq-полиме-

раза, ингибированная антителами – 1 ЕД, кДНК-матрица – 2 мкл; вода – до 10 мкл. Амплификацию проводили в режиме: 1 цикл – предварительная денатурация – 96 °C/1,5 мин; 45 циклов – денатурация 96 °C/5 сек, отжиг 10 секунд при температуре, указанной в таблице 2, элонгация – 72 °C/10 сек. Образцы амплифицировали в трехкратных повторах для каждого гена. Затем из трех полученных значений пороговых циклов (Ct) вычисляли среднее арифметическое для каждого случая. В качестве референсного гена для нормализации экспрессии таргетных генов PRR использовали *RPL13A*. Величину экспрессии генов выражали как разницу между средними значениями Ct целевого и референсного генов (ΔCt).

Таблица 1

Клиническая характеристика основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 30)	Группа контроля (n = 18)	Значимость (p)
Возраст, лет	39,0 [23,0; 50,0]	40,0 [30,0; 49,0]	0,62
Пол (м/ж, n (%))	16 (53,3)/14 (46,7)	7 (38,9)/11 (61,1)	0,33
ИМТ, кг/м ²	26,6 [23,9; 28,4]	25,7 [22,4; 30,9]	0,63
АСТ, баллы	18,0 [14,0; 21,0]	-	-
Неконтролируемая БА, n (%)	21 (70,0)	-	-
Курящие, n (%)	6 (20,0)	5 (27,8)	0,53
Легкое персистирующее течение БА, n (%)	15 (50,0)	-	-
Среднетяжелое персистирующее течение БА, n (%)	8 (26,7)	-	-
Тяжелое персистирующее течение БА, n (%)	7 (23,3)	-	-
ИК, пачка-лет	0,0 [0,0; 0,0]	4,2 [0,0; 7,6]	0,56
Частота ОРВИ	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,87
Аллергический ринит, n (%)	16 (53,3)	8 (44,4)	0,55
ФЖЕЛ, % от должн.	104,0 [92,0; 112,0]	99,5 [94,0; 110,5]	0,99
ОФВ ₁ , % от должн.	94,0 [82,0; 101,0]	92,5 [89,5; 103,5]	0,29
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	79,7 [72,9; 84,0]	81,6 [72,1; 92,5]	0,44
ПОС, % от должн.	87,0 [79,0; 104,0]	95,5 [85,5; 103,0]	0,33
МОС ₇₅ , % от должн.	80,5 [65,0; 94,0]	91,5 [81,5; 103,0]	0,01
МОС ₅₀ , % от должн.	67,0 [52,0; 80,0]	79,0 [65,0 ;92,5]	0,06
МОС ₂₅ , % от должн.	63,5 [49,0; 75,0]	55,0 [45,0; 65,0]	0,36
МОС ₂₅₋₇₅ , % от должн.	69,0 [57,0; 80,0]	74,5 [58,5; 87,0]	0,39
Δ ОФВ ₁ , %, сальбутамол	8,0 [4,0; 16,0]	6,0 [3,0; 14,0]	0,35

Таблица 2

Последовательности праймеров, использованных в ПЦР для анализа экспрессии генов,
с указанием температуры отжига

Ген	Олигонуклеотидные последовательности	Температура отжига, °C
<i>TLR3</i>	FWD 5'-ATCTGTCTCATAATGGCTTGTCTATCTAC-3'	63
	REV 5'-TGAAAACACCCTGGAGAAACTCTT-3'	
<i>TLR7</i>	FWD 5'-TTTTGGAAGAAGACTAAAAATGGTGTT-3'	61
	REV 5'-CAAGGAGTTTGGAAATTAGGATTATGTTA-3'	
<i>TLR8</i>	FWD 5'-CAATCGCCTTGACATTTTGTGGA-3'	63
	REV 5'-GCTTCATTTGGGATGTGCTTCAG-3'	
<i>TLR9</i>	FWD 5'-CGGGTGAAGTGTGGCAGTCC-3'	65
	REV 5'-AGCAGCGAGAGGGCGAAA-3'	
<i>DHX58/LGP2</i>	FWD 5'-GCACACTCCCTCCTGCTCTG-3'	65
	REV 5'-CACTTCTTGCTGGTCCCTCTGG-3'	
<i>IFIH1/MDA5</i>	FWD 5'-TCACAGTGGTTCAGGAGTTATC-3'	60
	REV 5'-TGCATCTGTAATCCAAAATCTTATGAG-3'	
<i>DDX58/RIGI</i>	FWD 5'-GCAAAACAAATCAGAACACAGGAA-3'	61
	REV 5'-TGACATTGCCACATACTCATAAAG-3'	
<i>RPL13A</i>	FWD 5'-CTTTCATCATAGTAAGTGGTTGCTCTTCC-3'	65
	REV 5'-GGTCTTAGTCACTGCCTCCCGA-3'	

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка показала, что данные отклоняются от нормального закона распределения ($p < 0,05$). Данные представлены в формате Me [Q1; Q3] – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия Манна-Уитни, поскольку изучаемые переменные отличались по распределению от нормального. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ρ . Ассоциации для качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Кратность изменений экспрессии генов рассчитывали в программном обеспечении REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, 2009); оценку статистической значимости различий выполняли с использованием встроенного пермутационного теста рандомизации. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Клетки назального эпителия отличались наиболее высокой экспрессией генов *TLR3*, *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, тогда как уровни *TLR7*, *TLR8*, *TLR9* и *DDX58/RIGI* были относительно низкими. Уровень *TLR8* также характеризовался наибольшей межинди-

видуальной вариабельностью (рис.).

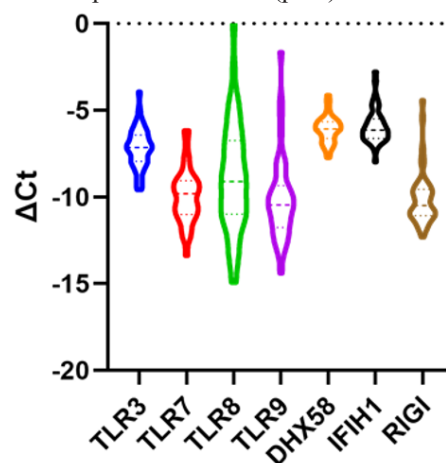


Рис. Скрипичная диаграмма (Violin plot) распределения значений ΔC_t генов PRR. ΔC_t – относительный уровень экспрессии генов, *TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*, *DHX58*, *IFIH1*, *RIGI* – исследуемые гены; длина «скрипки» показывает вариабельность значений, ширина контура – плотность распределения данных; длинные штрихи обозначают медиану, короткие пунктирные линии – межквартильный интервал.

Мы не выявили значимых различий в экспрессии генов PRR в назальном эпителии больных БА и лиц контрольной группы ни исходно, ни после назальной пробы с ИГХВ (табл. 3).

Таблица 3

Кратность изменения экспрессии генов PRR на уровне мРНК в назальном эпителии пациентов с БА в сравнении с контрольной группой (исходно и после ИГХВ), раз

Ген	Пациенты основной группы относительно контроля (исходно)	Пациенты основной группы относительно контроля (после ИГХВ)
<i>TLR3</i>	1,13 (p = 0,61)	1,06 (p = 0,76)
<i>TLR7</i>	1,49 (p = 0,22)	1,47 (p = 0,17)
<i>TLR8</i>	1,05 (p = 0,94)	2,12 (p = 0,22)
<i>TLR9</i>	1,07 (p = 0,90)	2,12 (p = 0,14)
<i>DHX58/LGP2</i>	1,00 (p = 0,99)	1,19 (p = 0,48)
<i>IFIH1/MDA5</i>	1,32 (p = 0,17)	1,24 (p = 0,48)
<i>DDX58/RIGI</i>	1,15 (p = 0,68)	1,16 (p = 0,64)

Примечание: Данные отражают кратность изменений экспрессии генов у пациентов с БА относительно показателей группы контроля, принятых за 1.

В группе больных БА и в контрольной группе кратковременное локальное охлаждение не сопровождалось статистически значимым изменением экспрессии изученных PRR (табл. 4).

Таблица 4

Кратность изменений экспрессии генов PRR в ответ на ИГХВ в исследуемых группах, раз

Ген	Пациенты основной группы после ИГХВ	Пациенты контрольной группы после ИГХВ
<i>TLR3</i>	0,79 (p = 0,25)	0,84 (p = 0,47)
<i>TLR7</i>	0,91 (p = 0,74)	0,95 (p = 0,87)
<i>TLR8</i>	1,35 (p = 0,59)	0,67 (p = 0,57)
<i>TLR9</i>	1,32 (p = 0,55)	0,67 (p = 0,41)
<i>DHX58/LGP2</i>	1,26 (p = 0,29)	1,06 (p = 0,69)
<i>IFIH1/MDA5</i>	0,98 (p = 0,89)	1,05 (p = 0,68)
<i>DDX58/RIGI</i>	0,81 (p = 0,51)	0,79 (p = 0,38)

Примечание: данные отражают кратность изменений экспрессии генов после проведения пробы ИГХВ относительно исходного уровня (до пробы), принятого за 1.

Корреляционный анализ исходной экспрессии генов PRR с частотой ОРВИ среди больных БА позволил выявить значимую обратную взаимосвязь для *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, а среди лиц контрольной группы – для *TLR9*. Таким образом, большая частота ОРВИ сопровождалась снижением экспрессии данных генов (табл. 5).

Таблица 5

Корреляции экспрессии генов PRR с субъективной оценкой частоты ОРВИ среди исследуемых групп

Ген	Основная группа	Контрольная группа
<i>TLR3</i>	$\rho = 0,008$, p = 0,96	$\rho = 0,46$, p = 0,07
<i>TLR7</i>	$\rho = 0,18$, p = 0,33	$\rho = 0,07$, p = 0,81
<i>TLR8</i>	$\rho = -0,02$, p = 0,94	$\rho = -0,29$, p = 0,26
<i>TLR9</i>	$\rho = 0,12$, p = 0,50	$\rho = -0,62$, p = 0,008
<i>DHX58/LGP2</i>	$\rho = -0,45$, p = 0,01	$\rho = 0,27$, p = 0,30
<i>IFIH1/MDA5</i>	$\rho = -0,42$, p = 0,02	$\rho = 0,19$, p = 0,46
<i>DDX58/RIGI</i>	$\rho = -0,12$, p = 0,51	$\rho = 0,20$, p = 0,43

Анализ общей выборки обследованных лиц не выявил статистически значимой взаимосвязи экспрессии генов PRR с уровнем контроля БА (согласно баллам

опросника АСТ) и наличием аллергического ринита (табл. 6).

Таблица 6

Кратность изменения экспрессии генов PRR у больных БА с неконтролируемым течением заболевания, а также у лиц с аллергическим ринитом (в общей выборке), раз

Ген	Отсутствие контроля vs полный/частичный контроль	Аллергический ринит vs нет ринита
<i>TLR3</i>	0,52 (p = 0,08)	0,98 (p = 0,95)
<i>TLR7</i>	0,65 (p = 0,35)	0,80 (p = 0,47)
<i>TLR8</i>	4,36 (p = 0,14)	1,37 (p = 0,62)
<i>TLR9</i>	1,03 (p = 0,97)	1,26 (p = 0,65)
<i>DHX58/LGP2</i>	0,71 (p = 0,18)	1,07 (p = 0,67)
<i>IFIH1/MDA5</i>	1,18 (p = 0,60)	1,07 (p = 0,76)
<i>DDX58/RIGI</i>	1,22 (p = 0,73)	1,91 (p = 0,76)

Примечание: данные отражают кратность изменений экспрессии генов у больных с неконтролируемой БА (второй столбец) и аллергическим ринитом (третий столбец) относительно уровня экспрессии генов у пациентов с полным и частичным контролем БА или без ринита соответственно, принятых за 1.

В ходе проведенного исследования не было обнаружено выраженных изменений спектра рецепторов PRR в назальном эпителии у пациентов с БА. При этом наиболее экспрессированными оказались гены *TLR3*, *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, что позволяет рассматривать их как ключевые компоненты базового профиля данной системы. Особенностью изученных показателей также явилась их относительная стабильность и слабая зависимость от различных клинико-anamnestических факторов. Несмотря на классические экспериментальные данные о негативном влиянии Th2-цитокинов на экспрессию PRR [17], в реальных клинических условиях у больных БА часто не выявляется количественных изменений уровней данных рецепторов, однако нарушенной оказывается их функциональная активность, в частности, способность активировать интерфероновый ответ. Так, J. Zhu et al. установили сниженную выработку IFN- α/β у больных БА, при этом дефицита экспрессии PRR не отмечалось [18], а K.S. Parsons et al. также отмечали значимые нарушения сигналинга PRR при сохранной экспрессии *TLR3* и *IFIH1/MDA5* [19], что указывает на ключевую роль дисфункции внутриклеточных каскадов передачи сигнала, а не на дефицит самих рецепторов.

Исследуя возможное влияние триггерных факторов окружающей среды, мы не выявили эффекта кратковременного локального охлаждения на экспрессию PRR, что может свидетельствовать об относительной устойчивости базового PRR-профиля назального эпителия к однократному холодовому стимулу, однако не исключает изменений на уровне белковой экспрессии, пострецепторного сигналинга и интерферонового ответа. Имеющиеся в современной литературе единич-

ные исследования по данному вопросу указывают, что экспрессия *TLR4* на уровне белка на моноцитах *in vitro* увеличивается при снижении температуры [20], а данные, полученные T. Teng et al., свидетельствуют, что хронический холодовой стресс *in vivo* также приводит к компенсаторному росту экспрессии *TLR4* с последующей активацией провоспалительных путей [21]. В отношении влияния общего или локального охлаждения на другие PRR данных в доступных литературных источниках не обнаружено.

Наконец, в результате работы нами была выявлена ассоциация между экспрессией PRR и частотой случаев респираторных инфекций: назальная экспрессия цитозольных сенсоров, кодируемых *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, была достоверно снижена у лиц с БА, сообщавших о повышенной частоте ОРВИ. Данное наблюдение согласуется с данными I.T. Lamborn et al., которые показали негативное влияние мутации гена *IFIH1/MDA5*, вызывающей потерю функции рецептора *MDA5*, на заболеваемость риновирусной инфекцией и тяжесть ее клинического течения [22]. В то же время, белок *LGP2*, несмотря на отсутствие собственного сигнального домена, выполняет важнейшую регуляторную функцию и облегчает распознавание вирусной РНК рецепторами *MDA5* и *RIG-I*, выступая в роли синергического фактора [23], что также косвенно подтверждает выявленную взаимосвязь. При этом у лиц контрольной группы значимая ассоциация с частотой ОРВИ была найдена для *TLR9*. Известно, что недостаточность *TLR9*-зависимого ответа может повышать восприимчивость к вирусным инфекциям: в экспериментальной модели мутация *Tlr9* у мышей сопровождалась высокой восприимчивостью к

цитомегаловирусу и нарушением продукции IFN- α/β [24]. Несмотря на то, что большинство возбудителей ОРВИ относят к РНК-содержащим вирусам, которые не распознаются TLR9 напрямую, данный рецептор может активироваться вторично через молекулы DAMP (damage-associated molecular pattern – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением), в том числе митохондриальной и ядерной ДНК. Таким образом, изолированный или сочетанный дефицит экспрессии *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5* может снижать эффективность раннего распознавания РНК-содержащих вирусов, в то время как снижение уровня TLR9 ограничивает опосредованный через DAMP сигнальный каскад; в совокупности эти механизмы замедляют запуск продукции интерферонов, повышая предрасположенность к частым ОРВИ.

Ограничения данного исследования обусловлены его пилотным характером и отсутствием поправки на множественные сравнения, в связи с чем выявленные ассоциации носят поисковый характер. Кроме того, оценка частоты ОРВИ основывалась на анамнестических данных и потому может быть неточной, а полученная ассоциация экспрессии генов PRR с частотой ОРВИ не доказывает причинной роли снижения PRR в предрасположенности к респираторным инфекциям. Анализ был ограничен уровнем мРНК и не включал оценку белковой экспрессии PRR или функционального интерферонового ответа после вирусной стимуляции. Наконец, мы изучали эффект только краткосрочного локального охлаждения, хотя и высокой интенсивности; необходимо учитывать, что систематическое длительное воздействие низкой температуры может иметь иное влияние на экспрессию генов PRR.

Выводы

В проведенном исследовании не выявлено особенностей экспрессии изученных вирус-распознающих

генов PRR в назальном эпителии больных БА ни исходно, ни после кратковременного локального охлаждения слизистой оболочки носа, что указывает на относительную сохранность транскрипционного PRR-профиля назального эпителия при данном заболевании. Проведенное холодное воздействие не сопровождалось статистически значимым изменением экспрессии исследованных PRR. Таким образом, полученные данные не поддерживают гипотезу о том, что повышение восприимчивости к ОРВИ на фоне охлаждения может быть объяснено непосредственным быстрым снижением экспрессии генов PRR в назальном эпителии. Более высокая частота эпизодов ОРВИ у пациентов с БА была ассоциирована со снижением базальной экспрессии генов *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, а среди лиц группы контроля – со снижением экспрессии *TLR9*, что может указывать на роль индивидуальных особенностей транскрипционной активности соответствующих рецепторов в формировании предрасположенности к ОРВИ. Полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения в расширенных исследованиях с оценкой белковой экспрессии PRR, пострецепторного сигналинга и интерферонового ответа.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 1026041700032-4)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 1026041700032-4)

ЛИТЕРАТУРА

1. Du X., Yang M. Unraveling the mechanisms of virus-induced asthma exacerbation: epithelial injury, immune dysregulation, and novel interventions // Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med. 2025. Vol.3, №3. P.164–181. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.08.003>
2. Soremekun S., Heaney L.G., Skinner D., Bulathsinhala L., Carter V., Chaudhry I., Hosseini N., Eleangovan N., Murray R., Tran T.N., Emmanuel B., Garcia Gil E., Menzies-Gow A., Peters M., Lugogo N., Jones R., Price D.B. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study // Thorax. 2023. Vol.78, №7. P.643–652. <https://doi.org/10.1136/thorax-2021-217032>
3. Nguyen V.T., Roth K., Engelhardt E., Pearlstein A., Davita T.R., Grayson M.H. The usual suspects: respiratory syncytial virus and rhinovirus drive asthma development and exacerbation // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2025. Vol.135, №3. P.261–267. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.04.013>
4. Saraya T., Kurai D., Ishii H., Ito A., Sasaki Y., Niwa S., Kiyota N., Tsukagoshi H., Kozawa K., Goto H., Takizawa H. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus // Front. Microbiol. 2014. Vol.5. Article number:226. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00226>
5. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // Cell. 2006. Vol.124, №4. P.783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
6. Chen R., Zou J., Chen J., Zhong X., Kang R., Tang D. Pattern recognition receptors: function, regulation and therapeutic potential // Sig. Transduct. Target. Ther. 2025. Vol.10. Article number:216. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02264-1>
7. Wenger M., Grosse-Kathoefer S., Kraiem A., Pelamatti E., Nunes N., Pointner L., Aglas L. When the allergy alarm bells toll: the role of Toll-like receptors in allergic diseases and treatment // Front. Mol. Biosci. 2023. Vol.10. Article number:1204025. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1204025>

8. Le Goffic R., Balloy V., Lagranderie M., Alexopoulou L., Escriou N., Flavell R., Chignard M., Si-Tahar M. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR)3 to influenza A virus-induced acute pneumonia // *PLoS Pathog.* 2006. Vol.2, №6. Article number:e53. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020053>
9. Miles M.A., Liong S., Liong F., Coward-Smith M., Trollope G.S., Oseghale O., Erlich J.R., Brooks R.D., Logan J.M., Hickey S., Wang H., Bozinovski S., O'Leary J.J., Brooks D.A., Selemidis S. TLR7 promotes chronic airway disease in RSV-infected mice // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1240552. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1240552>
10. Kim H.J., Kim H., Lee J.H., Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging // *Immun. Ageing.* 2023. Vol.20, №1. Article number:67. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00383-3>
11. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Wark P.A., Bartlett N.W., Keadze T., Mallia P., Stanciu L.A., Parker H.L., Slater L., Lewis-Antes A., Kon O.M., Holgate S.T., Davies D.E., Kolenko S.V., Papi A., Johnston S.L. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations // *Nat. Med.* 2006. Vol.12, №9. P.1023–1026. <https://doi.org/10.1038/nm1462>
12. Beeh K.M., Kannies F., Wagner F., Schilder C., Naudts I., Hammann-Haenni A., Willers J., Stocker H., Mueller P., Bachmann M.F., Renner W.A. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol.131, №3. P.866–874. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1561>
13. Hatchwell L., Collison A., Girkin J., Parsons K., Li J., Zhang J., Phipps S., Knight D., Bartlett N.W., Johnston S.L., Foster P.S., Wark P.A., Mattes J. Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia // *Thorax.* 2015. Vol.70, №9. P.854–861. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205465>
14. Radzikowska U., Eljaszewicz A., Tan G., Stocker N., Heider A., Westermann P., Steiner S., Dreher A., Wawrzyniak P., Rückert B., Rodriguez-Coira J., Zhakparov D., Huang M., Jakiela B., Sanak M., Moniuszko M., O'Mahony L., Jutel M., Keadze T., Jackson D.J., Edwards M.R., Thiel V., Johnston S.L., Akdis C.A., Sokolowska M. Rhinovirus-induced epithelial RIG-I inflammasome suppresses antiviral immunity and promotes inflammation in asthma and COVID-19 // *Nat. Commun.* 2023. Vol.14. Article number:2329. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37470-4>
15. Huang D., Taha M.S., Nocera A.L., Workman A.D., Amiji M.M., Bleier B.S. Cold exposure impairs extracellular vesicle swarm-mediated nasal antiviral immunity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023. Vol.151, №2. P.509–525.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.037>
16. Vialard F., Olivier M. Thermoneutrality and immunity: how does cold stress affect disease? // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number:588387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588387>
17. Contoli M., Ito K., Padovani A., Poletti D., Marku B., Edwards M.R., Stanciu L.A., Gnesini G., Pastore A., Spanevello A., Morelli P., Johnston S.L., Caramori G., Papi A. Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells // *Allergy.* 2015. Vol.70, №8. P.910–920. <https://doi.org/10.1111/all.12627>
18. Zhu J., Message S.D., Mallia P., Keadze T., Contoli M., Ward C.K., Barnathan E.S., Mascelli M.A., Kon O.M., Papi A., Stanciu L.A., Edwards M.R., Jeffery P.K., Johnston S.L. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.143, №1. P.114–125. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.003>
19. Parsons K.S., Hsu A.C., Wark P.A. TLR3 and MDA5 signalling, although not expression, is impaired in asthmatic epithelial cells in response to rhinovirus infection // *Clin. Exp. Allergy.* 2014. Vol.44, №1. P.91–101. <https://doi.org/10.1111/cea.12218>
20. Lundeland B., Gundersen Y., Opstad P.K., Thrane I., Zhang Y., Olaussen R.W., Vaagenes P. One week of multifactorial high-stress military ranger training affects Gram-negative signalling // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012. Vol.72, №7. P.547–554. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.705017>
21. Teng T., Yang H., Xu T., Sun G., Song X., Bai G., Shi B. Activation of inflammatory networks in the lungs caused by chronic cold stress is moderately attenuated by glucose supplementation // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.23, №18. Article number:10697. <https://doi.org/10.3390/ijms231810697>
22. Lamborn I.T., Jing H., Zhang Y., Drutman S.B., Abbott J.K., Munir S., Bade S., Murdock H.M., Santos C.P., Brock L.G., Masutani E., Fordjour E.Y., McElwee J.J., Hughes J.D., Nichols D.P., Belkadi A., Oler A.J., Happel C.S., Matthews H.F., Abel L., Collins P.L., Subbarao K., Gelfand E.W., Ciancanelli M.J., Casanova J.L., Su H.C. Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency // *J. Exp. Med.* 2017. Vol.214, №7. P.1949–1972. <https://doi.org/10.1084/jem.20161759>
23. Satoh T., Kato H., Kumagai Y., Yoneyama M., Sato S., Matsushita K., Tsujimura T., Fujita T., Akira S., Takeuchi O. LGP2 is a positive regulator of RIG-I and MDA5-mediated antiviral responses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol.107, №4. P.1512–1517. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912986107>
24. Tabeta K., Georgel P., Janssen E., Du X., Hoebe K., Crozat K., Mudd S., Shamel L., Sovath S., Goode J., Alexopoulou L., Flavell R.A., Beutler B. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol.101, №10. P.3516–3521. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400525101>
25. Kim J., Yuan Y., Agaronyan K., Zhao A., Wang V.D., Gau D., Toosi N., Gupta G., Essayas H., Kaminski A., McGovern J., Yu S., Woo S., Lee C.J., Gandhi S., Saber T., Saleh T., Hu B., Sun Y., Ishikawa G., Bain W., Evankovich J., Chen L., Yun H., Herzog E.L., Dela Cruz C.S., Ryu C., Sharma L. Damage sensing through TLR9 regulates inflammatory and antiviral responses during influenza infection // *Mucosal Immunol.* 2025. Vol.18, №3. P.537–548. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2025.01.008>

REFERENCES

1. Du X., Yang M. Unraveling the mechanisms of virus-induced asthma exacerbation: epithelial injury, immune dysregulation, and novel interventions. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2025; 164–181. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.08.003>
2. Soremekun S., Heaney L.G., Skinner D., Bulathsinhala L., Carter V., Chaudhry I., Hosseini N., Eleangovan N., Murray R., Tran T.N., Emmanuel B., Garcia Gil E., Menzies-Gow A., Peters M., Lugogo N., Jones R., Price D.B. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study. *Thorax* 2023; 78(7):643–652. <https://doi.org/10.1136/thorax-2021-217032>

3. Nguyen V.T., Roth K., Engelhardt E., Pearlstein A., Davita T.R., Grayson M.H. The usual suspects: Respiratory syncytial virus and rhinovirus drive asthma development and exacerbation. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2025; 135(3):261–267. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.04.013>
4. Saraya T., Kurai D., Ishii H., Ito A., Sasaki Y., Niwa S., Kiyota N., Tsukagoshi H., Kozawa K., Goto H., Takizawa H. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus. *Front. Microbiol.* 2014; 5:226. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00226>
5. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124(4):783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
6. Chen R., Zou J., Chen J., Zhong X., Kang R., Tang D. Pattern recognition receptors: function, regulation and therapeutic potential. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2025; 10:216. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02264-1>
7. Wenger M., Grosse-Kathoefer S., Kraiem A., Pelamatti E., Nunes N., Pointner L., Aglas L. When the allergy alarm bells toll: the role of Toll-like receptors in allergic diseases and treatment. *Front. Mol. Biosci.* 2023; 10:1204025. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1204025>
8. Le Goffic R., Balloy V., Lagranderie M., Alexopoulou L., Escriou N., Flavell R., Chignard M., Si-Tahar M. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR)3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog.* 2006; 2(6):e53. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020053>
9. Miles M.A., Liong S., Liong F., Coward-Smith M., Trollope G.S., Oseghale O., Erlich J.R., Brooks R.D., Logan J.M., Hickey S., Wang H., Bozinovski S., O'Leary J.J., Brooks D.A., Selemidis S. TLR7 promotes chronic airway disease in RSV-infected mice. *Front. Immunol.* 2023; 14:1240552. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1240552>
10. Kim H.J., Kim H., Lee J.H., Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun. Ageing* 2023; 20(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00383-3>
11. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Wark P.A., Bartlett N.W., Keadze T., Mallia P., Stanciu L.A., Parker H.L., Slater L., Lewis-Antes A., Kon O.M., Holgate S.T., Davies D.E., Kolenko S.V., Papi A., Johnston S.L. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat. Med.* 2006; 12(9):1023–1026. <https://doi.org/10.1038/nm1462>
12. Beeh K.M., Kanniss F., Wagner F., Schilder C., Naudts I., Hammann-Haenni A., Willers J., Stocker H., Mueller P., Bachmann M.F., Renner W.A. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(3):866–874. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1561>
13. Hatchwell L., Collison A., Girkin J., Parsons K., Li J., Zhang J., Phipps S., Knight D., Bartlett N.W., Johnston S.L., Foster P.S., Wark P.A., Mattes J. Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax* 2015; 70(9):854–861. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205465>
14. Radzikowska U., Eljaszewicz A., Tan G., Stocker N., Heider A., Westermann P., Steiner S., Dreher A., Wawrzyniak P., Rückert B., Rodriguez-Coira J., Zhakparov D., Huang M., Jakiela B., Sanak M., Moniuszko M., O'Mahony L., Jutel M., Keadze T., Jackson D.J., Edwards M.R., Thiel V., Johnston S.L., Akdis C.A., Sokolowska M. Rhinovirus-induced epithelial RIG-I inflammasome suppresses antiviral immunity and promotes inflammation in asthma and COVID-19. *Nat. Commun.* 2023; 14:2329. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37470-4>
15. Huang D., Taha M.S., Nocera A.L., Workman A.D., Amiji M.M., Bleier B.S. Cold exposure impairs extracellular vesicle swarm-mediated nasal antiviral immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151(2):509–525.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.037>
16. Vialard F., Olivier M. Thermoneutrality and immunity: how does cold stress affect disease? *Front. Immunol.* 2020; 11:588387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588387>
17. Contoli M., Ito K., Padovani A., Poletti D., Marku B., Edwards M.R., Stanciu L.A., Gnesini G., Pastore A., Spanevello A., Morelli P., Johnston S.L., Caramori G., Papi A. Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells. *Allergy* 2015; 70(8):910–920. <https://doi.org/10.1111/all.12627>
18. Zhu J., Message S.D., Mallia P., Keadze T., Contoli M., Ward C.K., Barnathan E.S., Mascelli M.A., Kon O.M., Papi A., Stanciu L.A., Edwards M.R., Jeffery P.K., Johnston S.L. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(1):114–125. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.003>
19. Parsons K.S., Hsu A.C., Wark P.A. TLR3 and MDA5 signalling, although not expression, is impaired in asthmatic epithelial cells in response to rhinovirus infection. *Clin. Exp. Allergy* 2014; 44(1):91–101. <https://doi.org/10.1111/cea.12218>
20. Lundeland B., Gundersen Y., Opstad P.K., Thrane I., Zhang Y., Olaussen R.W., Vaagenes P. One week of multifactorial high-stress military ranger training affects Gram-negative signalling. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012; 72(7):547–554. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.705017>
21. Teng T., Yang H., Xu T., Sun G., Song X., Bai G., Shi B. Activation of inflammatory networks in the lungs caused by chronic cold stress is moderately attenuated by glucose supplementation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(18):10697. <https://doi.org/10.3390/ijms231810697>
22. Lamborn I.T., Jing H., Zhang Y., Drutman S.B., Abbott J.K., Munir S., Bade S., Murdock H.M., Santos C.P., Brock L.G., Masutani E., Fordjour E.Y., McElwee J.J., Hughes J.D., Nichols D.P., Belkadi A., Oler A.J., Happel C.S., Matthews H.F., Abel L., Collins P.L., Subbarao K., Gelfand E.W., Ciancanelli M.J., Casanova J.L., Su H.C. Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency. *J. Exp. Med.* 2017; 214(7):1949–1972. <https://doi.org/10.1084/jem.20161759>
23. Satoh T., Kato H., Kumagai Y., Yoneyama M., Sato S., Matsushita K., Tsujimura T., Fujita T., Akira S., Takeuchi O. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107(4):1512–1517. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912986107>
24. Tabeta K., Georgel P., Janssen E., Du X., Hoebe K., Crozat K., Mudd S., Shamel L., Sovath S., Goode J., Alexopoulou L., Flavell R.A., Beutler B. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus

infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101(10):3516–3521. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400525101>

25. Kim J., Yuan Y., Agaronyan K., Zhao A., Wang V.D., Gau D., Toosi N., Gupta G., Essayas H., Kaminski A., McGovern J., Yu S., Woo S., Lee C.J., Gandhi S., Saber T., Saleh T., Hu B., Sun Y., Ishikawa G., Bain W., Evankovich J., Chen L., Yun H., Herzog E.L., Dela Cruz C.S., Ryu C., Sharma L. Damage sensing through TLR9 regulates inflammatory and antiviral responses during influenza infection. *Mucosal Immunol.* 2025; 18(3):537–548. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2025.01.008>

Информация об авторах:

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

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

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

Олеся Олеговна Некрасова, 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

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

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

Author information:

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

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

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

Olesya O. Nekrasova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

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

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

Поступила 02.07.2026
Принята к печати 10.08.2026

Received July 02, 2026
Accepted August 10, 2026

УДК (616.24-001:616.379-008.64)616-037]:578.834.1«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-115-125

ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В.Н.Антонов^{1,2}, М.В.Осиков^{1,3}, Г.Л.Игнатова¹, С.О.Зотов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница №3», 454021, г. Челябинск, пр-т Победы, 287

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70

РЕЗЮМЕ. Введение. COVID-19-ассоциированное поражение легких (COVID-19-АПЛ) протекает с диффузным альвеолярным повреждением. Проблема манифестации отдаленных коморбидных осложнений инфекции особенно актуальна у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). **Цель.** Выявить особенности показателей гемостаза, оценить их связь с тяжестью течения острой фазы и последующим возникновением коморбидных состояний после перенесенного COVID-19-АПЛ у пациентов с СД 2. **Материалы и методы.** Обследовано 108 госпитализированных пациентов с COVID-19-АПЛ (из них 52 без СД 2 и 56 с сопутствующим СД 2), а также 22 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольца. В рамках 36-месячного мониторинга оценивали частоту развития следующих коморбидных состояний: артериальной гипертензии, хронической ишемии головного мозга, гипо- и гипертиреоза, нарушений ритма сердца, стенокардии напряжения и ожирения. **Результаты.** При сочетании COVID-19-АПЛ и СД 2 выявлены глубокие нарушения гемостаза и фибринолиза. Разработана модель оценки вероятности тяжелого течения острой фазы на основе комплекса параметров коагуляции, D-димера и полиморфизма rs1800790 гена *FGB* (AUC = 0,92). Для оценки риска манифестации отдаленной патологии через 36 месяцев предложен алгоритм на основе изолированного показателя тромбинового времени (AUC = 0,79). **Заключение.** Выраженный дисбаланс системы свертывания крови при COVID-19-АПЛ и СД 2 ассоциирован с тяжестью состояния в остром периоде и долгосрочным прогнозом. Созданное программное обеспечение применимо для объективизации статуса больных при поступлении и стратификации риска отдаленных исходов.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения, диабет, прогноз, коморбидность, гемостаз, программа.

PREDICTORS OF SEVERITY AND ONSET OF COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED LUNG INJURY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V.N.Antonov^{1,2}, M.V.Osikov^{1,3}, G.L.Ignatova¹, S.O.Zotov^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454048, Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital No. 3", 271 Pobedy Ave., Chelyabinsk, 454021, Russian Federation

³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, 70 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454048, Russian Federation

Контактная информация

Семён Олегович Зотов, ассистент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: semenz2007@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Semyon O. Zotov, MD, Assistant of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454048, Russian Federation. E-mail: semenz2007@yandex.ru

Для цитирования:

Антонов В.Н., Осиков М.В., Игнатова Г.Л., Зотов С.О. Предикторы тяжести течения и возникновения коморбидных состояний у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких и сахарным диабетом 2-го типа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.115–125. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-115-125

For citation:

Antonov V.N., Osikov M.V., Ignatova G.L., Zotov S.O. Predictors of severity and onset of comorbidities in patients with COVID-19-associated lung injury and type 2 diabetes mellitus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):115–125 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-115-125

SUMMARY. Introduction. COVID-19-associated lung injury (COVID-19-ALI) is characterized by diffuse alveolar damage. The manifestation of long-term comorbid complications of this infection is particularly relevant in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Aim.** To evaluate the association of hemostasis parameters with acute phase severity and the subsequent onset of comorbidities in patients with COVID-19-ALI and T2DM. **Materials and methods.** The study examined 108 hospitalized patients with COVID-19-ALI (52 patients without T2DM and 56 with concomitant T2DM), as well as 22 healthy volunteers comparable in age and sex. During a 36-month follow-up, the incidence of the following comorbidities was evaluated: arterial hypertension, chronic cerebral ischemia, hypo- and hyperthyroidism, cardiac arrhythmias, exertional angina, and obesity. **Results.** The combination of COVID-19-ALI and T2DM was associated with profound disorders of hemostasis and fibrinolysis. A model was developed to evaluate the probability of a severe acute phase based on a complex of coagulation parameters, D-dimer, and the *FGB* gene rs1800790 polymorphism (AUC = 0.92). To assess the risk of long-term pathology onset at 36 months, an algorithm based on an isolated thrombin time parameter was proposed (AUC = 0.79). **Conclusion.** A pronounced imbalance of the blood coagulation system in COVID-19-ALI and T2DM is associated with acute status severity and long-term prognosis. The developed software is applicable for objectifying patient status upon admission and stratifying the risk of long-term outcomes.

Key words: COVID-19, complications, diabetes, prognosis, comorbidity, hemostasis, program.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – респираторная инфекция, вызванная вирусом *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2* (SARS-CoV-2), относящимся к подроду *Sarbecovirus* рода *Betacoronavirus* [1]. COVID-19-ассоциированное поражение легких (COVID-19-АПЛ) выступает ключевым клиническим проявлением данной инфекции и характеризуется диффузным альвеолярным повреждением. При этом патологический процесс затрагивает практически все системы организма, включая сердечно-сосудистую, нервную, эндокринную и мочевыделительную, а также гемостаз, желудочно-кишечный тракт и другие органы [2]. Различные исследования сообщают о наличии сахарного диабета второго типа (СД 2) в 10–20,5% случаев тяжелого течения COVID-19-АПЛ [3]. Гипергликемия на фоне СД 2 детерминирует тяжесть течения COVID-19-АПЛ. Данное патологическое состояние потенцируется терапией глюкокортикоидами и модифицирует цитокиновый профиль, что усиливает проявления «цитокинового шторма». Кроме того, избыток глюкозы индуцирует неферментативное гликирование рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), служащих входными воротами для проникновения вируса в клетку [3]. В то же время SARS-CoV-2 способен опосредованно и напрямую повреждать β -клетки поджелудочной железы, подавляя синтез инсулина, а также усиливать продукцию глюкокортикоидов и катехоламинов, тем самым способствуя прогрессированию СД 2 [4].

Особого упоминания требуют нарушения гемостаза при инфекции SARS-CoV-2, манифестирующие венозными и артериальными тромбозами, а в ряде ситуаций – геморрагическим синдромом. Суммарная частота подобных манифестаций колеблется в пределах 3,7–4,4% от общего пула госпитализированных лиц с COVID-19-АПЛ. Данный фактор вносит весомый вклад в формирование полиорганной дисфункции и жизнеугрожающих состояний [5]. Механизмы расстройств в системе гемостаза при COVID-19-АПЛ

остаются не до конца изученными. Они носят мультифакторный характер и могут детерминироваться прямым цитопатическим действием вируса на тромбоцитарное звено, эффектами цитокинового каскада и других медиаторов воспаления, а также гипоксемией. Дополнительными триггерами выступают дисбаланс между сосудистыми, клеточными и плазменными компонентами системы, угнетение противосвертывающей активности и депрессия фибринолиза [6]. У коморбидных больных с СД 2 хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность интенсифицируют тромбоцитопоз и гиперактивацию кровяных пластинок, инициируя качественные и количественные сдвиги в гуморальном звене коагуляции, что резко усугубляет течение COVID-19 [7]. В целом, при COVID-19-АПЛ регистрируется выраженная функциональная гетерогенность отдельных звеньев гемостаза, обусловленная как дефектами регуляции, генетическим полиморфизмом факторов свертывания крови, так и наличием коморбидных состояний [5, 7].

Оценка особенностей гемостаза у пациентов с COVID-19-АПЛ и СД 2 может открыть новые возможности для понимания патогенеза возникновения коморбидных состояний, определения категорий пациентов, которые нуждаются в дополнительном обследовании и коррекции терапии, что может обеспечить персонализацию и оптимизацию лечения. Анализ факторов риска, а также клинико-лабораторных и инструментальных маркеров острого повреждения легких на фоне коронавирусной инфекции и сопутствующего СД 2 позволит создавать модели индивидуализированной оценки прогрессирования патологии, оптимизировать мониторинг и предсказывать развитие сочетанных осложнений.

Цель работы – выявить особенности показателей гемостаза и оценить их связь с тяжестью течения острой фазы и последующим возникновением коморбидных состояний после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 108 больных COVID-19, госпитализированных в ГАУЗ «ОКБ № 3» города Челябинска (50 женщин и 58 мужчин) в возрасте от 45 до 74 лет, не принимавших перед госпитализацией антикоагулянты и другие, влияющие на гемостаз препараты. У всех пациентов методом мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки (аппарат Siemens SOMATOM Definition AS 64, Германия) выявлялось двустороннее диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Диагноз COVID-19 подтверждался обнаружением в мазках со слизистых оболочек рото- и носоглотки РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (АО «Вектор-Бест», Россия). В контрольную группу (группа 1) вошли 22 клинически здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с больными COVID-19. В зависимости от наличия СД 2 пациенты с COVID-19-АПЛ были разделены на две группы: группа 2 – без СД 2 ($n = 52$), группа 3 – с СД 2 ($n = 56$). В 3-ю группу включали пациентов с верифицированным СД 2 при длительности анамнеза заболевания от 1 года до 5 лет, что позволяло минимизировать вероятность влияния поздних сосудистых осложнений (ангиопатий) на результаты исследования.

Критериями исключения являлись: наличие онкологических и аутоиммунных заболеваний; тяжелая сопутствующая соматическая патология (хронические заболевания нервной системы, органов желудочно-кишечного тракта, почек и дыхательной системы); крайне тяжелое течение COVID-19-АПЛ, требующее госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии; развитие вторичной бактериальной и/или сопутствующей вирусной инфекции. Из сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний допускалась лишь контролируемая артериальная гипертензия (АГ) 1-2-й степени; пациенты с АГ 3-й степени и иной кардиальной патологией из исследования исключались. Также критериями исключения служили индекс массы тела более 35 кг/м^2 , анемия (уровень гемоглобина менее 120 г/л).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №4 от 24.05.2021, протокол № 2 от 05.03.2026).

Забор крови проводился на 7-е сутки после поступления больного в стационар. Антикоагулянтная терапия всем исследуемым лицам была единообразна и состояла из подкожного введения низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия в дозе 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза в сутки в течение всего периода госпитализации). Наряду с антикоагулянтами пациентам назначали стандартные схемы лечения

глюкокортикоидами, а также противовирусные (фавипиравир) и, при наличии показаний, эмпирические антибактериальные препараты.

Распределение пациентов по степени тяжести COVID-19-АПЛ проводилось на основании действующих клинических рекомендаций. Критериями нетяжелого (среднетяжелого) течения являлись: температура тела менее $38,0^\circ\text{C}$, кашель, слабость, боль в горле; частота дыхательных движений (ЧДД) менее 29 в минуту; одышка при физических нагрузках; сатурация периферической крови (SpO_2) $\geq 94\%$. Критериями тяжелого течения служили: ЧДД 30 и более в минуту; $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ при дыхании атмосферным воздухом; соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к доле вдыхаемого кислорода ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq 300 \text{ мм рт. ст.}$ Пациенты с признаками крайне тяжелого течения (нестабильная гемодинамика, лактат крови более 2 ммоль/л , угнетение сознания), требовавшие госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, в исследование не включались.

По окончании первого этапа работы на протяжении 3 лет (с ежегодным контролем) посредством медицинской информационной системы «БАРС» проводили мониторинг заболеваемости среди лиц, перенесших COVID-19-АПЛ. Оценивали частоту впервые зарегистрированных коморбидных состояний, включая СД 2, ожирение, гипо- и гипертиреоз, хроническую болезнь почек и аритмии. Кроме того, фиксировали манифестацию стенокардии напряжения и рост ее функционального класса, а также дебют или прогрессирование стадий гипертонической болезни и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

Для выявления возможных предикторов исходов COVID-19-АПЛ исследование выполнено с применением гемостазиологических и молекулярно-генетических методов. Параметры плазменного звена гемостаза – активированное частичное тромбопластиновое время (с), протромбиновое время (с), тромбиновое время (с), концентрацию фибриногена (г/л), а также активность антитромбина (%) и уровень Д-димера (мг/л) – исследовали коагулометрическим методом на полуавтоматическом анализаторе «АПГ4-02П» (ГК «ЭМКО», Россия). Оценку времени ХПз-зависимого фибринолиза выполняли методом определения времени лизиса эуглобулинов с использованием тест-систем фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) при строго контролируемом термостатировании с соблюдением инструкции производителя. С целью определения полиморфизма rs1800790 гена *FGB*, отвечающего за синтез β -цепи фибриногена, использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе Roche LightCycler 96 (Roche Molecular Systems, США); в качестве материала для исследования использовали ДНК, выделенную из Buccal swab соскоба эпителия.

Статистическая обработка данных проведена с ис-

пользованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 23 (IBM Corp., США). Описание количественных данных представлено в формате «Me (Q25; Q75)», где Me – медиана, а Q25 и Q75 – значения нижнего и верхнего квартилей, соответственно. Проверка характера распределения количественных признаков выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Установлено, что изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения ($p < 0,05$). Для оценки межгрупповых различий в трех независимых выборках применяли непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий последующее попарное сравнение групп осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Анализ взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводили с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Во всех случаях критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным менее 0,05.

Для построения прогностических математических моделей использовали метод логистической регрессии, позволяющий оценить связь между несколькими независимыми переменными (предикторами) и бинарной зависимой переменной (факт развития осложнения COVID-19). С целью устранения дисбаланса классов и повышения точности предсказания редких исходов в ходе регрессионного анализа применяли процедуру взвешивания наблюдений. Объективная ценность модели определялась с помощью формул чувствительности и специфичности. Чувствительность (sensitivity) – доля истинно положительных случаев:

$$S_e = \text{TPR} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN}) \times 100\%$$

Специфичность (specificity) – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно иденти-

фицированы моделью:

$$S_p = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FP}) \times 100 \%,$$

где TP (true positives) – истинно положительные случаи (верно классифицированные пациенты с тяжелым течением); TN (true negatives) – истинно отрицательные случаи (верно классифицированные пациенты без тяжелого течения); FN (false negatives) – ложно отрицательные случаи (пациенты с тяжелым течением, ошибочно классифицированные моделью как легкие); FP (false positives) – ложноположительные случаи (пациенты без тяжелого течения, ошибочно классифицированные как тяжелые).

С целью оценки прогностической эффективности и визуализации качества полученных математических моделей выполняли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Данный метод позволяет оценить баланс между чувствительностью (долей истинно положительных результатов) и специфичностью (точнее, долей ложноположительных результатов: 1 – специфичность) при варьировании порогового значения (cut-off). Для каждой модели рассчитывали ключевые операционные характеристики: площадь под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ), а также показатели диагностической чувствительности и специфичности.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования с помощью методов описательной статистики был проведен анализ структуры коморбидных состояний у пациентов с COVID-19-АПЛ (рис. 1). На втором этапе на основе показателей системы гемостаза (табл. 1) с применением метода логистической регрессии были разработаны модели для оценки вероятности тяжелого течения COVID-19-АПЛ и появления коморбидных состояний.

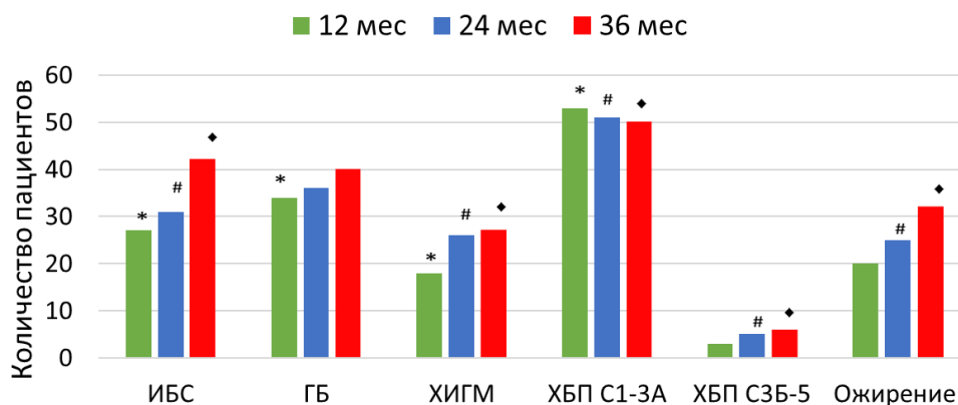


Рис. 1. Коморбидные состояния при COVID-19-ассоциированном поражении легких и сахарном диабете 2-го типа. Примечание: даны статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой 2 (COVID-19-АПЛ без СД 2): * – через 12 мес.; # – через 24 мес.; ♦ – через 36 мес.; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 1

Показатели гемостаза у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатели	Группа 1 (здоровые лица), n = 22	Группа 2 (COVID-19- АПЛ без СД 2), n = 52	Группа 3 (COVID-19- АПЛ и СД 2), n = 56
ПВ, с	17,75 [13,20; 22,30]	9,72 [7,98; 12,45]*	11,12 [9,34; 12,87]* #
ТВ, с	19,80 [14,20; 22,40]	12,10 [9,90; 15,80]*	10,80 [9,04; 13,12]* #
Фибринолиз ХПа- зависимый, мин	9,00 [8,00; 10,00]	21,40 [15,50; 28,00]*	21,50 [15,00; 25,00]*
D-димер, мг/л	0,08 [0,04; 0,11]	1,42 [0,78; 1,67]*	2,78 [1,88; 3,18]* #

Примечание: здесь и далее: ПВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; с – секунды; мин – минуты; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой 1; # – с группой 2.

Для демонстрации роли нарушений гемостаза в усугублении тяжести течения COVID-19-АПЛ у пациентов стационарного профиля на фоне текущей терапии была создана программа для ЭВМ «Прогноз тяжести течения пневмонии при COVID-19 на основании показателей гемостаза и полиморфизма rs1800790 гена *FGB*» (табл. 2, рис. 2) [8]. Программа рассчитывает значение линейного предиктора (логита) для последующей оценки вероятности тяжелого течения заболевания у больного с COVID-19-АПЛ при поступлении в стационар. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$z = -2,04221 + 0,49881 \times \text{ПВ} - 0,51333 \times \text{ТВ} + 0,07174 \times \text{ХПа-ЗФ} + 1,91924 \times \text{D} - 1,50380 \times \text{FGB},$$

где z – линейный предиктор (логит логарифма отношения шансов); ПВ – протромбиновое время (с); ТВ – тромбиновое время (с); ХПа-ЗФ – длительность ХПа-зависимого фибринолиза (мин); D – концентрация D-димера в плазме крови (мг/л); FGB – вариант полиморфизма rs1800790 гена *FGB* (0 – носитель мутантного аллеля, 1 – «дикий» генотип).

Для непосредственного определения индивидуальной расчетной вероятности тяжелого течения заболевания полученное значение логита (z) преобразуется с помощью стандартной логистической функции:

$$P = 1/(1+e^{-z}) \times 100,$$

где P – расчетная (прогнозируемая) вероятность тяжелого течения COVID-19-АПЛ, выраженная в процентах (от 0 до 100%).

Анализ структуры полученного уравнения регрессии показывает, что знак коэффициента при варианте полиморфизма rs1800790 гена *FGB* является отрицательным (–1,50380). С учетом принятого кодирования переменных это свидетельствовало о том, что «дикий» генотип ассоциирован со снижением отношения шансов тяжелого течения заболевания, в то время как наличие мутантного аллеля (генотипы GA или AA) выступает фактором повышенного риска. Из-за ограниченного объема выборки в рамках построения

модели анализировалось именно наличие мутантного аллеля в бинарном формате, дифференцированное исследование трех генотипов отдельно не проводилось.

На основании вводимых параметров система позволяет рассчитывать индивидуальную расчетную вероятность соответствия критериям тяжелого течения COVID-19-АПЛ (P) в диапазоне от 0 до 100%. При значении расчетной вероятности ($P > 50\%$ – математический порог классификации модели) статус пациента, с высокой долей вероятности, классифицируется как тяжелый, что позволяет использовать разработанный алгоритм в качестве дополнительного инструмента объективизации тяжести состояния больных непосредственно при их поступлении в стационар. Построенная прогностическая модель в целом являлась статистически значимой, что подтверждается значением критерия значимости модели ($p < 0,05$).

Поскольку ПВ и ТВ выступают функционально связанными показателями плазменного звена гемостаза, разнонаправленные знаки их коэффициентов в финальном уравнении обусловлены тесной взаимной корреляцией, индуцирующей эффект мультиколлинеарности. В условиях сильной линейной связи между предикторами стандартная ошибка коэффициентов регрессии возрастает, и модель перераспределяет веса для минимизации общей ошибки классификации. Отрицательный знак коэффициента при переменной ТВ в данном контексте не указывает на то, что изолированное удлинение тромбинового времени снижает риск тяжелого течения. В данном случае ТВ выступает в роли переменной-подавителя (супрессора), в присутствии ПВ, вносящего основной вклад в дисперсию зависимой переменной. Включение ТВ позволяет минимизировать избыточную вариабельность («шум»), не связанную напрямую с прогнозируемым исходом, что повышает общую точность классификации.

Операционные характеристики модели были проверены на исследуемой группе и показали чувствительность 70% (95% ДИ: 57,6%–82,5%) и специфичность 75% (95% ДИ: 63,2%–86,8%).

Таблица 2

Характеристика признаков, включенных в математическую модель прогноза тяжести течения COVID-19, осложненного поражением легких

Предикторы (переменные)	Коэффициент регрессии	Уровень значимости
Intercept	–2,042	0,001
ПВ, с	0,499	0,02
ТВ, с	–0,513	0,01
ХПa-зависимый фибринолиз, мин	0,072	0,02
D-димер, мг/л	1,919	0,003
Вариант полиморфизма rs1800790 гена <i>FGB</i>	–1,504	0,001

Примечание: здесь и в таблице 3: Intercept (свободный член, константа) – базовое значение логит-функции (логарифма шансов), при котором все остальные независимые переменные (предикторы) равны нулю.

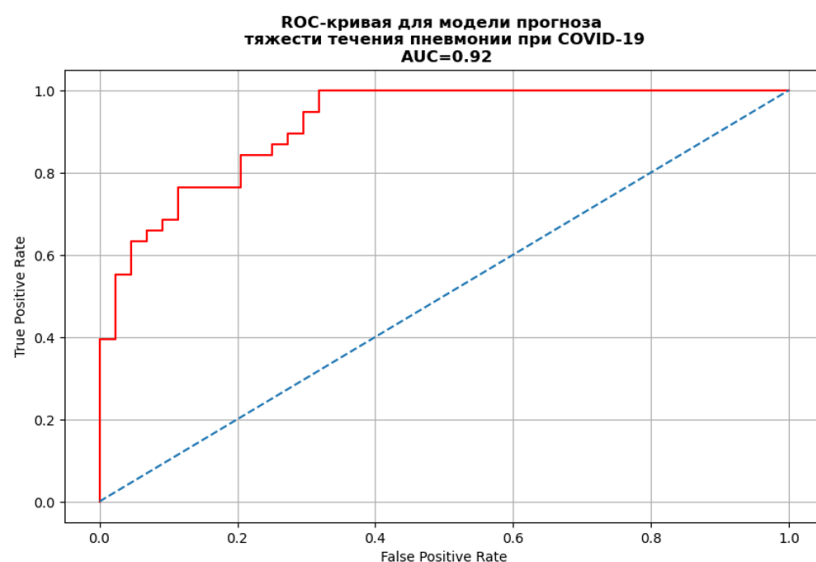


Рис. 2. ROC-кривая математической модели прогнозирования тяжелого течения COVID-19, осложненного поражением легких. Примечание: здесь и для рисунка 3: ось Y (True Positive Rate / Чувствительность) – доля пациентов, верно классифицированных моделью как лица с тяжелым течением, от общего числа истинно тяжелых случаев; ось X (False Positive Rate / 1 – Специфичность) – доля пациентов, ошибочно классифицированных моделью как лица с тяжелым течением, от общего числа случаев нетяжелого течения; AUC (Area Under the Curve) – площадь под ROC-кривой, отражающая общую прогностическую эффективность модели; пунктирная диагональная линия – линия неразличимости (случайное угадывание, AUC = 0,5).

Для оценки роли нарушений системы гемостаза у больных СД 2 в манифестации (впервые выявленном возникновении) отдаленных коморбидных состояний (гипертоническая болезнь, хроническая ишемия головного мозга, гипо- и гипертиреоз, нарушения ритма сердца, стенокардия напряжения не выше II функционального класса, ожирение) после перенесенного COVID-19-АПЛ была создана программа для ЭВМ. С учетом критериев исключения (отсутствие указанных нозологий в анамнезе на момент включения в исследование), в качестве целевого исхода оценивался факт первичной регистрации данных заболеваний в постковидном периоде. Несмотря на нозологическую гетерогенность, все указанные состояния патогенетически связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляцией, что позволяет рассматривать их как единый кластер осложнений, индуцированных коронавирусной инфекцией у пациентов с СД 2. Разработан-

ная программа оценивает индивидуальную расчетную вероятность возникновения патологий данного коморбидного кластера через 36 месяцев после выписки на основании показателя ТВ, полученного в остром периоде заболевания во время госпитализации. Математический алгоритм описывается следующей системой уравнений:

$$P = 1/(1+\exp(-Z)) \times 100\%$$

$$z = -4,467 + (0,383 \times \text{ТВ}),$$

где z – линейный предиктор (логит логарифма отношения шансов); ТВ – тромбиновое время (с); P – расчетная вероятность возникновения коморбидных состояний, выраженная в процентах (от 0 до 100%) (табл. 3, рис. 3).

Вероятность возникновения коморбидных состояний (P) рассчитывается с помощью представленной ранее стандартной логистической функции.

Таблица 3

Характеристика переменных логистической регрессионной модели оценки роли нарушений системы гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в возникновении коморбидных состояний в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19, осложненного поражением легких

Признак	Коэффициент регрессии	Уровень значимости
Intercept	-4,467	0,005
TB, c	0,383	0,013

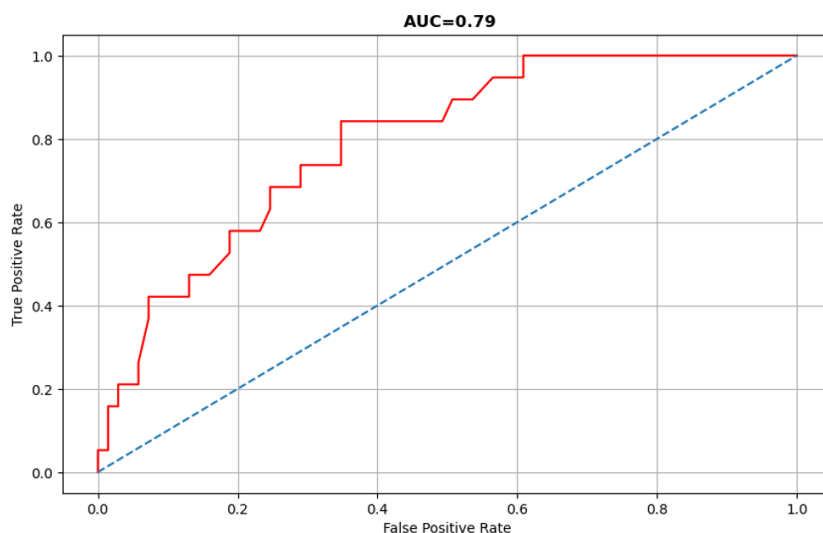


Рис. 3. ROC-кривая математической модели прогнозирования развития отдаленных коморбидных состояний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. Примечание: AUC = 0,79 – площадь под ROC-кривой, свидетельствующая о хорошем качестве прогностической модели.

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,79, что указывает на хорошую прогностическую способность разработанной программы. Операционные характеристики модели на обучающей выборке включают в себя чувствительность 70,0% (95% ДИ: 57,6–82,5%) и специфичность 75,0% (95% ДИ: 63,2–86,8%).

Частота встречаемости коморбидных состояний и осложнений в отдаленном периоде после COVID-19, а также причины и механизмы его тяжелого течения к настоящему времени изучены недостаточно, для углубленного понимания данной проблемы и было проведено представленное исследование. Наши результаты согласуются с данными других работ, систематически характеризующих спектр нозологий, манифестирующих после COVID-19 [10]. В других научных изысканиях, касающихся преимущественно пациентов с тяжелым течением инфекции, также была отмечена более высокая распространенность впервые выявленной сопутствующей патологии [11].

Известно, что SARS-CoV-2 поражает людей всех возрастных групп, однако лица старшего возраста, а также пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями, такими как СД, хроническая респираторная и кардиоваскулярная патология, подвержены более высокому риску тяжелого течения инфекционного процесса [12]. Механизмы повреждающего действия SARS-CoV-2 разнообразны, однако установлено, что для проникновения внутрь клетки-мишени вирус использует рецепторы АПФ-2, которые экспрессируются во многих органах и тканях человека [13]. Высокий

уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови, лимфопения и выраженные нарушения функционального состояния системы гемостаза являются патогномоничными признаками тяжелого течения COVID-19 и играют ключевую роль в формировании отдаленных последствий инфекции, в частности – в развитии новых коморбидных состояний.

Полученные нами данные позволяют предположить следующий патогенетический механизм: COVID-19 может индуцировать повышенный риск тромбогеморрагических событий вследствие эндотелиальной дисфункции, гиперергического воспаления, гипоксии, гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы и аномального фибринолиза. Совокупность данных факторов приводит к усугублению клинического течения острой фазы инфекции и возникновению коморбидных состояний в отдаленном периоде [14–17]. В то же время широкая распространенность СД 2-го типа в популяции, характерные для него метаболические нарушения, а также неблагоприятное влияние хронической гипергликемии на иммунную систему обуславливают высокую частоту встречаемости данной эндокринопатии среди пациентов с COVID-19, которая, по разным данным, достигает 30% [18]. Пациенты с СД 2-го типа предрасположены к тяжелому течению инфекционных процессов вследствие дисфункции иммунокомпетентных клеток. Ранее проведенные исследования показали, что COVID-19 у лиц с СД 2-го типа отличается склонностью к быстрому прогрессированию с повышением вероятности развития критических состояний, тяжелой дыхательной недостаточности и увеличением

риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в 2 раза из-за неспособности иммунной системы эффективно контролировать репликацию вируса в острой фазе, что полностью соотносится с полученными нами данными [19]. Кроме того, риск утяжеления состояния пациентов с диабетом потенцируется сопутствующими молекулярными механизмами. В частности, повышенная экспрессия рецепторов АПФ-2 прямо коррелирует с наличием метаболического синдрома и способствует генерализации инфекции [20]. Другим объяснением может служить факт избыточной экспрессии фурина – мембраносвязанной протеазы 1-го типа, участвующей в прайминге вирусного Spike-белка и проникновении вируса в клетку у лиц с СД 2-го типа [21]. Согласно современному метаанализу, сопутствующий сахарный диабет регистрируется у значительной части госпитализированных пациентов [22], при этом риск их направления в отделение реанимации и интенсивной терапии на 14,2% выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [23]. В отличие от ранее опубликованных работ, предложивших модели прогнозирования сепсиса или ишемической болезни сердца, разработанные нами программы базируются на оригинальном наборе прогностических признаков и адаптированы непосредственно для пациентов с СД 2-го типа, что позволяет существенно повысить точность прогноза у больных с рассматриваемой сочетанной патологией [24, 25].

Таким образом, сочетание СД 2-го типа и COVID-19, помимо рисков тяжелого течения острого инфекционного процесса, ассоциировано с неблагоприятными отдаленными последствиями в виде манифестации и прогрессирования коморбидных состояний.

На основании полученных данных разработаны математические модели для оценки риска тяжелого течения COVID-19-АПЛ, включающие показатели протромбинового и тромбинового времени, длительности ХПз-зависимого фибринолиза, концентрации D-димера, а также полиморфизма rs1800790 гена *FGB*. Созданные на основе данных моделей компьютерные программы могут быть использованы в качестве вспомогательного инструмента для стратификации пациентов по степени риска в рамках дальнейших клинических исследований. В качестве прогностического подхода также предложен алгоритм для оценки вероятности развития коморбидных патологий в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19-АПЛ (с периодом наблюдения до 36 месяцев) у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Представленные модели носят предварительный характер и требуют проведения независимой внешней валидации на более крупных и репрезентативных выборках пациентов, прежде чем их применение сможет быть рекомендовано в широкой клинической практике.

Определение маркеров гемостаза в начальном периоде заболевания в отдельных случаях также может

быть связано с реализованной тяжестью процесса. Кроме того, на функцию системы гемостаза при COVID-19-АПЛ влияют генетические факторы, особенности иммунного ответа и редокс-статуса пациентов, что необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов.

Ограничениями представленного исследования выступают ретроспективный и одноцентровый характер анализа, исследование маркеров гемостаза на фоне проводимой терапии, а также относительно небольшая выборка наблюдений. Данные факторы накладывают ограничения на использование поправок на множественные сравнения, применение сложных генетических моделей наследования, а также на возможности всестороннего учета мультиколлинеарности. Кроме того, из-за недостаточного объема тестовой группы полноценная внешняя валидация полученных программ не проводилась.

Полученные результаты являются предпосылкой для дальнейших исследований патогенеза изменений гемостаза при COVID-19-АПЛ в условиях СД 2-го типа, где особое значение, согласно полученным нами данным, имеет оценка кинетики конечного этапа свертывания крови. Особый интерес представляет изучение роли изменений активности и/или содержания компонентов антиоксидантной защиты, а также эпигенетических факторов в формировании отдаленных коморбидных исходов. Перспективными являются исследования по дальнейшему 5- и 10-летнему проспективному анализу возникновения, особенностей клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей коморбидных состояний у реконвалесцентов COVID-19-АПЛ, в том числе при сочетании с СД 2-го типа, с целью выявления новых предикторов (включая маркеры эндотелиопатии и фибринолиза) и разработки обоснованных с патогенетических позиций методов персонализированной диагностики, терапии и профилактики.

Заключение

У пациентов с COVID-19-АПЛ и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа в остром периоде отмечаются более выраженные нарушения плазменного гемостаза и фибринолиза (включая избыточную продукцию D-димера), чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Выявленные изменения послужили основой для создания оригинальных компьютерных программ, прогнозирующих соответствие критериям тяжелого течения острой фазы инфекции на основе комплекса параметров коагуляции и фибринолиза. Кроме того, установленная изоляция параметра тромбинового времени позволила разработать математический алгоритм оценки риска возникновения коморбидных патологий в отдаленном периоде (до 36 месяцев). Разработанные программы могут использоваться в качестве вспомогательного инструмента для объективизации статуса пациента при поступлении и

стратификации риска долгосрочных исходов у данной категории больных.

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. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. National Library of Medicine. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947>
2. Alizon S., Sofonea M.T. SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: a narrative review // Virulence. 2025. Vol.16, №1. Article number:2480633. <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2480633>
3. Tan F., Li C., Hu J., Liu S., Peng W., Peng H., Hou C., Wu C., Zhou Z., Xiao Y. Diabetes mellitus increases the risk of post-COVID-19 pulmonary fibrosis: a meta-analysis of observational studies // BMC Pulm. Med. 2025. Vol.25, №1. Article number:386. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03880-x>
4. Sinagra E., Shahini E., Crispino F., Macaione I., Guarnotta V., Marasà M., Testai S., Pallio S., Albano D., Facciorusso A., Maida M. COVID-19 and the pancreas: a narrative review // Life (Basel). 2022. Vol.12, №9. Article number:1292. <https://doi.org/10.3390/life12091292>
5. Cercel R.A., Buibaş F.I., Șerbănescu M.S., Mirea A.A., Dumitrescu F., Pirici I., Badea-Voiculescu O., Mogoantă L., Botezat M.M. COVID-19 – multisystem disease // Rom. J. Morphol. Embryol. 2025. Vol.66, №1. P.61–67. <https://doi.org/10.47162/RJME.66.1.05>
6. Castro-Varela A., Martinez-Magallanes D.M., Reyes-Chavez M.F., Gonzalez-Rayas J.M., Paredes-Vazquez J.G., Vazquez-Garza E., Castillo-Perez M., Flores-Sayavedra Y.Z., Martinez A., Ramos Cazares R.E., Guajardo J., Lopez-de la Garza H., Salinas-Casanova J.A., Betancourt H., Molina-Rodriguez A.M., Panneflekk J., Fabiani M.A., Jerjes-Sanchez C. Risk factors, clinical presentation, therapeutic trends, and outcomes in arterial thrombosis complicating unvaccinated COVID-19 patients: a systematic review // Angiology. 2024. Vol.75, №7. P.625–634. <https://doi.org/10.1177/00033197231167055>
7. Jacob G., Aharon A., Brenner B., COVID-19-associated hyper-fibrinolysis: mechanism and implementations. Front. Physiol. 2020. Vol.11. Article number:596057. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.596057>
8. Прогноз тяжести течения пневмонии при COVID-19 на основании показателей гемостаза и полиморфизма rs1800790 гена FGB : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025665788 RU / С.О. Зотов, М.В. Осиков, В.Н. Антонов ; правообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. № 2025662835; заявл. 22.05.2025; опубл. 19.06.2025.
9. Роль сахарного диабета 2 типа в прогнозе возникновения осложнений при COVID-19-ассоциированном диффузном альвеолярном повреждении легких : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024669232 RU / С.О. Зотов, М.В. Осиков, В.Н. Антонов ; правообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. № 2024666653; заявл. 17.07.2024; опубл. 15.08.2024.
10. Yelin D., Wirtheim E., Vetter P., Kalil A.C., Bruchfeld J., Runold M., Guaraldi G., Mussini C., Gudiol C., Pujol M., Bandera A., Scudeller L., Paul M., Kaiser L., Leibovici L. Long-term consequences of COVID-19: research needs // Lancet Infect. Dis. 2020. Vol.20. P.1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)
11. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA. 2020. Vol.324, №6. P.603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
12. Cevik M., Kuppalli K., Kindrachuk J., Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 // BMJ. 2020. Vol.371. Article number: m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>
13. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // Respir. Res. 2020. Vol.21, №1. Article number:163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
14. Görlinger K., Levy J.H. COVID-19-associated coagulopathy // Anesthesiology. 2021. Vol.134, №3. P.366–369. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003688>
15. Flaumenhaft R., Enjyoji K., Schmaier A.A. Vasculopathy in COVID-19 // Blood. 2022. Vol.140, №3. P.222–235. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012250>
16. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19 // Am. J. Pathol. 2021. Vol.191, №1. P.4–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>
17. Fujimura Y., Holland L.Z. COVID-19 microthrombosis: unusually large VWF multimers are a platform for activation of the alternative complement pathway under cytokine storm // Int. J. Hematol. 2022. Vol.115, №4. P.457–469. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03324-w>
18. Lima-Martínez M.M., Carrera Boada C., Madera-Silva M.D., Marín W., Contreras M. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship // Clin. Investig. Arterioscler. 2021. Vol.33, №3. P.151–157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
19. Oliveira P., Louro J., Gil P., Andrade L. COVID-19 and diabetes mellitus: the impact of two pandemics // Acta Méd. Port. 2022. Vol.35, №12. P.925–926. <https://doi.org/10.20344/amp.16758>
20. Rao S., Lau A., So H.C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits // Diabetes Care. 2020.

Vol.43, №7. P.1416–1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>

21. Fernandez C., Rysa J., Almgren P., Nilsson J., Engstrom G., Orho-Melander M., Ruskoaho H., Melander O. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality // *J. Intern. Med.* 2018. Vol.284, №4. P.377–387. <https://doi.org/10.1111/joim.12783>

22. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol.94. P.91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

23. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol.323, №11. P.1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

24. Tang G., Luo Y., Lu F., Li W., Liu X., Nan Y., Ren Y., Liao X., Wu S., Jin H., Zomaya A.Y., Sun Z. Prediction of sepsis in COVID-19 using laboratory indicators // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. Vol.10. Article number:586054. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586054>

25. Moitra M., Alafeef M., Narasimhan A., Kakaria V., Moitra P., Pan D. Diagnosis of COVID-19 with simultaneous accurate prediction of cardiac abnormalities from chest computed tomographic images // *PloS One.* 2023. Vol.18, №12. Article number:e0290494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290494>

REFERENCES

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. National Library of Medicine. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>

2. Alizon S., Sofonea M.T. SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: A narrative review. *Virulence* 2025; 16(1):2480633. <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2480633>

3. Tan F., Li C., Hu J., Liu S., Peng W., Peng H., Hou C., Wu C., Zhou Z., Xiao Y. Diabetes mellitus increases the risk of post-COVID-19 pulmonary fibrosis: a meta-analysis of observational studies. *BMC Pulm. Med.* 2025; 25(1):386. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03880-x>

4. Sinagra E., Shahini E., Crispino F., Macaione I., Guarnotta V., Marasà M., Testai S., Pallio S., Albano D., Facciorusso A., Maida M. COVID-19 and the pancreas: A narrative review. *Life (Basel)* 2022; 12(9):1292. <https://doi.org/10.3390/life12091292>

5. Cercel R.A., Buibaş F.I., Șerbănescu M.S., Mirea A.A., Dumitrescu F., Pirici I., Badea-Voiculescu O., Mogoantă L., Botezat M.M. COVID-19 – multisystem disease. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2025; 66(1):61–67. <https://doi.org/10.47162/RJME.66.1.05>

6. Castro-Varela A., Martinez-Magallanes D.M., Reyes-Chavez M.F., Gonzalez-Rayas J.M., Paredes-Vazquez J.G., Vazquez-Garza E., Castillo-Perez M., Flores-Sayavedra Y.Z., Martinez A., Ramos Cazares R.E., Guajardo J., Lopez-de la Garza H., Salinas-Casanova J.A., Betancourt H., Molina-Rodriguez A.M., Panneflek J., Fabiani M.A., Jerjes-Sanchez C. Risk factors, clinical presentation, therapeutic trends, and outcomes in arterial thrombosis complicating unvaccinated COVID-19 patients: a systematic review. *Angiology* 2024; 75(7):625–634. <https://doi.org/10.1177/00033197231167055>

7. Jacob G., Aharon A., Brenner B. COVID-19-associated hyper-fibrinolysis: mechanism and implementations. *Front. Physiol.* 2020; 11:596057. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.596057>

8. Zotov S.O., Osikov M.V., Antonov V.N. [Prediction of the severity of pneumonia in COVID-19 based on hemostasis parameters and FGB gene rs1800790 polymorphism]. Certificate of state registration of the computer program No. 2025665788 RU, published June 19, 2025 (in Russian).

9. Zotov S.O., Osikov M.V., Antonov V.N. [The role of type 2 diabetes mellitus in predicting the occurrence of complications in COVID-19-associated diffuse alveolar lung injury]. Certificate of state registration of the computer program No. 2024669232 RU, published August 15, 2024 (in Russian).

10. Yelin D., Wirthheim E., Vetter P., Kalil A.C., Bruchfeld J., Runold M., Guaraldi G., Mussini C., Gudiol C., Pujol M., Bandera A., Scudeller L., Paul M., Kaiser L., Leibovici L. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect. Dis.* 2020(20):1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)

11. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

12. Cevik M., Kuppalli K., Kindrachuk J., Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020; 371:m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>

13. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020(21):163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>

14. Görlinger K., Levy J.H. COVID-19-associated coagulopathy. *Anesthesiology* 2021; 134(3):366–369. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003688>

15. Flaumenhaft R., Enjyoji K., Schmaier A.A. Vasculopathy in COVID-19. *Blood* 2022; 140(3):222–235. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012250>

16. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathol.* 2021; 191(1):4–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>

17. Fujimura Y., Holland L. Z., COVID-19 microthrombosis: unusually large VWF multimers are a platform for activation of the alternative complement pathway under cytokine storm. *Int. J. Hematol.* 2022; 115(4):457–469. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03324-w>

18. Lima-Martínez M.M., Carrera Boada C., Madera-Silva M. D., Marín W., Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional

relationship. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2021; 33(3):151–157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>

19. Oliveira P., Louro J., Gil P., Andrade L. COVID-19 and diabetes mellitus: the impact of two pandemics. *Acta Méd. Port.* 2022; 35(12):925–926 (in Portuguese). <https://doi.org/10.20344/amp.16758>

20. Rao S., Lau A., So H.C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care* 2020; 43(7):1416–1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>

21. Fernandez C., Rysa J., Almgren P., Nilsson J., Engstrom G., Orho-Melander M., Ruskoaho H., Melander O. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J. Intern. Med.* 2018; 284(4):377–387. <https://doi.org/10.1111/joim.12783>

22. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., Zhou, Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

23. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

24. Tang G., Luo Y., Lu F., Li W., Liu X., Nan Y., Ren Y., Liao X., Wu S., Jin H., Zomaya A.Y., Sun Z. Prediction of sepsis in COVID-19 using laboratory indicators. *Front Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 10:586054. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586054>

25. Moitra M., Alafeef M., Narasimhan A., Kakaria V., Moitra P., Pan D. Diagnosis of COVID-19 with simultaneous accurate prediction of cardiac abnormalities from chest computed tomographic images. *PloS One* 2023; 18(12):e0290494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290494>

Информация об авторах:

Владимир Николаевич Антонов, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Областного пульмонологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница №3»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Михаил Владимирович Осиков, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, зав. кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель научного отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6487-9083>; e-mail: prof.osikov@yandex.ru

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

Семён Олегович Зотов, ассистент кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. терапевтическим отделением Областного инфекционного центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница №3»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7469-2386>; e-mail: semenz2007@yandex.ru

Author information:

Vladimir N. Antonov, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Regional Pulmonology Center of the State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital No. 3"; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3531-3491>; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Mikhail V. Osikov, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Professor, Professor RAS, Head of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Scientific Department of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6487-9083>; e-mail: prof.osikov@yandex.ru

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

Semyon O. Zotov, MD, Assistant of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of the Therapy Department of the Regional Infectious Diseases Center of the State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital No. 3"; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7469-2386>; e-mail: semenz2007@yandex.ru

Поступила 10.06.2026
Принята к печати 21.08.2026

Received June 10, 2026
Accepted August 21, 2026

УДК 616.24-002.5:616.24-002.2-097.3:612.112.94

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-126-138

γδ-Т-КЛЕТКИ И ОБЩИЙ Т-КЛЕТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И ИХ СОЧЕТАНИИ

Д.Н.Оськин, С.Н.Котляров, Е.Н.Федяева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

РЕЗЮМЕ. Введение. Сочетание хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и туберкулёза лёгких (ТБ) является клинически значимой коморбидностью. Роль αβ- и γδ-Т-клеточного иммунитета при их изолированном и сочетанном течении изучена недостаточно. **Цель.** Установить особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови при изолированной ХОБЛ, изолированном ТБ, их сочетании и у условно здоровых лиц; выявить взаимосвязи Т-клеточного профиля с показателями вентиляционной функции лёгких и системного воспаления. **Материалы и методы.** Методом проточной цитометрии у 55 мужчин (ТБ – 17, ХОБЛ – 16, ТБ + ХОБЛ – 8, контрольная группа – 14) определяли относительные доли CD3⁺, αβ- (CD3⁺TCRγδ⁻) и γδ- (CD3⁺TCRγδ⁺) Т-лимфоцитов; абсолютные количества (×10⁹/л) рассчитывали двухплатформенным методом из данных общего (клинического) анализа крови. Использовали критерий Краскела-Уоллиса с post-hoc тестом Данна и поправкой Холма, размер коэффициента Клиффа δ, корреляции Спирмена с поправкой Бенджамини-Хохберга, а также анализ чувствительности с исключением двух наблюдений с экстремально низким относительным содержанием CD3⁺ в группе ТБ + ХОБЛ. **Результаты.** Относительное содержание CD3⁺-Т-лимфоцитов значимо различалось между группами (H = 24,1; p < 0,001): максимум при изолированном ТБ (19,4%), минимум при ТБ + ХОБЛ (11,8%; коэффициент Клиффа δ = 1,00 при сравнении с ТБ). Абсолютное содержание CD3⁺-Т-лимфоцитов подтвердило различия: 1,71 × 10⁹/л при ТБ против 1,00 при ТБ + ХОБЛ и 0,95 при ХОБЛ (p = 0,002). Доля γδ-Т-лимфоцитов в пуле CD3⁺ снижалась у пациентов с бронхолёгочной патологией (2,1–3,2%) по сравнению с контролем (6,9%); значимость сохранялась для ТБ (p < 0,01) и ХОБЛ (p < 0,001). CD3⁺-Т-клетки положительно коррелировали с отношением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (FEV₁/FVC) (ρ = 0,60) и FEV₁ (ρ = 0,48), отрицательно – со стажем курения (ρ = –0,54), нейтрофильно-лимфоцитарным отношением (NLR) и IL-1β (оба ρ = –0,47); все различия сохранялись при анализе чувствительности. **Заключение.** Изолированный ТБ ассоциировался с повышенным содержанием CD3⁺/αβ-Т-клеток; ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ – с его снижением и избирательным дефицитом γδ-Т-клеток. Сдвиги Т-клеточного профиля сопряжены с выраженностью бронхообструкции, стажем курения и системным воспалением. Это позволяет рассматривать Т-клеточный профиль как потенциальный иммунологический маркер бронхообструктивного фенотипа при ТБ, однако подтверждение причинно-следственных связей требует проспективных исследований.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких; туберкулёз лёгких; коморбидность; Т-лимфоциты; γδ-Т-клетки; αβ-Т-клетки; проточная цитометрия; иммунный профиль.

γδ T-CELLS AND THE PERIPHERAL BLOOD T-CELL PROFILE IN PULMONARY TUBERCULOSIS, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, AND THEIR COMORBIDITY

Контактная информация

Дмитрий Николаевич Оськин, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Dmitry N. Oskin, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, 390026, Russian Federation. E-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Для цитирования:

Оськин Д.Н., Котляров С.Н., Федяева Е.Н. γδ-Т-клетки и общий Т-клеточный профиль периферической крови при туберкулёзе лёгких, хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетании // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып. 101. С. 126–138. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-126-138

For citation:

Oskin D.N., Kotlyarov S.N., Fedyaeva E.N. γδ T-cells and the peripheral blood T-cell profile in pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, and their comorbidity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):126–138 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-126-138

D.N.Oskin, S.N.Kotlyarov, E.N.Fedyaeva

Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, 390026, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The combination of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary tuberculosis (TB) is a clinically significant comorbidity. The role of $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ -T-cell immunity in their isolated and combined course remains insufficiently studied. **Aim.** To establish features of the subpopulation composition of peripheral blood T-lymphocytes in isolated COPD, isolated TB, their combination, and in conditionally healthy individuals, as well as to identify associations between the T-cell profile and indicators of pulmonary ventilation function and systemic inflammation. **Materials and methods.** Using flow cytometry in 55 men (TB – 17, COPD – 16, TB + COPD – 8, control group – 14), the relative proportions of $CD3^+$, $\alpha\beta$ - ($CD3^+TCR\gamma\delta^-$), and $\gamma\delta$ - ($CD3^+TCR\gamma\delta^+$) T-lymphocytes were determined; absolute counts ($\times 10^9/L$) were calculated using a two-platform method based on complete blood count data. The Kruskal–Wallis test with Dunn's post-hoc test and Holm correction, Cliff's δ effect size, Spearman correlations with Benjamini–Hochberg correction, and sensitivity analysis with exclusion of two observations with extremely low relative $CD3^+$ content in the TB + COPD group were used. **Results.** The relative counts of $CD3^+$ T-lymphocytes differed significantly between groups ($H = 24.1$; $p < 0.001$): maximum in isolated TB (19.4%), minimum in TB + COPD (11.8%; Cliff's $\delta = 1.00$ when compared with TB). The absolute counts of $CD3^+$ T-lymphocytes confirmed these differences: $1.71 \times 10^9/L$ in TB versus 1.00 in TB + COPD and 0.95 in COPD ($p = 0.002$). The proportion of $\gamma\delta$ T-lymphocytes within the $CD3^+$ pool decreased in patients with bronchopulmonary pathology (2.1–3.2%) compared to controls (6.9%); significance was maintained for TB ($p < 0.01$) and COPD ($p < 0.001$). $CD3^+$ T-cells positively correlated with the forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity ratio (FEV_1/FVC) ($p = 0.60$) and FEV_1 ($p = 0.48$), and negatively with smoking history ($p = -0.54$), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and IL-1 β (both $p = -0.47$); all differences persisted in the sensitivity analysis. **Conclusion.** Isolated TB was associated with elevated $CD3^+/\alpha\beta$ -T-cell counts, whereas COPD and TB + COPD were associated with their reduction and a selective deficit of $\gamma\delta$ -T-cells. Shifts in the T-cell profile are linked to the severity of bronchial obstruction, smoking history, and systemic inflammation. This allows consideration of the T-cell profile as a potential immunological marker of the broncho-obstructive phenotype in TB; however, confirmation of causal relationships requires prospective studies.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, comorbidity, T-lymphocytes, $\gamma\delta$ T-cells, $\alpha\beta$ T-cells, flow cytometry, immune profile.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и туберкулёз лёгких (ТБ) относятся к числу наиболее значимых причин заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения на ХОБЛ приходится свыше 3 млн смертей ежегодно, а число впервые выявленных случаев активного ТБ превышает 10 млн в год. В странах с высокой эпидемической нагрузкой по ТБ распространённость сочетания ХОБЛ + ТБ продолжает увеличиваться [1–3]. Данная коморбидность характеризуется более тяжёлым клиническим течением, более частыми обострениями, замедленным закрытием полостей деструкции легочной ткани и увеличенным риском неблагоприятного исхода [4–8].

Иммунологические основы взаимного отягощения ХОБЛ и ТБ обсуждаются с различных позиций. С одной стороны, длительное курение и хроническое воспаление слизистой дыхательных путей при ХОБЛ нарушают барьерные и эффекторные механизмы лёгочного иммунитета, что может способствовать реактивации латентной туберкулёзной инфекции [9–12]. С другой стороны, активный туберкулёзный процесс сопровождается интенсивной Т-клеточной реакцией, в первую очередь за счёт антиген-специфических $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов – преимущественно $CD4^+$ Т-хелперов 1-го типа (Th1) и цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток, проду-

цирующих интерферон (IFN) γ и активирующих альвеолярные макрофаги для подавления внутриклеточного размножения *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [13–15]. Особый интерес представляет популяция $\gamma\delta$ -Т-клеток, в норме составляющая 1–10% от пула $CD3^+$ периферической крови и обладающая выраженной способностью к быстрому распознаванию микобактериальных фосфоантигенов и осуществлению ранней эффекторной защиты на слизистых оболочках [16, 17].

Опубликованные данные о состоянии Т-клеточного звена при коморбидности ХОБЛ и ТБ остаются разрозненными. В ряде работ продемонстрировано снижение количества $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в крови при стабильной ХОБЛ, ассоциированное со степенью обструкции и интенсивностью курения [18, 19]. При туберкулёзе описана как экспансия V γ 9V δ 2-субпопуляции – основной популяции $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов крови у человека, распознающей микобактериальные фосфоантигены (преимущественно HMBPP) МНС-независимым способом и запускающей раннюю IFN- γ -зависимую защиту от МБТ, так и обратная тенденция – снижение её количества при тяжёлых деструктивных формах [20]. Данные прямого сопоставления относительного и абсолютного вклада $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -субпопуляций при изолированной ХОБЛ, изолированном ТБ и при их сочетании в рамках одной клинической когорты в настоящее время крайне

ограничены.

Новизна настоящего исследования состоит в одновременном сравнении $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-клеточного профиля у пациентов с изолированным ТБ, изолированной ХОБЛ и их сочетанием с учётом спирометрических показателей и маркеров системного воспаления, а также в расчёте абсолютных чисел Т-клеточных субпопуляций. В отличие от работ, посвящённых изолированному ТБ или ХОБЛ, данное исследование фокусируется именно на коморбидном фенотипе ТБ + ХОБЛ.

Цель исследования – установить особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХОБЛ, ТБ, их сочетанием и у условно здоровых лиц; выявить взаимосвязи Т-клеточного профиля с показателями вентиляционной функции лёгких и системного цитокинового ответа.

Материалы и методы исследования

Было выполнено одноцентровое наблюдательное поперечное исследование, которое проводилось в 2025–2026 гг. на базе пульмонологического и фтизиатрического отделений клинических баз ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – ГБУ РО «Областная клиническая больница» и ГБУ РО «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер» (г. Рязань). В исследование были включены 55 мужчин 47–92 лет: 1) группа «ТБ» – 17 пациентов с ТБ (A15) без клинико-функциональных признаков ХОБЛ; 2) группа «ХОБЛ» – 16 пациентов со стабильной ХОБЛ (J44), без указаний на текущий или перенесённый ТБ; 3) группа «ТБ + ХОБЛ» – 8 пациентов с активным ТБ и сопутствующей ХОБЛ; 4) контрольная группа (условно здоровых лиц) – 14 человек. Диагноз ТБ устанавливали согласно действующим клиническим рекомендациям Российского общества фтизиатров «Туберкулёз у взрослых» (2024) на основании клинико-рентгенологических данных, результатов микробиологического (микроскопия и посев мокроты, молекулярно-генетические методы) и/или гистологического исследования. У пациентов с ТБ дополнительно регистрировали бактериовыделение (наличие МБТ: МБТ+ / МБТ–), наличие полостей деструкции легочной ткани (CV+ / CV–) и статус множественной или широкой лекарственной устойчивости возбудителя (МЛУ/ШЛУ). Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с актуальной редакцией стратегии GOLD 2025 [2] и Федеральными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по диагностике и лечению ХОБЛ [1] на основании постбронходилатационного снижения отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (FEV_1/FVC) $< 0,7$ в сочетании с клинико-анамнестическими критериями. Верификация диагноза ХОБЛ в группе ТБ + ХОБЛ проводилась пульмонологом. В контрольную группу включали условно здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с пациентами основных групп. Критериями

включения в контрольную группу служили: отсутствие респираторных жалоб и признаков активного инфекционного процесса по данным клинического осмотра в течение не менее 6 месяцев до включения; отсутствие в анамнезе диагноза ХОБЛ, бронхиальной астмы, активного или перенесённого туберкулёза, других хронических заболеваний органов дыхания; нормальные показатели температуры тела; отрицательные результаты скрининга на туберкулёз (флюорография органов грудной клетки в пределах 12 месяцев). Критериями исключения служили: онкологические заболевания в активной фазе, ВИЧ-инфекция, приём системных глюкокортикоидов или цитостатиков, обострение ХОБЛ или кровохарканье на момент забора крови, возраст < 18 лет.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2024 г. и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (выписка из протокола № 4 от 06.12.2024). Все участники подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Функциональное исследование лёгких (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC) выполняли по стандартам ATS/ERS. Выраженность клинических проявлений ХОБЛ и степень тяжести одышки оценивали по шкалам CAT (COPD Assessment Test) и mMRC (Modified Medical Research Council) соответственно.

Образцы периферической венозной крови для проточно-цитометрического исследования получали утром натощак в пробирки с K3-EDTA. Окрашивание клеток проводили с использованием коммерческого коктейля моноклональных антител (Cat. No. IM2662, Immunotech SAS/Beckman Coulter, Марсель, Франция) к CD45 (общий лейкоцитарный антиген; конъюгат с PC5), CD3 (общий маркер Т-лимфоцитов; конъюгат с APC) и TCR $\gamma\delta$ ($\gamma\delta$ -Т-клеточный рецептор; конъюгат с фикоэритрином, PE). Лизис эритроцитов выполняли с использованием реагента BD FACS Lysing Solution (BD Biosciences, США) по безотмывочной технологии. Анализ образцов проводили в течение 2 часов после окрашивания на проточном цитометре FC 500 (Beckman Coulter, США). Регион (гейт) лимфоцитов выделяли на основании параметров бокового светорассеяния и высокой интенсивности экспрессии CD45 (SSC/CD45 bright). В пределах CD3⁺-гейта выделяли $\gamma\delta$ -Т-клетки (CD3⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺) и $\alpha\beta$ -Т-клетки (CD3⁺TCR $\gamma\delta$ [–]). Для каждого образца рассчитывали относительные доли субпопуляций (% от всех клеток, % от лимфоцитов и % от пула CD3⁺ Т-клеток). Минимальное число анализируемых событий составляло 50 000 на пробу. Абсолютное количество лимфоцитов ($\times 10^9/л$) определяли по результатам общего анализа крови с дифференциальной лейкоцитарной формулой.

Расчет абсолютного количества $CD3^{+}$ -, $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов выполняли общепринятым двухплатформенным методом [21] по формулам:

$$CD3^{+}_{\text{абс}} = \text{лимфоциты}_{\text{абс}} \times (CD3^{+} \% \text{ от лимфоцитов}) / 100$$

$$\alpha\beta_{\text{абс}} = CD3^{+}_{\text{абс}} \times (\alpha\beta \% \text{ от } CD3^{+}) / 100$$

$$\gamma\delta_{\text{абс}} = CD3^{+}_{\text{абс}} \times (\gamma\delta \% \text{ от } CD3^{+}) / 100$$

В контрольной группе абсолютные значения не рассчитывались (общий анализ крови не выполняли).

У пациентов с бронхолегочной патологией оценивали показатели общего анализа крови с расчётом нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR). Концентрации цитокинов – интерлейкина (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и фактора некроза опухоли (TNF) α в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» / АО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирская область, р. п. Кольцово). Оптическую плотность регистрировали на микропланшетном фотометре УНИПЛАН (ООО/НПФ «Пикон», Россия) при длине волны 450 нм с использованием референсного фильтра 620–630 нм, с последующим расчётом концентраций по калибровочной кривой. Цитокиновый профиль рассматривался как дополнительная характеристика системного воспаления, а не как самостоятельная конечная точка исследования.

Статистическую обработку данных проводили в среде Python 3.12 (библиотеки pandas, scipy, numpy, matplotlib). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [Q1; Q3]). Категориальные – в виде n (%). Распределения большинства количественных признаков отклонялись от нормального (тест Шапиро-Уилка), поэтому использовали непараметрические методы. Сравнение четырёх групп выполняли с помощью критерия Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями тестом Данна и поправкой Холма на множественность. Размер эффекта попарных сравнений оценивали коэффициентом Клиффа δ ($|\delta| < 0,15$ – незначительный; 0,15–0,33 – малый; 0,33–0,47 – умеренный; $> 0,47$ – большой). Парные корреляционные связи внутри групп пациентов с бронхолегочной патологией оценивали коэффициентом Спирмена с поправкой Бенджамини-Хохберга. Дополнительно проводили анализ чувствительности – повторение основных межгрупповых сравнений после исключения двух наблюдений с экстремально низким относительным содержанием $CD3^{+}$ в группе ТБ + ХОБЛ. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторные характеристики трёх клинических групп представлены в таблице 1. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу. У

пациентов с ХОБЛ отмечалась более высокая масса тела (индекс массы тела (ИМТ) 24,7 [23,6; 26,5] кг/м²) по сравнению с группами ТБ (20,2 [18,5; 20,2]) и ТБ + ХОБЛ (18,9 [18,8; 23,8]); $p < 0,001$. Наибольший стаж курения был зарегистрирован в группе ТБ + ХОБЛ (36 [28; 45] пачек-лет; $p = 0,001$). FEV₁ и индекс FEV₁/FVC были ниже у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ТБ + ХОБЛ; FVC, выраженная в % от должного, у пациентов с ТБ + ХОБЛ оказалась самой низкой за счёт сочетания обструктивного и рестриктивного компонентов. Выраженность одышки по модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета (mMRC, Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) в группах ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ была сопоставимой (медиана – 3 балла). МЛУ/ШЛУ была зарегистрирована у 2 из 17 пациентов с изолированным туберкулёзом (12%) и у 3 из 7 пациентов с сочетанной патологией ТБ + ХОБЛ (43%). Сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8 имели наибольшие медианы в группе ТБ + ХОБЛ, тогда как уровень противовоспалительного IL-10 был максимален в группе ТБ и минимален в группе ХОБЛ (14,8 vs 6,5 пг/мл; $p < 0,001$).

Межгрупповое сравнение по относительному содержанию $CD3^{+}$ -Т-лимфоцитов в общем числе клеток выявило статистически значимые различия (критерий Краскела-Уоллиса: $H = 24,1$; $p = 2,4 \cdot 10^{-5}$). Наибольшая медиана была зарегистрирована у пациентов с ТБ – 19,4% [18,3; 21,5], в контрольной группе она составила 14,8% [14,3; 16,7], в группе сочетанной патологии ТБ + ХОБЛ – 11,8% [8,9; 13,0], в группе изолированной ХОБЛ – 12,0% [7,3; 17,2]. Доля $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов в общем числе клеток следовала тому же межгрупповому профилю с максимумом при ТБ (18,5%) и минимумом при сочетании ТБ + ХОБЛ (11,2%) ($H = 24,7$; $p = 1,8 \cdot 10^{-5}$), что закономерно, поскольку $\alpha\beta$ -субпопуляция составляет основу общей фракции $CD3^{+}$ -клеток.

Внутри пула $CD3^{+}$ -Т-лимфоцитов наблюдалось перераспределение в пользу $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов за счёт сокращения $\gamma\delta$ -компонента. Доля $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в составе $CD3^{+}$ была максимальной в контрольной группе (6,88% [6,34; 7,31]) и снижалась у пациентов с бронхолегочной патологией: при ТБ – до 2,76%, при сочетании ТБ + ХОБЛ – до 3,21%, при изолированной ХОБЛ – до 2,05% ($H = 22,1$; $p = 6,1 \cdot 10^{-5}$). Реципрокно, поскольку сумма $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -долей среди общего числа $CD3^{+}$ была равна 100%, возрастало содержание $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов в данной субпопуляции: с 93,1% в контрольной группе до 95,3–97,6% у пациентов с ТБ, ХОБЛ и их сочетанием ($p < 0,001$).

Индивидуальные распределения значений Т-клеточных показателей по группам и уровни статистической значимости попарных сравнений представлены на рисунке 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с туберкулёзом лёгких, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанной патологией

Параметр	ТБ	ТБ+ХОБЛ	ХОБЛ	p
Возраст, годы	66,0 [61,0; 69,0]	61,0 [54,5; 69,5]	64,0 [57,5; 74,0]	0,885
Мужской пол, n (%)	17 (100%)	7 (100%)	15 (100%)	-
ИМТ, кг/м ²	20,2 [18,5; 20,2]	18,9 [18,8; 23,8]	24,7 [23,6; 26,5]	$9,3 \cdot 10^{-5}$
Стаж курения, пачек-лет	15,0 [5,0; 27,0]	36,0 [28,0; 45,0]	21,0 [19,0; 29,0]	0,0013
FEV ₁ , % должного	76,0 [76,0; 86,3]	38,1 [31,7; 62,0]	62,5 [30,5; 70,6]	0,0019
FVC, % должного	97,1 [90,5; 98,9]	73,5 [59,1; 109,5]	102,6 [69,0; 108,3]	0,625
FEV ₁ /FVC	0,80 [0,77; 0,82]	0,57 [0,52; 0,60]	0,56 [0,46; 0,63]	$6,5 \cdot 10^{-7}$
Стадия GOLD	-	3 [2; 3]	2 [2; 3,5]	0,769
CAT, баллы	-	23 [13,5; 27,0]	15 [11,5; 25,5]	0,571
Одышка по mMRC, баллы	-	3 [2,5; 4]	3 [1; 4]	0,709
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,5 [7,3; 10,5]	9,6 [8,6; 10,0]	9,0 [7,3; 9,3]	0,404
NLR	2,0 [1,6; 2,3]	2,8 [2,5; 3,7]	2,2 [1,7; 3,2]	0,078
IL-1 β , пг/мл	9,4 [5,0; 9,4]	21,0 [15,5; 24,1]	13,8 [8,3; 16,1]	0,0041
IL-6, пг/мл	25,3 [17,2; 25,3]	36,5 [31,2; 37,8]	23,5 [14,5; 29,8]	0,038
IL-8, пг/мл	36,5 [36,1; 40,5]	58,1 [54,1; 63,9]	38,0 [29,4; 43,8]	0,0071
IL-10, пг/мл	14,8 [9,8; 20,0]	13,5 [11,2; 15,7]	6,5 [5,8; 8,3]	$9,0 \cdot 10^{-6}$
TNF- α , пг/мл	14,9 [11,6; 14,9]	15,3 [14,4; 19,1]	16,5 [12,2; 17,8]	0,576
Бактериовыделение (МБТ+), n (%)	3 (18%)	0 (0%)	-	-
Полости распада лёгочной ткани (CV+), n (%)	9 (53%)	3 (43%)	-	-
МЛУ/ШЛУ МБТ, n (%)	2 (12%)	3 (43%)	-	-

Примечание: Значения количественных показателей представлены как медиана [Q1; Q3], категориальных – как n (%). p – критерий Краскела-Уоллиса для сравнения трёх групп пациентов. Прочерк (–) – данные не были получены или показатель неприменим. ИМТ – индекс массы тела; FEV₁ – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду; FVC – форсированная жизненная ёмкость лёгких; CAT – COPD Assessment Test; mMRC – шкала одышки Modified Medical Research Council; NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; МБТ – *Mycobacterium tuberculosis*; CV – полость деструкции лёгочной ткани (cavity); МЛУ/ШЛУ – множественная/широкая лекарственная устойчивость возбудителя.

Сходные межгрупповые различия наблюдались и при оценке абсолютного содержания Т-клеточных субпопуляций (табл. 2), которые подтвердили межгрупповые различия, полученные для относительных долей. Абсолютное количество CD3⁺-Т-лимфоцитов в группе ТБ составило $1,71 \times 10^9/\text{л}$ против $1,00 \times 10^9/\text{л}$ – в группе ТБ + ХОБЛ и $0,95 \times 10^9/\text{л}$ – в группе ХОБЛ ($p = 0,002$). Абсолютные количества $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов показали аналогичную картину ($p = 0,001$). Абсолютное число $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов было ниже всего в группе пациентов

с ХОБЛ ($0,01 \times 10^9/\text{л}$), различия между группами ТБ и ХОБЛ статистически значимы ($p = 0,022$). При этом общее абсолютное количество лимфоцитов в группах статистически значимо не различалось ($p = 0,10$), что свидетельствует об избирательном (затрагивающем именно Т-клеточную субпопуляцию) снижении её абсолютного содержания при сохранной общей численности лимфоцитов периферической крови, а не об общей лимфопении.

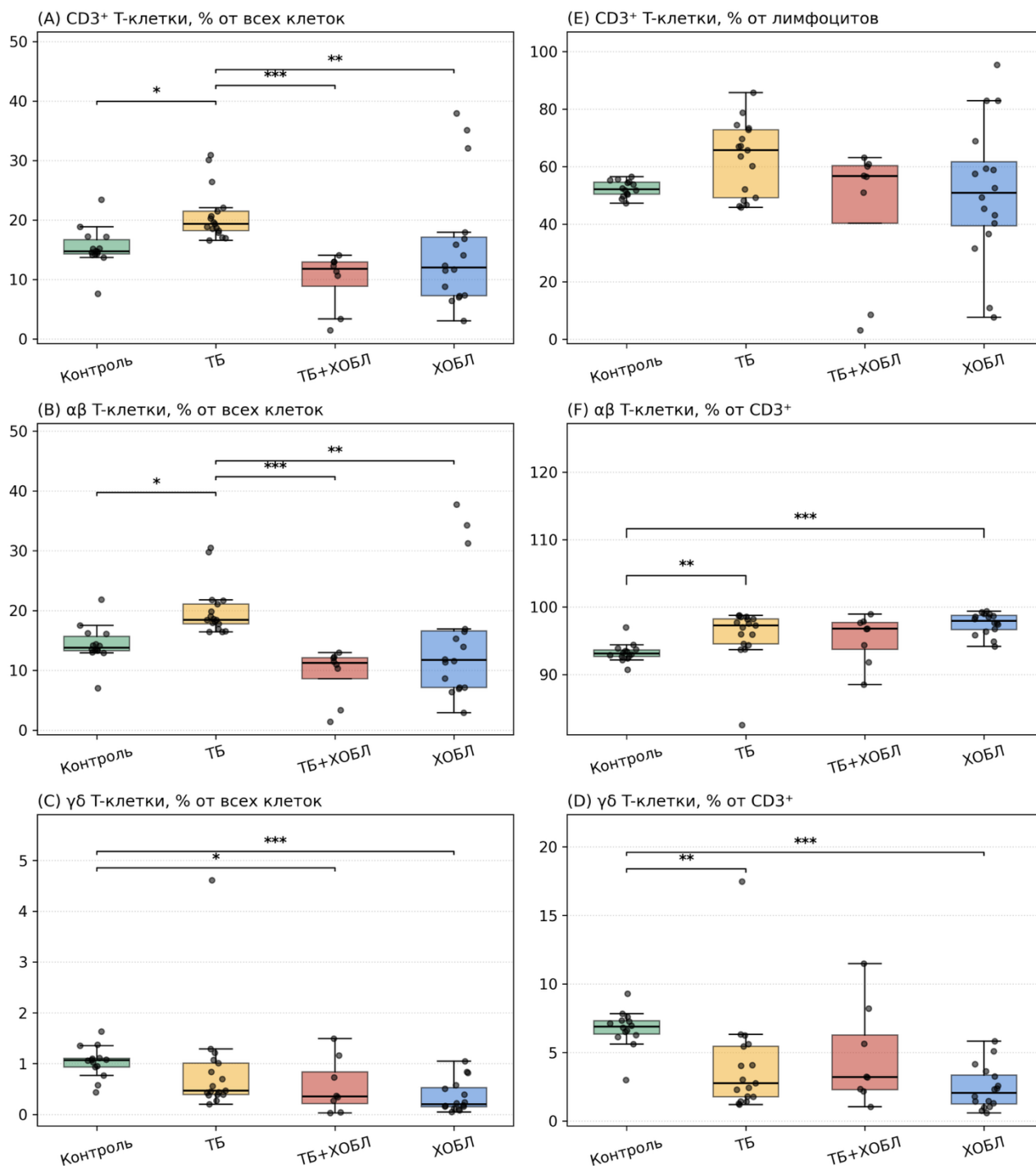


Рис. 1. Т-клеточные субпопуляции в исследуемых группах. Относительное содержание CD3⁺-, αβ- и γδ-Т-лимфоцитов в периферической крови у обследованных групп пациентов и условно здоровых лиц (контрольная группа: n = 14; ТБ: n = 17; ТБ + ХОБЛ: n = 8; ХОБЛ: n = 16) по данным проточной цитометрии: А – CD3⁺-Т-клетки, % от всех клеток; В – αβ-Т-клетки (CD3⁺TCRγδ⁺), % от всех клеток; С – γδ-Т-клетки (CD3⁺TCRγδ⁺), % от всех клеток; D – γδ-Т-клетки, % от фракции CD3⁺-клеток; Е – CD3⁺-Т-клетки, % от лимфоцитов; F – αβ-Т-клетки, % от фракции CD3⁺-клеток. Точки – индивидуальные значения, прямоугольники – межквартильный диапазон [Q1; Q3], горизонтальная линия внутри них – медиана, «усы» – размах в пределах 1,5 межквартильного интервала. Уровень значимости попарных сравнений тестом Данна с поправкой Холма на множественность: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Таблица 2

Абсолютное содержание Т-клеточных субпопуляций в периферической крови у пациентов с туберкулёзом лёгких, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанной патологией, Me [Q1; Q3]

Показатель	ТБ	ТБ+ХОБЛ	ХОБЛ	p
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,59 [2,49; 3,66]	2,34 [1,94; 2,71]	2,28 [1,73; 2,93]	0,097
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,71 [1,48; 1,91]	1,00 [0,51; 1,26]	0,95 [0,71; 1,31]	0,002
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,68 [1,43; 1,80]	0,96 [0,50; 1,21]	0,90 [0,71; 1,28]	0,001
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,04 [0,03; 0,07]	0,03 [0,01; 0,05]	0,01 [0,01; 0,04]	0,025

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса для сравнения трёх групп пациентов. Абсолютное содержание субпопуляций рассчитано двухплатформенным методом из абсолютного количества лимфоцитов общего (клинического) анализа крови и относительных долей по данным проточной цитометрии.

Для всех показателей с выявленными значимыми межгрупповыми различиями (по критерию Краскела-Уоллиса) проводили попарный постнормировочный анализ с использованием критерия Данна и поправки Холма (табл. 3). Величина эффекта (коэффициент Клиффа δ) для всех статистически значимых пар соответствовала категории «большая» ($\delta > 0,47$). Наиболее выраженные различия фиксировались при сопоставлении пациентов с изолированным туберкулёзом и соче-

танной патологией ТБ + ХОБЛ по относительному содержанию как CD3⁺, так и $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. В обоих случаях коэффициент Клиффа δ составил +1,00, что свидетельствует о полном разделении выборок: все индивидуальные значения в группе ТБ строго превышали показатели в группе ТБ + ХОБЛ. Полные матрицы попарных сравнений находятся в распоряжении авторов и могут быть предоставлены по запросу.

Таблица 3

Попарные сравнения показателей Т-клеточного профиля периферической крови между группами пациентов с туберкулёзом лёгких, хронической обструктивной болезнью лёгких, сочетанной патологией и условно здоровых лиц

Показатель	Сопоставляемые группы	Разность медиан, Δ	Размер коэффициента Клиффа, δ	Уровень значимости, p*
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, % от всех клеток	ТБ – ТБ+ХОБЛ	+7,54%	+1,00 (большой)	$4,8 \cdot 10^{-5}$
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, % от всех клеток	ТБ – ХОБЛ	+7,36%	+0,59 (большой)	0,0015
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, % от всех клеток	Контроль – ТБ	–4,63%	–0,77 (большой)	0,040
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	ТБ – ТБ+ХОБЛ	+7,24%	+1,00 (большой)	$3,2 \cdot 10^{-5}$
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	ТБ – ХОБЛ	+6,75%	+0,58 (большой)	0,0019
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	Контроль – ТБ	–4,65%	–0,84 (большой)	0,017
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	Контроль – ХОБЛ	+0,86%	+0,87 (большой)	$1,2 \cdot 10^{-4}$
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	Контроль – ТБ+ХОБЛ	+0,71%	+0,54 (большой)	0,044
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от CD3	Контроль – ХОБЛ	+4,83%	+0,95 (большой)	$3,0 \cdot 10^{-5}$
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от CD3	Контроль – ТБ	+4,12%	+0,77 (большой)	0,0037
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ТБ+ХОБЛ	+0,72	+0,85 (большой)	0,0092
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ХОБЛ	+0,76	+0,58 (большой)	0,0092
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ТБ+ХОБЛ	+0,71	+0,87 (большой)	0,0074
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ХОБЛ	+0,78	+0,58 (большой)	0,0074
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ХОБЛ	+0,03	+0,57 (большой)	0,022

Примечание: Разность медиан (Δ) рассчитана как разница медианных значений показателя между первой и второй группой пары. Размер эффекта оценён с помощью коэффициента Клиффа (δ) и интерпретируется следующим образом: $|\delta| < 0,15$ – незначительный; 0,15–0,33 – малый; 0,33–0,47 – умеренный; $> 0,47$ – большой эффект. * – уровень статистической значимости (p) приведён с поправкой Холма на множественность попарных сравнений, выполненных по тесту Данна.

Для оценки устойчивости выявленных межгрупповых различий был проведён анализ чувствительности с повторным сравнением групп после исключения двух наблюдений группы «ТБ + ХОБЛ» с экстремально низким относительным содержанием $CD3^+$ в группе ТБ + ХОБЛ. После их исключения (объём группы уменьшился с 8 до 6) межгрупповые различия по всем семи изучавшимся Т-клеточным показателям сохранили статистическую значимость (табл. 4). Полученные результаты позволяли считать наблюдаемые межгрупповые различия не следствием отдельных выбросов, а устойчивой характеристикой обследованной группы пациентов. Клиническая характеристика двух исключённых наблюдений не выявила общего фенотипа, который мог бы объяснить аномально низкое относительное содержание $CD3^+$ -Т-клеток. У одного пациента наблюдалось тяжёлое течение ХОБЛ с признаками кахексии (68 лет, GOLD 3, mMRC 4 балла, CAT 23 балла, FEV_1 32,3% от должного, ИМТ 18,3 кг/м², стаж курения 52

пачко-года), у второго – стабильное течение ХОБЛ при сохранной функции внешнего дыхания (61 год, GOLD 1, mMRC 1 балл, CAT 8 баллов, FEV_1 84,8% от должного, ИМТ 21,7 кг/м², стаж курения 38 пачко-лет). Ни один из них не имел лекарственной устойчивости МБТ или активного бактериовыделения. У остальных шести пациентов группы «ТБ + ХОБЛ» клинический профиль варьировал от тяжёлой ХОБЛ с выраженной обструкцией (FEV_1 19,3% от должного, mMRC 4 балла) до состояний с относительно сохранной вентиляцией (FEV_1 60–64% от должного); среди них наблюдались как чувствительные, так и МЛУ-формы туберкулёза. Таким образом, низкое относительное содержание $CD3^+$ у двух исключённых наблюдений не объяснялось систематическим клиническим фактором (возраст, стадия ХОБЛ, бактериовыделение, лекарственная устойчивость, ИМТ) и, по-видимому, отражает индивидуальную характеристику Т-клеточного звена данных пациентов с коморбидной патологией.

Таблица 4

Показатели статистической значимости межгрупповых различий Т-клеточного профиля при исключении двух наблюдений с экстремально низким относительным содержанием $CD3^+$ -Т-лимфоцитов в группе «ТБ + ХОБЛ»

Показатель	p (полный набор данных)	p (после исключения 2 наблюдений)
$CD3^+$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	$2,4 \cdot 10^{-5}$	$1,1 \cdot 10^{-4}$
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	$1,8 \cdot 10^{-5}$	$7,9 \cdot 10^{-5}$
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	$2,3 \cdot 10^{-4}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от $CD3^+$	$6,3 \cdot 10^{-5}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$
$CD3^+$ Т-лимфоциты, $\times 10^9$ /л (абс.)	0,0018	0,0048
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9$ /л (абс.)	0,0015	0,0044
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9$ /л (абс.)	0,025	0,013

Примечание: Анализ чувствительности выполнен путём повторного межгруппового сравнения с помощью критерия Краскела-Уоллиса после исключения двух наблюдений с экстремально низким относительным содержанием $CD3^+$ -Т-клеток из группы «ТБ + ХОБЛ». Сравнение по относительным долям Т-клеточных показателей проводили для четырёх групп (включая контрольную), по абсолютному содержанию – для трёх клинических групп. p – уровень статистической значимости по критерию Краскела-Уоллиса.

Корреляционный анализ в объединённой выборке пациентов с ТБ, ХОБЛ и сочетанной патологией (n = 39) выявил статистически значимые ассоциации Т-клеточных показателей с параметрами вентиляционной функции лёгких и маркерами системного воспаления. Относительное содержание $CD3^+$ -Т-лимфоцитов положительно коррелировало с индексом FEV_1/FVC ($r = 0,60$; $p_{BH} = 0,003$) и FEV_1 в процентах от должного ($r = 0,48$; $p_{BH} = 0,029$) и отрицательно – со стажем курения (индекс пачко-лет) ($r = -0,54$; $p_{BH} = 0,011$), нейтрофильно-лимфоцитарным отношением ($r = -0,47$; $p_{BH} = 0,031$) и сывороточной концентрацией IL-1 β ($r = -0,47$; $p_{BH} = 0,031$). Сходные по направлению и силе связи установлены для $\alpha\beta$ -Т-клеток.

В объединённой выборке пациентов с бронхолёгочной патологией (ТБ, ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ) для $\gamma\delta$ -Т-

лимфоцитов, выраженных как % от всех клеток, была выявлена отрицательная корреляция с IL-1 β ($r = -0,46$; $p_{BH} = 0,034$). Ассоциации $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов с другими цитокинами и с показателями функции внешнего дыхания не достигли уровня значимости после поправки на множественность сравнений. Графически связи относительного содержания $CD3^+$ -Т-лимфоцитов с показателем FEV_1/FVC , стажем курения, нейтрофильно-лимфоцитарным отношением и сывороточной концентрацией IL-1 β представлены на рисунке 2. Таким образом, выраженность вентиляционных нарушений и интенсивность системного воспалительного ответа были сопряжены со снижением относительного количества общей Т-клеточной популяции в крови.

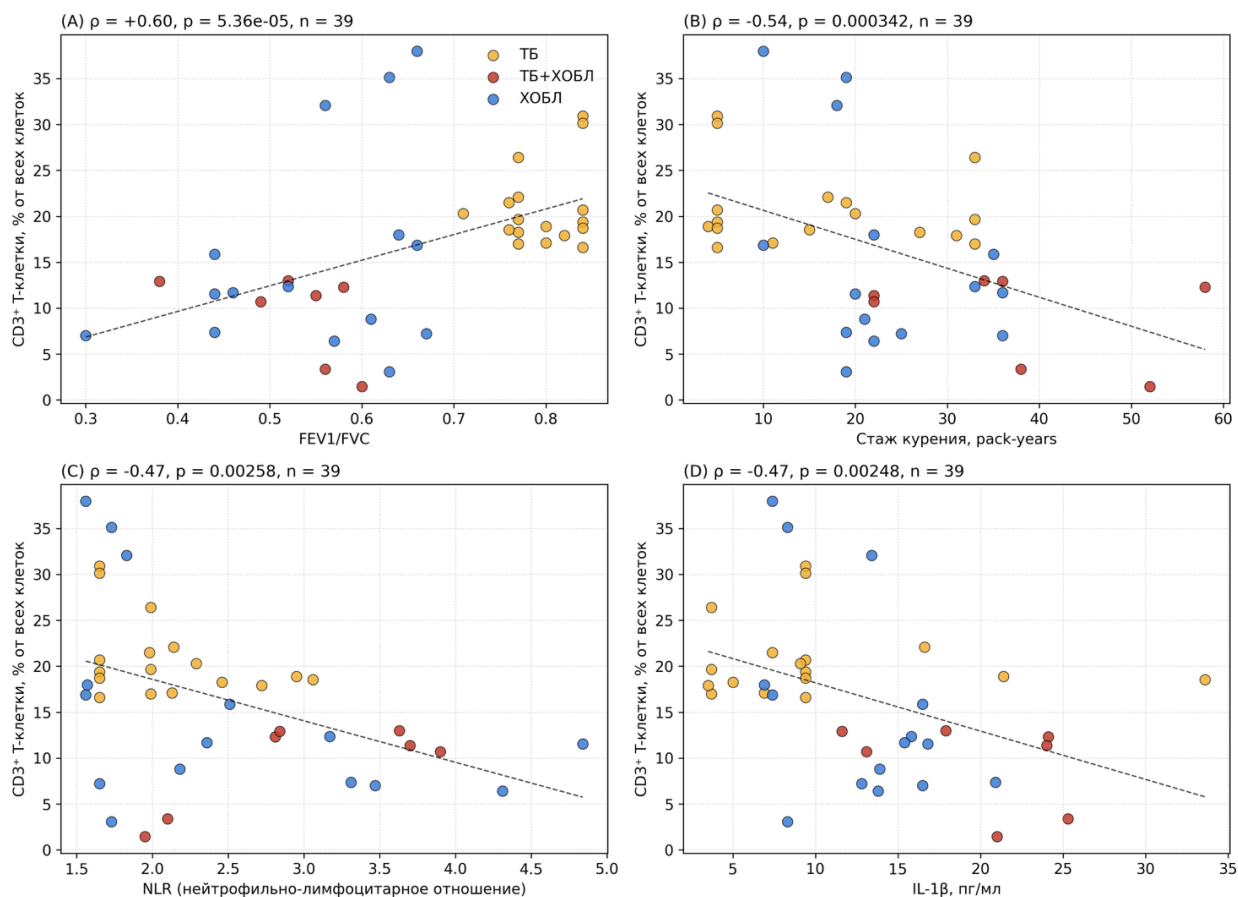


Рис. 2. Корреляционные связи относительного содержания $CD3^+$ -Т-лимфоцитов периферической крови (% от всех клеток) с показателями функции внешнего дыхания и маркерами системного воспаления у пациентов с туберкулёзом лёгких, ХОБЛ и сочетанной патологией (объединённая выборка, $n = 39$): А – индекс FEV_1/FVC (отношение объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной ёмкости лёгких); В – стаж курения, pack-years (индекс пачка-лет); С – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR); D – сывороточная концентрация интерлейкина-1 β (IL-1 β), пг/мл. Пунктирная линия – линейная регрессия для визуализации направления связи; точки – индивидуальные значения; цвет точек соответствует группе пациента (см. легенду на панели А). ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p – двусторонняя значимость с поправкой Бенджамини-Хохберга на множественность сравнений.

Доля $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов во фракции $CD3^+$ была максимальной в контрольной группе и снижалась у пациентов с бронхолёгочной патологией. Индивидуальные распределения данного показателя представлены на панели D рисунка 1, а результаты попарных сравнений – в таблице 3. При ТБ и ХОБЛ различия с контрольной группой достигали статистической значимости, тогда как в группе ТБ + ХОБЛ сохранялось только одностороннее снижение без достижения post-hoc уровня значимости, вероятно вследствие малого объёма подгруппы.

В совокупности полученные данные свидетельствуют, что изменения Т-клеточного профиля у пациентов с ТБ, ХОБЛ и их сочетанием затрагивают как общую $CD3^+$ -популяцию, так и внутреннее соотношение $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-клеток. Наиболее выраженное межгрупповое различие касалось общей $CD3^+$ -популяции: у пациентов с изолированным ТБ её относительное и абсолютное содержание превышало значения двух других клинических групп. Такая картина, по-видимому,

указывала на активацию Т-клеточного звена при размножении МБТ и укладывается в традиционные представления о роли антиген-специфических $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов в противотуберкулёзной защите [15, 22]. Аналогичная направленность изменений сохранялась как для относительных, так и для абсолютных показателей $CD3^+$ - и $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. Это делало маловероятной связь обнаруженных различий исключительно с особенностями гейтирования или перераспределением фракций внутри лимфоцитарного пула.

В составе $CD3^+$ -лимфоцитов отмечался сдвиг в пользу $\alpha\beta$ -Т-клеток. Поскольку $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -субпопуляции представляют собой взаимодополняющие компоненты общей фракции $CD3^+$, рост доли первых у пациентов был обусловлен прежде всего сокращением $\gamma\delta$ -составляющей. В группе условно здоровых лиц $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты занимали заметно большую часть данной популяции, тогда как при ТБ, ХОБЛ и сочетанной патологии их содержание было ниже. Следовательно, речь идёт не о приросте $\alpha\beta$ -клеток как таковом, а о пе-

рестройке внутренней структуры CD3⁺-звена за счёт его $\gamma\delta$ -редукции.

У пациентов с ХОБЛ снижение $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в нашей выборке регистрировалось и в относительных, и в абсолютных значениях. Сходное уменьшение пула циркулирующих $\gamma\delta$ -Т-клеток ранее описано у курильщиков и у больных с выраженной бронхиальной обструкцией [18, 19]. В обследованной группе снижение Т-клеточных показателей сочеталось с более тяжёлыми функциональными нарушениями: относительное содержание CD3⁺/ $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов положительно коррелировало с FEV₁/FVC и FEV₁ и отрицательно – с IL-1 β и нейтрофильно-лимфоцитарным отношением. Значит, наблюдаемая редукция определялась не столько стажем курения, сколько выраженностью бронхообструкции и системного воспаления. Учитывая роль $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в раннем распознавании микобактериальных фосфоантигенов [23, 24], обеднение этой субпопуляции может быть одним из звеньев, определяющих повышенную восприимчивость больных ХОБЛ к туберкулёзу. Это объяснение мы рассматриваем как патогенетическую гипотезу, а не как доказанную причинную связь.

В группе ТБ + ХОБЛ картина оказалась иной. Несмотря на активный туберкулёзный процесс, содержание CD3⁺/ $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов у этих пациентов не достигало значений, типичных для изолированного ТБ, и приближалось к показателям при ХОБЛ. По-видимому, бронхообструктивный фенотип и сопутствующее ему хроническое воспаление изменяют системный Т-клеточный ответ при туберкулёзе. Среди возможных механизмов в литературе обсуждаются перераспределение эффекторных клеток из крови в воспалённую лёгочную ткань, повышенный апоптоз циркулирующих лимфоцитов на фоне провоспалительной среды и истощение отдельных Т-клеточных пулов при длительной антигенной нагрузке [25]. Косвенным подтверждением этого выступали более высокие медианы IL-1 β , IL-6 и IL-8 в группе ТБ + ХОБЛ, указывавшие на выраженность системного воспаления при коморбидности [26]. Поперечный дизайн, однако, не позволял установить, предшествовало ли снижение Т-клеточных показателей формированию коморбидности или развилось уже на её фоне.

В клинической практике эти наблюдения могут быть полезны для стратификации больных туберкулёзом лёгких. У пациента с ТБ при значительном стаже курения, снижении FEV₁/FVC и низких показателях CD3⁺/ $\alpha\beta$ -Т-клеточного звена оправдан более активный поиск сопутствующей ХОБЛ, поскольку бронхообструкция способна изменять иммунологический профиль заболевания и, по-видимому, влиять на течение туберкулёзного процесса. Эти показатели имеет смысл рассматривать как дополнительный лабораторный ориентир, а не как самостоятельный диагностический критерий, при отборе пациентов для углублённого пульмонологического обследования и

динамического наблюдения. Прикладная значимость такого подхода требует проверки на более крупных выборках, включающих женщин, с многофакторной поправкой на возраст, индекс массы тела и стаж курения. Перспективным направлением дальнейших исследований является оценка связи Т-клеточного профиля с клиническими исходами туберкулёза и частотой обострений ХОБЛ в рамках продольных наблюдений.

Основное ограничение работы – поперечный дизайн, который не даёт возможности судить о направлении причинно-следственных связей между ХОБЛ, системным воспалением и сдвигами Т-клеточного профиля. Т-клеточные показатели мы оценивали только в периферической крови, без параллельной характеристики местного (лёгочного) иммунного звена. Ещё одно ограничение – малый объём выборки, особенно группы ТБ + ХОБЛ (n = 8), что ограничивало мощность попарных сравнений; анализ чувствительности, однако, показал устойчивость основных межгрупповых различий после исключения наблюдений с экстремально низким содержанием CD3⁺-Т-лимфоцитов. Наконец, в выборку вошли только мужчины из одного региона, поэтому экстраполяция результатов на иные популяции ограничена.

Заключение

Установлено, что туберкулёз легких характеризуется повышенным относительным и абсолютным содержанием CD3⁺/ $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов периферической крови, в то время как при ХОБЛ и коморбидности (ТБ + ХОБЛ) эти значения снижены. Максимальный удельный вес $\gamma\delta$ -Т-клеток в пуле CD3⁺ зарегистрирован в контрольной группе; у пациентов с бронхолегочной патологией он был ниже, особенно при ХОБЛ. Снижение пула CD3⁺- и $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов сопряжено с тяжестью бронхообструкции, стажем курения и выраженностью системного воспаления. Полученные данные позволяют рассматривать Т-клеточный профиль крови как возможный маркер обструктивного фенотипа при туберкулёзе, что требует дальнейшей проверки в проспективных исследованиях на более крупных 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 проводилось в рамках инициативной научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России без участия спонсоров и без внешнего финансирования

Funding Sources

The study was conducted as an independent research project at Ryazan State Medical University without any external funding or commercial support

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия) // Респираторная медицина. 2025. Т.1, №2. С.5–16. <https://doi.org/10.17116/respm202510215>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Fontana, WI: GOLD; 2025. URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (дата обращения: 08.06.2026).
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924> (дата обращения: 08.06.2026).
4. Kotlyarov S., Oskin D. The role of inflammation in the pathogenesis of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis // Int. J. Mol. Sci. 2025. Vol. 26, №6. Article number:2378. <https://doi.org/10.3390/ijms26062378>
5. Gai X., Allwood B., Sun Y. Post-tuberculosis lung disease and chronic obstructive pulmonary disease // Chin. Med. J. 2023. Vol.136, №16. P.1923–1928. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002771>
6. O'Toole R.F., Shukla S.D., Walters E.H. TB meets COPD: an emerging global co-morbidity in human lung disease // Tuberculosis (Edinb.). 2015. Vol. 95, №6. P. 659–663. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.08.005>
7. Hwang Y.I., Kim J.H., Lee C.Y., Park S., Park Y.B., Jang S.H., Kim C.H., Shin T.R., Park S.M., Sim Y.S., Kim D.G., Lee M.G., Hyun I.G., Jung K.S. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis // J. Thorac. Dis. 2014. Vol. 6, №5. P.471–476. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02>
8. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D., Lecca L., Marks G.B. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review // Int. J. Infect. Dis. 2015. Vol. 32. P.138–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
9. Васильева Е.В., Кудрявцев И.В., Максимов Г.В., Вербов В.Н., Серебрякова М.К., Ткачук А.П., Тотолян А.А. Влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза на степень дифференцировки Т-лимфоцитов периферической крови // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, №2. С.151–161. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-151-161>
10. Котляров С.Н., Сучков И.А., Урясьев О.М., Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Котлярова А.А. Анализ влияния сигаретного дыма на сигнальные пути врожденной иммунной системы в моноцитах периферической крови // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023. Т. 31, №3. С.391–404. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ306495>
11. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В. Исследование окислительного стресса и функции митохондрий в мононуклеарных лейкоцитах крови у больных с хроническим бронхитом и с хронической обструктивной болезнью лёгких // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №2. С.203–210. <https://doi.org/10.23888/HMJ201862203-210>
12. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Дифференцированный подход в оценке реакции иммунной системы на присутствие возбудителя туберкулеза с разной лекарственной чувствительностью // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20), №2. С.103–106. EDN: ZCSCDJ.
13. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Novikov D.V., Eliseeva T.I., Novikov V.V., Karaulov A.V. Comparative study of the levels of IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , and IFN γ in stable course and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of varying severity // Bull. Exp. Biol. Med. 2022. Vol.173, №6. P.745–748. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05622-z>
14. Cliff J.M., Kaufmann S.H.E., McShane H., van Helden P., O'Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood // Immunol. Rev. 2015. Vol. 264, №1. P.88–102. <https://doi.org/10.1111/imr.12269>
15. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P.R. The immune response in tuberculosis // Annu. Rev. Immunol. 2013. Vol. 31. P.475–527. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>
16. Spencer C.T., Abate G., Sakala I.G., Xia M., Truscott S.M., Eickhoff C.S., Linn R., Blazevic A., Metkar S.S., Peng G., Froelich C.J., Hofst D.F. Granzyme A produced by $\gamma(9)\delta(2)$ T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen // PLoS Pathog. 2013. Vol. 9, №1. Article number:e1003119. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003119>
17. Chen Z.W. Multifunctional immune responses of HMBPP-specific V γ 2V δ 2 T cells in *M. tuberculosis* and other infections // Cell. Mol. Immunol. 2013. Vol. 10, №1. P.58–64. <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.46>
18. Urboniene D., Babusyte A., Lötvall J., Sakalauskas R., Sitkauskienė B. Distribution of $\gamma\delta$ and other T-lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma // Respir. Med. 2013. Vol. 107, №3. P.413–423. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.11.012>
19. Pons J., Sauleda J., Ferrer J.M., Barceló B., Fuster A., Regueiro V., Julià M.R., Agustí A.G.N. Blunted gamma delta T-lymphocyte response in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25, №3. P.441–446. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00069304>
20. Bhatt K., Verma S., Ellner J.J., Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis // Clin. Vaccine Immunol. 2015. Vol. 22, №3. P.258–266. <https://doi.org/10.1128/CVI.00721-14>
21. Mandy F.F., Nicholson J.K.A., McDougal J.S.; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T-cell determinations with CD45 gating for persons infected with human immunodeficiency virus // MMWR Recomm. Rep. 2003. Vol.52, №RR-2. P.1–13. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5202a1.htm>
22. Lyadova I.V., Pantelev A.V. Th1 and Th17 cells in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers // Mediators Inflamm. 2015. Vol. 2015. Article number:854507. <https://doi.org/10.1155/2015/854507>
23. Hu Y., Hu Q., Li Y., Lu L., Xiang Z., Yin Z., Kabelitz D., Wu Y. $\gamma\delta$ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy // Signal Transduct. Target Ther. 2023. Vol. 8, №1. Article number:434. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01653-8>
24. Herrmann T., Fichtner A.S., Karunakaran M.M. An update on the molecular basis of phosphoantigen recognition by V γ 9V δ 2 T cells // Cells. 2020. Vol. 9, №6. Article number:1433. <https://doi.org/10.3390/cells9061433>
25. Williams M., Todd I., Fairclough L.C. The role of CD8+ T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // Inflamm. Res. 2021. Vol. 70, №1. P.11–18. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01408-z>
26. Tang S., Cui H., Yao L., Hao X., Shen Y., Fan L., Sun H., Zhang Z., Huang J.A. Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease // PLoS One. 2013. Vol. 8, №4. Article number:e62385.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062385>

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical guidelines (short version)]. *Respiratornaya meditsina = Journal of Respiratory Medicine* 2025; 1(2):5–16 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/respm202510215>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Fontana, WI: GOLD; 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (accessed June 8, 2026).
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924> (accessed June 8, 2026).
4. Kotlyarov S., Oskin D. The role of inflammation in the pathogenesis of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(6):2378. <https://doi.org/10.3390/ijms26062378>
5. Gai X., Allwood B., Sun Y. Post-tuberculosis lung disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J.* 2023; 136(16):1923–1928. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002771>
6. O'Toole R.F., Shukla S.D., Walters E.H. TB meets COPD: An emerging global co-morbidity in human lung disease. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015; 95(6):659–663. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.08.005>
7. Hwang Y.I., Kim J.H., Lee C.Y., Park S., Park Y.B., Jang S.H., Kim C.H., Shin T.R., Park S.M., Sim Y.S., Kim D.G., Lee M.G., Hyun I.G., Jung K.S. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6(5):471–476. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02>
8. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D., Lecca L., Marks G.B. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 32:138–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
9. Vasilyeva E.V., Kudryavtsev I.V., Maksimov G.V., Verbov V.N., Serebryakova M.K., Tkachuk A.P., Totolian A.A. [Impact of HIV infection and tuberculosis on the differentiation of peripheral blood T-lymphocytes]. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2017; 7(2):151–161 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-151-161>
10. Kotlyarov S.N., Suchkov I.A., Uryasev O.M., Yakusheva E.N., Shchulkin A.V., Kotlyarova A.A. [Analysis of the influence of cigarette smoke on signaling pathways of the innate immune system in peripheral blood monocytes]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2023; 31(3):391–404 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ306495>
11. Belskikh E.S., Uryasev O.M., Zvyagina V.I., Faletrova S.V. [The study of oxidative stress and the function of mitochondria in mononuclear leukocytes of blood in patients with chronic bronchitis and with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the young (Eruditio Juvenium)* 2018; 6(2):203–210 (in Russian). <https://doi.org/10.23888/HMJ201862203-210>
12. Berdyugina O.V., Ershova A.V. [Differentiated approach to assessing the response of the immune system to the presence of Mycobacterium tuberculosis with different drug sensitivity]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2017; 11(20)(2):103–106 (in Russian). EDN: ZCSCDJ.
13. Kubyshcheva N.I., Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Novikov D.V., Eliseeva T.I., Novikov V.V., Karaulov A.V. Comparative study of the levels of IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , and IFN γ in stable course and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022; 173(6):745–748. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05622-z>
14. Cliff J.M., Kaufmann S.H.E., McShane H., van Helden P., O'Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol. Rev.* 2015; 264(1):88–102. <https://doi.org/10.1111/immr.12269>
15. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P.R. The immune response in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31:475–527. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>
16. Spencer C.T., Abate G., Sakala I.G., Xia M., Truscott S.M., Eickhoff C.S., Linn R., Blazevic A., Metkar S.S., Peng G., Froelich C.J., Hoft D.F. Granzyme A produced by $\gamma(9)\delta(2)$ T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen. *PLoS Pathog.* 2013; 9(1):e1003119. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003119>
17. Chen Z.W. Multifunctional immune responses of HMBPP-specific V γ 2V δ 2 T cells in M. tuberculosis and other infections. *Cell. Mol. Immunol.* 2013; 10(1):58–64. <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.46>
18. Urboniene D., Babusyte A., Lötvall J., Sakalauskas R., Sitkauskienė B. Distribution of $\gamma\delta$ and other T-lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir. Med.* 2013; 107(3):413–423. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.11.012>
19. Pons J., Sauleda J., Ferrer J.M., Barceló B., Fuster A., Regueiro V., Julià M.R., Agustí A.G.N. Blunted gamma delta T-lymphocyte response in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25(3):441–446. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00069304>
20. Bhatt K., Verma S., Ellner J.J., Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2015; 22(3):258–266. <https://doi.org/10.1128/CVI.00721-14>
21. Mandy F.F., Nicholson J.K.A., McDougal J.S.; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T-cell determinations with CD45 gating for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Recomm. Rep.* 2003; 52(RR-2):1–13. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5202a1.htm>
22. Lyadova I.V., Pantelev A.V. Th1 and Th17 cells in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:854507. <https://doi.org/10.1155/2015/854507>
23. Hu Y., Hu Q., Li Y., Lu L., Xiang Z., Yin Z., Kabelitz D., Wu Y. $\gamma\delta$ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023; 8(1):434. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01653-8>
24. Herrmann T., Fichtner A.S., Karunakaran M.M. An update on the molecular basis of phosphoantigen recognition by V γ 9V δ 2 T cells. *Cells* 2020; 9(6):1433. <https://doi.org/10.3390/cells9061433>

25. Williams M., Todd I., Fairclough L.C. The role of CD8+ 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>

26. Tang S., Cui H., Yao L., Hao X., Shen Y., Fan L., Sun H., Zhang Z., Huang J.A. Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2013; 8(4):e62385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062385>

Информация об авторах:

Дмитрий Николаевич Оськин, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-2702>; e-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Станислав Николаевич Котляров, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>; e-mail: skmr1@yandex.ru

Евгения Николаевна Федяева, зав. клинико-диагностической лабораторией клиники гематологии, онкологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1301-3997>; e-mail: FedyevaNKC@yandex.ru

Author information:

Dmitry N. Oskin, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-2702>; e-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Stanislav N. Kotlyarov, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Nursing, Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>; e-mail: skmr1@yandex.ru

Evgenia N. Fedyeva, MD, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Clinic of Hematology, Oncology and Immunology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1301-3997>; e-mail: FedyevaNKC@yandex.ru

Поступила 10.06.2026
Принята к печати 24.08.2026

Received June 10, 2026
Accepted August 24, 2026

УДК 577.125.3:618.2]578.834.1«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-139-147

СОСТАВ МИНОРНЫХ НАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Воспалительный процесс при COVID-19 сопровождается выраженной перестройкой метаболизма липидов, однако характер изменений жирно-кислотного профиля у беременных при данной патологии изучен недостаточно, что определяет актуальность настоящего исследования. **Цель.** Охарактеризовать количественные изменения спектра минорных насыщенных жирных кислот (НЖК) в мембране эритроцитов у женщин во втором триместре гестации при среднетяжелом течении COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование включены 79 женщин во втором триместре беременности. Основную группу составили 39 пациенток с COVID-19 среднетяжелого течения, контрольную – 40 женщин, не болевших COVID-19 ранее и на момент обследования. Материалом исследования служили эритроциты периферической крови. Количественный анализ индивидуального спектра НЖК в мембране эритроцитов осуществляли методом газовой хроматографии. **Результаты.** У беременных со среднетяжелым течением COVID-19 во втором триместре в мембране эритроцитов периферической крови выявлено статистически значимое повышение уровня каприновой (на 30%, $p < 0,001$), лауриновой (на 46%, $p < 0,001$), пентадекановой (на 45%, $p < 0,001$) и гептадекановой (на 43%, $p < 0,001$) НЖК на фоне снижения концентрации миристиновой кислоты (на 65%, $p < 0,001$). **Заключение.** Впервые охарактеризован дисбаланс минорных НЖК в мембране эритроцитов у беременных во втором триместре при среднетяжелом течении COVID-19. Накопление каприновой, лауриновой, пентадекановой и гептадекановой минорных НЖК отражает, по нашему мнению, компенсаторную реакцию организма, направленную на защиту клеток от вируса SARS-CoV-2 и снижение уровня воспалительного процесса, снижение содержания миристиновой кислоты свидетельствует о нарушении структурно-функциональной целостности мембраны эритроцитов.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, насыщенные жирные кислоты, мембрана эритроцитов.

COMPOSITION OF MINOR SATURATED FATTY ACIDS IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

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

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

SUMMARY. Introduction. The inflammatory process in COVID-19 is accompanied by profound remodeling of lipid metabolism; however, the nature of alterations in the fatty acid profile in pregnant women with this pathology remains insufficiently studied, which determines the relevance of the present research. **Aim.** To characterize quantitative changes in the spectrum of minor saturated fatty acids (SFAs) in the erythrocyte membrane in women with moderate COVID-19 during the second trimester of gestation. **Materials and methods.** The study included 79 women in the second trimester of pregnancy. The main group comprised 39 patients with moderate COVID-19, while the control group consisted of 40 women who had not been infected with COVID-19 previously or at the time of examination. Peripheral blood erythrocytes

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., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н. Состав минорных насыщенных жирных кислот у беременных с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.139–147. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-139-147

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Composition of minor saturated fatty acids in pregnant women with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):139–147 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-139-147

served as the study material. Quantitative analysis of the individual SFA spectrum in the erythrocyte membrane was performed by gas chromatography. **Results.** In pregnant women with moderate COVID-19 during the second trimester, a statistically significant increase in the levels of capric acid (by 30%, $p < 0.001$), lauric acid (by 46%, $p < 0.001$), pentadecanoic acid (by 45%, $p < 0.001$), and heptadecanoic acid (by 43%, $p < 0.001$) was detected in the peripheral blood erythrocyte membrane, against the background of a decreased concentration of myristic acid (by 65%, $p < 0.001$). **Conclusion.** For the first time, an imbalance of minor SFAs in the erythrocyte membrane was characterized in pregnant women with moderate COVID-19 during the second trimester. In our opinion, the accumulation of minor SFAs—capric, lauric, pentadecanoic, and heptadecanoic acids—reflects a compensatory response of the organism aimed at protecting cells against SARS-CoV-2 and reducing the level of the inflammatory process, whereas the decreased content of myristic acid indicates impairment of the structural and functional integrity of the erythrocyte membrane.

Key words: pregnancy, COVID-19, saturated fatty acids, erythrocyte membrane.

Окончание пандемии COVID-19 подняло новые вопросы о возможном косвенном влиянии респираторных инфекций у женщин на течение беременности и развитие плода [1]. Для систематизации имеющихся данных и прояснения особенностей патогенеза SARS-CoV-2 во время беременности необходимы новые исследования. Важно оценить роль таких факторов, как гестационный возраст на момент инфицирования, характер индуцированных нарушений метаболизма и риски развития неблагоприятных исходов. Использование метода газовой хроматографии с масс-спектрометрией для идентификации метаболитов в системе мать-плацента-плод, особенно липидома, может дать новые представления о патофизиологии вирусных заболеваний во время беременности и потенциально служить предикторами неблагоприятных исходов беременности. Липиды играют решающую роль в развитии плода, и изменения их концентрации в организме матери во втором и третьем триместрах напрямую связаны с максимальным ростом будущего ребенка в этот период [2]. Согласно ранним данным, инфицирование SARS-CoV-2 во время беременности приводит к существенному изменению липидного гомеостаза [3, 4]. В период максимальной функциональной активности плаценты и интенсивного внутриутробного развития данный метаболический сдвиг может затрагивать пул как доминантных, так и минорных насыщенных жирных кислот (НЖК).

Несмотря на невысокое содержание, каприновая и лауриновая НЖК играют ключевую роль в обеспечении клеток энергетическими субстратами, в то время как миристиновая кислота отвечает за процессы посттрансляционной модификации мембранных белков, стабилизацию рецепторного аппарата клеток и участвует в запуске иммунного ответа [5, 6]. Кроме того, НЖК с нечетным числом углеродных атомов (пентадекановая и гептадекановая) являются чувствительными индикаторами системных нарушений. Их уровень отражает активность воспаления, дефицит энергии и компенсаторное обеспечение цикла трикарбоновых кислот [7, 8].

Поскольку наиболее значительные нарушения липидного метаболизма при инфекциях наблюдаются во втором триместре беременности [9], особый научный интерес представляет изучение метаболических сдви-

гов на этом сроке. Однако до настоящего времени патофизиологические особенности трансформации пула указанных кислот у беременных при COVID-19 остаются до конца неизученными.

Цель исследования: охарактеризовать количественные изменения спектра минорных НЖК в мембране эритроцитов у женщин во втором триместре гестации при среднетяжелом течении COVID-19.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с одобрения локального комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 141-ФТ от 16.12.2021) на основании добровольного информированного согласия участников.

Исследование включало две группы: основную – 39 беременных женщин с COVID-19 среднетяжелого течения и контрольную – 40 беременных женщин, не болевших COVID-19 ранее и на момент обследования. Критериями включения в основную группу явились: срок беременности 18–22 недели, одноплодная спонтанная беременность, наличие клинической картины респираторного заболевания, лабораторно подтвержденное присутствие РНК SARS-CoV-2. Критерии включения в контрольную группу служили: срок беременности 18–22 недели, спонтанная одноплодная беременность без COVID-19 в анамнезе, отсутствие респираторных и иных инфекционно-воспалительных заболеваний на протяжении текущей беременности. Критериями исключения из обеих групп были определены: гестационный срок на момент заболевания COVID-19 менее 18 или более 22 недель, возраст младше 18 лет, многоплодная беременность, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, обострение хронических неинфекционных заболеваний, внелёгочные инфекционные очаги, инфекции, передающиеся половым путём, гормональная поддержка гестагенами, курение, отказ от участия в исследовании.

Подтверждение диагноза осуществлялось в соответствии с актуальными клинико-лабораторными критериями, в том числе посредством выявления РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в мазках из носоглотки. Сравниваемые группы были сопоста-

вимы по ключевым характеристикам: возраст: $26,3 \pm 4,9$ года (основная группа) и $27,1 \pm 4,6$ года (контрольная группа); срок гестации на момент заболевания: $19,9 \pm 1,4$ недели (основная группа) и $19,8 \pm 1,3$ недели (контрольная группа). Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий между группами по соматическому статусу и акушерскому анамнезу.

Сбор биоматериала и клинические исследования проводились в пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Биохимические анализы и формирование групп для исследования выполнялись в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких ДНЦ ФПД.

В качестве биоматериала были выбраны эритроциты периферической крови. Образцы крови забирали однократно, натощак из локтевой вены в стандартные вакуумные пробирки с антикоагулянтом – этилендиаминтетрауксусной кислотой (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd., Китай). Экстракцию общей фракции липидов из мембраны эритроцитов выполняли по методу J. Folch [10] с последующей микро-трансэстерификацией по J.P. Carreau и J.P. Dubacq [11]. Количественное определение метиловых эфиров каприновой, лауриновой, миристиновой, пентадекановой и гептадекановой НЖК проводили на газовом хроматографе «Кристаллюкс-4000М» (Россия), оснащённом

масс-спектрометрическим детектором, идентифицируя пики в программе «NetChrom» 2.1 (НПФ «Мета-хром», Россия) по стандартам Supelco (Sigma-Aldrich, США). Оценку содержания каждой НЖК выражали в относительных процентах от общей суммы метиловых эфиров.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением программного пакета IBM SPSS Statistics v. 23.0 (США). Размер выборки был определён на основании фактического количества пациенток, соответствующих критериям включения в дизайн исследования. Для оценки типа распределения количественных переменных применяли критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Межгрупповое сравнение осуществляли с использованием параметрического t-критерия Стьюдента – при подтверждении нормального распределения данных, либо с применением непараметрического U-критерия Манна-Уитни – в случае отклонения от нормального распределения. Результаты количественных показателей представлены в формате среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в ином случае – в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$). Статистическая значимость различий устанавливалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования содержания НЖК в исследуемых группах женщин отражены в таблице.

Таблица

Состав насыщенных жирных кислот мембраны эритроцитов исследуемых групп, %

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	p
Каприновая кислота	0,44 [0,39; 0,47]	0,63 [0,59; 0,70]	< 0,001
Лауриновая кислота	1,34 [1,25; 1,41]	1,95 [1,87; 1,99]	< 0,001
Миристиновая кислота	1,84 [1,81; 1,87]	0,64 [0,62; 0,67]	< 0,001
Пентадекановая кислота	0,69 [0,68; 0,75]	1,02 [0,98; 1,10]	< 0,001
Гептадекановая кислота	1,27 [1,26; 1,29]	1,83 [1,80; 1,87]	< 0,001

Анализ спектра НЖК показал достоверное повышение уровня каприновой и лауриновой НЖК в мембране эритроцитов женщин основной группы на 30% и 46%, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Учитывая доказанную способность лауриновой кислоты дестабилизировать липидные мембраны оболочечных вирусов [12], к которым относится SARS-CoV-2, данный феномен можно рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на усиление антивирусного статуса организма беременной.

Важный вклад в этот процесс вносит и сочетанное накопление каприновой кислоты, которая наряду с ее производным – монокаприном, обладает выраженным

вирулицидным потенциалом в отношении широкого спектра РНК-содержащих инфекций, включая вирусы гриппа А, парагриппа человека 2-го типа и респираторно-синцитиальный вирус [13, 14]. При этом в ряде исследований монокаприн признан наиболее активным противовирусным агентом среди среднецепочечных НЖК и их моноглицеридов [12], а сама каприновая кислота демонстрирует высокую эффективность против сложноустроенных вирусных агентов, например, таких как вирус иммунодефицита человека 1 [15].

Кроме того, накопление каприновой и лауриновой НЖК может выступать фактором защиты самих эритроцитов, препятствуя адсорбции вирусных белков на их мембране [16], что позволяет интерпретировать это

как компенсаторное «переключение» липидного метаболизма материнского организма, направленное на подавление инфекционного процесса [17]. Важным патогенетическим аспектом данного механизма является способность лауриновой кислоты снижать экспрессию ключевых провоспалительных медиаторов (в частности, интерлейкина (ИЛ) 6) посредством супрессии сигнального каскада толл-подобного рецептора 4 типа (TLR4) / ядерного фактора каппа-би (NF-κB) [18, 19], что обосновывает ее вклад в минимизацию проявлений системного воспаления у беременных с COVID-19 во втором триместре.

Противоположная динамика изменений наблюдалась для миристиновой кислоты, концентрация которой в мембране эритроцитов периферической крови пациенток основной группы снижалась на 65% по сравнению с показателем контрольной группы (табл.). Выявленное резкое падение уровня данной НЖК может указывать на нарушение структурно-функциональной целостности мембраны эритроцитов материнского организма. В физиологических условиях ковалентное присоединение миристиновой кислоты к N-концевому остатку белков (миристоилирование) обеспечивает их стабилизацию на мембране и влияет на клеточные функции [20]. Полученные нами результаты согласуются с данными K. Du и соавт. (2022), показавшими, что дефицит внутриклеточной миристиновой кислоты и миристилсодержащих фосфолипидов дестабилизирует липидный матрикс и облегчает инвазию SARS-CoV-2 [21]. Экстраполируя эти сведения на систему «мать-плацента-плод», можно предположить, что снижение уровня миристиновой кислоты в мембране эритроцитов беременных с COVID-19 нарушает их структурно-функциональные свойства. Поскольку высшие жирные кислоты входят в состав фосфолипидов, определяющих микровязкостные свойства мембраны эритроцитов при вирусной инфекции, изменение их профиля меняет реологические свойства клетки [22]. Подобная модификация липидного бислоя, по нашему мнению, может не только снижать резистентность эритроцитов к вирусиндуцированному повреждению, но и способствовать усугублению гемической гипоксии в плацентарном русле.

С другой стороны, по данным F. Rampoldi и соавт. (2015), N-миристоилирование ассоциированных с мембраной белков (в частности, лимфоцит-специфическая тирозинкиназа) имеет решающее значение для адекватной трансдукции сигнала от Т-клеточного рецептора, а также для контроля высвобождения цитокинов [23]. Следовательно, если накопление каприновой и лауриновой НЖК отражает компенсаторную реакцию, направленную на повышение резистентности эритроцитарной мембраны к вирусному агенту, то сопутствующий выраженный дефицит миристиновой кислоты указывает на системный характер мембранопатологии. Данный дисбаланс свидетельствует не

только о структурной дестабилизации красных клеток крови, но и о сопряженном срыве механизмов Т-клеточной иммунорегуляции и рецепторного ответа у беременных с COVID-19 во втором триместре.

При оценке содержания пентадекановой кислоты в мембране эритроцитов в группе беременных с COVID-19 выявлено ее увеличение на 45% по сравнению с показателем контрольной группы (табл.). Сходный характер изменений был зафиксирован и в отношении гептадекановой кислоты, концентрация которой в мембране эритроцитов периферической крови у пациенток основной группы превышала контрольные значения на 43%. Обнаруженный рост концентрации пентадекановой и гептадекановой кислот также указывает на специфическую перестройку липидного пула в условиях инфекционного процесса. В современной литературе данные НЖК с нечетным числом атомов углерода рассматриваются как самостоятельные цитопротективные агенты [24]. В сравнении с классическими длинноцепочечными четными аналогами (пальмитиновой и стеариновой кислотами) пентадекановая и гептадекановая НЖК обладают выраженным противовоспалительным потенциалом. Они способны напрямую ингибировать секрецию цитокинов [25], избыточная продукция которых характерна для беременных с COVID-19 [26]. В частности, на различных экспериментальных моделях патологий пентадекановая кислота обеспечивала купирование воспалительного процесса посредством снижения уровня таких медиаторов, как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), а также ИЛ-18 и ИЛ-6 [27]. Более того, по данным метаболических исследований, указанные НЖК критически важны для поддержания функциональной стабильности митохондрий и защиты клеточных мембран от окислительного стресса [28, 29].

Необходимо отметить высокую значимость минорных НЖК в гестационный период. В условиях масштабной метаболической перестройки материнского организма во время беременности данные нечетноцепочечные соединения выполняют специфическую протективную и регуляторную функцию [30]. Пентадекановая и гептадекановая кислоты служат источниками пропионила-КоА в митохондриях, тем самым потенциально улучшая митохондриальный метаболизм [27]. Это биохимически снижает риски тканевой инсулинорезистентности у беременных [31]. Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что пентадекановая кислота стимулирует ангиогенез и морфогенез сосудов плаценты посредством активации сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы / протеинкиназы В (PI3K-AKT) [32]. Полноценное развитие плацентарной сосудистой сети имеет критическое значение, поскольку нарушение этого процесса приводит к плацентарной недостаточности и дефициту нутриентов, поступающих к плоду, что особенно часто наблюдается при инфицировании

SARS-CoV-2 [33, 34].

Известно, что в период гестации (в частности, на фоне инфекционных патологий, включая COVID-19) материнский организм подвергается выраженному окислительному стрессу [35, 36]. В этих условиях нечетноцепочечные жирные кислоты способны проникать через гематоплацентарный барьер [37] и повышать общую антиоксидантную емкость фетальных тканей [31, 38]. Доказано, что адекватная концентрация пентадекановой кислоты оказывает протективное влияние на метаболизм фетальной печени, снижая риск развития метаболического синдрома и ожирения в постнатальном периоде жизни ребенка, а также способствует физиологическому увеличению массы тела плода на поздних сроках гестации [39].

Таким образом, развитие инфекции SARS-CoV-2 во втором триместре беременности вызывает разнонаправленные изменения состава НЖК в мембране эритроцитов. Накопление каприновой, лауриновой, пентадекановой и гептадекановой минорных НЖК отражает компенсаторную реакцию организма, направленную на защиту клеток от вируса SARS-CoV-2 и снижение уровня воспалительного процесса. В то же время выраженное снижение содержания миристиновой кислоты свидетельствует о нарушении структурно-функциональной целостности мембраны эритроцитов.

Заключение

В результате проведенного исследования впервые охарактеризованы патофизиологические особенности трансформации пула минорных НЖК в мембране эритроцитов у беременных во втором триместре при среднетяжелом течении COVID-19, ключевым признаком которых является выраженный дисбаланс индивидуальных жирных кислот, выражающийся в повышении концентрации каприновой, лауриновой, пентадекановой, гептадекановой НЖК на фоне снижения содержания миристиновой кислоты.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 126031018627-7)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 126031018627-7)

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng Y., Teng H., Xiao Y., Yao M., Yin J., Sun G. Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on infant neurobehavioral development: a case-control study // Front. Pediatr. 2021. Vol.9. Article number:762684. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.762684>. Erratum in: Front Pediatr. 2022. Vol.10. Article number:853389. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.853389>
2. Gootjes D.V., Posthumus A.G., Wols D.F., de Rijke Y.B., Roeters Van Lennep J.E., Steegers E.A.P. Maternal lipid profile in pregnancy and embryonic size: a population-based prospective cohort study // BMC Pregnancy Childbirth. 2022. Vol.22, №1. Article number:333. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04647-6>
3. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Синякин И.А. Особенности фосфолипидных изменений мембран эритроцитов у рожениц с COVID19-ассоциированной внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.83–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-83-89>
4. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиев Н.Н. Изменения липидного состава и уровня сывороточных фосфолипидов у рожениц с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.83–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-83-89>
5. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громова А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т.5, №2. С.50–61. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61>
6. Resh M.D. Fatty acylation of proteins: new5, insights into membrane targeting of myristoylated and palmitoylated proteins // Biochim. Biophys. Acta. 1999. Vol.1451, №1. P.1–16. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(99\)00075-0](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(99)00075-0)
7. Venn-Watson S., Lumpkin R., Dennis E.A. Efficacy of dietary odd-chain saturated fatty acid pentadecanoic acid parallels broad associated health benefits in humans: could it be essential? // Sci. Rep. 2020. Vol.10, №1. Article number:8161. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64960-y>
8. Brevik A., Veierod M.B., Dreven C.A., Andersen L.F. Evaluation of the odd fatty acids 15:0 and 17:0 in serum and adipose tissue as markers of intake of milk and dairy fat // Eur. J. Clin. Nutr. 2005. Vol.59, №12. P.1417–1422. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602256>
9. Frankevich N., Tokareva A., Chagovets V., Starodubtseva N., Dolgushina N., Shmakov R., Sukhikh G., Frankevich V. COVID-19 infection during pregnancy: disruptions in lipid metabolism and implications for newborn health // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol.24, №18. Article number:13787. <https://doi.org/10.3390/ijms241813787>
10. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226, Iss.1. P.497–509. PMID: 13428781.
11. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts // J. Chromatogr. A. 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S00219673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S00219673(00)88356-9)
12. Angeles-Agdeppa I., Nacis J.S., Capanzana M.V., Dayrit F.M., Tanda K.V. Virgin coconut oil is effective in lowering C-reactive protein levels among suspect and probable cases of COVID-19 // J. Funct. Foods. 2021. Vol.83. Article number:104557.

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104557>

13. Kristmundsdóttir T., Arnadóttir S.G., Bergsson G., Thormar H. Development and evaluation of microbicidal hydrogels containing monoglyceride as the active ingredient // *J. Pharm. Sci.* 1999. Vol.88, №10. P.1011–1015. <https://doi.org/10.1021/js9900396>. Erratum in: *J. Pharm. Sci.* 1999 Vol.88, №12. Article number:1366.

14. Hilmarsson H., Traustason B.S., Kristmundsdóttir T., Thormar H. Virucidal activities of medium- and long-chain fatty alcohols and lipids against respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 2: comparison at different pH levels // *Arch Virol.* 2007. Vol.152, №12. P.2225–2236. <https://doi.org/10.1007/s00705-007-1063-5>

15. Hornung B., Amtmann E., Sauer G. Lauric acid inhibits the maturation of vesicular stomatitis virus // *J. Gen. Virol.* 1994. Vol.75, (Pt2). P.353–361. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-75-2-353>

16. M.A., I.M.A., Ramalingam K., Shanmugam R. Biomedical applications of lauric acid: a narrative review // *Cureus.* 2024. Vol.16, №6. Article number:e62770. <https://doi.org/10.7759/cureus.62770>

17. Soliman S., Faris M.E., Ratemi Z., Halwani R. Switching host metabolism as an approach to dampen SARS-CoV-2 infection // *Ann Nutr. Metab.* 2020. Vol.76, №5. P.297–303. <https://doi.org/10.1159/000510508>

18. Khan H.U., Aamir K., Jusuf P.R., Sethi G., Sisinthy S.P., Ghildyal R., Arya A. Lauric acid ameliorates lipopolysaccharide (LPS)-induced liver inflammation by mediating TLR4/MyD88 pathway in Sprague Dawley (SD) rats // *Life Sci.* 2021. Vol.265. Article number:118750. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118750>

19. Kisioglu B., Onal E., Karabulut D., Onbasilar I., Akyol A. Neuroprotective roles of lauric acid and resveratrol: shared benefits in neuroinflammation and anxiety, distinct effects on memory enhancement // *Food Sci. Nutr.* 2024. Vol.12, №11. P.9735–9748. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4520>

20. Wang B., Dai T., Sun W., Wei Y., Ren J., Zhang L., Zhang M., Zhou F. Protein N-myristoylation: functions and mechanisms in control of innate immunity // *Cell Mol. Immunol.* 2021. Vol.4. P.878–888. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00663-2>

21. Du K., Sun L., Luo Z., Cao Y., Sun Q., Zhang K., Faizy A., Piomelli D., Lu X., Shan J., Yang Q. Reduced DMPC and PMPC in lung surfactant promote SARS-CoV-2 infection in obesity // *Metabolism.* 2022. Vol.131. Article number:155181. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155181>

22. Ишутина Н.А. Зависимость микровязкости мембран эритроцитов от фосфолипидного состава при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып.28. С.25–28. EDN: IJUMAF.

23. Rampoldi F., Bonrouhi M., Boehm M.E., Lehmann W.D., Popovic Z.V., Kaden S., Federico G., Brunk F., Gröne H.J., Porubsky S. Immunosuppression and aberrant T cell development in the absence of N-myristoylation // *J. Immunol.* 2015. Vol.195, №9. P.4228–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500622>

24. Mercola J. Pentadecanoic acid (C15:0) and cardiovascular disease: a narrative review // *World J. Cardiol.* 2025. Vol.17, №12. Article number:110861. <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i12.110861>

25. Singh D., Mehghini P., Rodriguez-Palacios A., Di Martino L., Cominelli F., Basson A.R. Anti-Inflammatory effect of dietary pentadecanoic fatty acid supplementation on inflammatory bowel disease in SAMP1/YitFc mice // *Nutrients.* 2024. Vol.16, №17. Article number:3031. <https://doi.org/10.3390/nu16173031>

26. Андриевская И.А., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Устинов Е.М. Влияние перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19 на показатели врожденного иммунитета, связь с акушерскими и перинатальными исходами // Бюллетень сибирской медицины. 2024. Т.23, №2. P.5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>

27. Ciesielski V., Legrand P., Blat S., Rioux V. New insights on pentadecanoic acid with special focus on its controversial essentiality: a mini-review // *Biochimie.* 2024. Vol.227, (PtB). P.123–129. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.10.008>

28. Sacks D., Baxter B., Campbell B.C.V., Carpenter J.S., Cognard C., Dippel D., Eesa M., Fischer U., Hausegger K., Hirsch J.A., Shazam Hussain M., Jansen O., Jayaraman M.V., Khalessi A.A., Kluck B.W., Lavine S., Meyers P.M., Ramee S., Rüfenacht D.A., Schirmer C.M., Vorwerk D. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke // *Int. J. Stroke.* 2018. Vol.13, №6. P.612–632. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>

29. Venn-Watson S., Schork N.J. Pentadecanoic acid (C15:0), an essential fatty acid, shares clinically relevant cell-based activities with leading longevity-enhancing compounds // *Nutrients.* 2023. Vol.15, №21. Article number:4607. <https://doi.org/10.3390/nu15214607>

30. Ишутина Н. А. Роль жирных кислот в эмбриональном развитии (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.69. С.107–114. https://doi.org/10.12737/article_5b985a4bcfb950.60653849

31. Wang J., Zheng S., Li Z., Tang Y., Huang Y., Wang J., Li R., Peng J. Pentadecanoic acid (C15:0, PA) induces mild maternal glucose intolerance and promotes the growth of the offspring partly through up-regulating liver PPARα and MAPK signaling pathways // *Food Funct.* 2024. Vol.15, №23. P.11400–11414. <https://doi.org/10.1039/d4fo03970j>

32. Wang C., Tang Y., Zhang Y., Li Z., Wang J., Peng J., Peng J. Pentadecanoic acid (C15:0) promotes placental angiogenesis by activating the placental PI3K-AKT signaling // *Food Funct.* 2025. Vol.16, №24. P.9344–9358. <https://doi.org/10.1039/d5fo03684d>

33. Schwartz D.A., Mulkey S.B., Roberts D.J. SARS-CoV-2 placentalitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical-pathologic correlation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023. Vol. 228, №3. P.261–269. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.001>

34. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19 // *Am. J. Clin. Pathol.* 2020. Vol.154, №1. P.23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>

35. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.А. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.74–82. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

36. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.84–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-84-89>

37. Yuan W.L., Bernard J.Y., Armand M., Sarté C., Charles M.A., Heude B. Associations of maternal consumption of dairy products during pregnancy with perinatal fatty acids profile in the EDEN cohort study // *Nutrients.* 2022. Vol.14, №8. Article number:1636.

<https://doi.org/10.3390/nu14081636>

38. Mercola J. Molecular and cellular mechanisms of pentadecanoic acid // *World J. Biol. Chem.* 2025. Vol.16, №4. Article number:111258. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v16.i4.111258>

39. Li Y., Wu Y., Liu M., Han D., Xu Y., Huang B., Cong F., Li M., Cao B., Feng C., Ding H., Wang J. Maternal odd-chain fatty acid-rich algal oil supplementation during pregnancy improves litter characteristics of intrauterine growth restricted pregnant mice via regulating placental function // *J. Funct. Foods.* 2024. Vol.123. Article number:106586. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106586>

REFERENCES

1. Cheng Y., Teng H., Xiao Y., Yao M., Yin J., Sun G. Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on infant neurobehavioral development: a case-control study. *Front. Pediatr.* 2021; 9:762684. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.762684>. Erratum in: *Front. Pediatr.* 2022; 10:853389. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.853389>

2. Gootjes D.V., Posthumus A.G., Wols D.F., de Rijke Y.B., Roeters Van Lennep J.E., Steegers E.A.P. Maternal lipid profile in pregnancy and embryonic size: a population-based prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022; 22(1):333. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04647-6>

3. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Sinyakin I.A. [Peculiarities of phospholipid changes in erythrocyte membranes in parturient women with COVID-19-associated community-acquired pneumonia]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 87:90–98 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-83-89>

4. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N. [Changes in lipid composition and serum phospholipids level in women in labor with pneumonia caused by SARS-COV-2]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-83-89>

5. Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Ya.I., Gromova A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. [Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2018; 5(2):50–61 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61>

6. Resh M.D. Fatty acylation of proteins: new insights into membrane targeting of myristoylated and palmitoylated proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999; 1451(1):1–16. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(99\)00075-0](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(99)00075-0)

7. Venn-Watson S., Lumpkin R., Dennis E.A. Efficacy of dietary odd-chain saturated fatty acid pentadecanoic acid parallels broad associated health benefits in humans: could it be essential? *Sci. Rep.* 2020; 10(1):8161. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64960-y>

8. Brevik A., Veierod M.B., Drevon C.A., Andersen L.F. Evaluation of the odd fatty acids 15:0 and 17:0 in serum and adipose tissue as markers of intake of milk and dairy fat. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59(12):1417–1422. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602256>

9. Frankevich N., Tokareva A., Chagovets V., Starodubtseva N., Dolgushina N., Shmakov R., Sukhikh G., Frankevich V. COVID-19 infection during pregnancy: disruptions in lipid metabolism and implications for newborn health. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(18):13787. <https://doi.org/10.3390/ijms241813787>

10. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509. PMID: 13428781.

11. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J. Chromatogr. A.* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S00219673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S00219673(00)88356-9)

12. Angeles-Agdeppa I., Nacis J.S., Capanzana M.V., Dayrit F.M., Tanda K.V. Virgin coconut oil is effective in lowering C-reactive protein levels among suspect and probable cases of COVID-19. *J. Funct. Foods.* 2021; 83:104557. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104557>

13. Kristmundsdóttir T., Arnadóttir S.G., Bergsson G., Thormar H. Development and evaluation of microbicidal hydrogels containing monoglyceride as the active ingredient. *J. Pharm. Sci.* 1999; 88(10):1011–1115. <https://doi.org/10.1021/js9900396>. Erratum in: *J. Pharm. Sci.* 1999; 88(12):1366. PMID: 10514348.

14. Hilmarsson H., Traustason B.S., Kristmundsdóttir T., Thormar H. Virucidal activities of medium- and long-chain fatty alcohols and lipids against respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 2: comparison at different pH levels. *Arch. Virol.* 2007; 152(12):2225–2236. <https://doi.org/10.1007/s00705-007-1063-5>

15. Hornung B., Amtmann E., Sauer G. Lauric acid inhibits the maturation of vesicular stomatitis virus. *J. Gen. Virol.* 1994; 75(Pt2):353–3561. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-75-2-353>

16. M A., I M.A., Ramalingam K., Shanmugam R. Biomedical applications of lauric acid: a narrative review. *Cureus.* 2024; 16(6):e62770. <https://doi.org/10.7759/cureus.62770>

17. Soliman S., Faris M.E., Ratemi Z., Halwani R. Switching host metabolism as an approach to dampen SARS-CoV-2 infection. *Ann. Nutr. Metab.* 2020; 76(5):297–303. <https://doi.org/10.1159/000510508>

18. Khan H.U., Aamir K., Jusuf P.R., Sethi G., Sisinthy S.P., Ghildyal R., Arya A. Lauric acid ameliorates lipopolysaccharide (LPS)-induced liver inflammation by mediating TLR4/MyD88 pathway in Sprague Dawley (SD) rats. *Life Sci.* 2021; 265:118750. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118750>

19. Kisioglu B., Onal E., Karabulut D., Onbasilar I., Akyol A. Neuroprotective roles of lauric acid and resveratrol: shared benefits in neuroinflammation and anxiety, distinct effects on memory enhancement. *Food Sci. Nutr.* 2024; 12(11):9735–9748. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4520>

20. Wang B., Dai T., Sun W., Wei Y., Ren J., Zhang L., Zhang M., Zhou F. Protein N-myristoylation: functions and mechanisms in control of innate immunity. *Cell Mol. Immunol.* 2021; 4:878–888. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00663-2>

21. Du K., Sun L., Luo Z., Cao Y., Sun Q., Zhang K., Faizy A., Piomelli D., Lu X., Shan J., Yang Q. Reduced DMPC and PMPC in lung surfactant promote SARS-CoV-2 infection in obesity. *Metabolism* 2022; 131:155181. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155181>

22. Ishutina N.A. [The dependence of micro viscosity of erythrocyte membranes on phospholipid composition at pregnancy complicated with herpes viral infection]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2008;

28:25–28 (in Russian).

23. Rampoldi F., Bonrouhi M., Boehm M.E., Lehmann W.D., Popovic Z.V., Kaden S., Federico G., Brunk F., Gröne H.J., Porubsky S. Immunosuppression and aberrant T cell development in the absence of N-myristoylation. *J. Immunol.* 2015; 195(9):4228–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500622>

24. Mercola J. Pentadecanoic acid (C15:0) and cardiovascular disease: A narrative review. *World J. Cardiol.* 2025; 17(12):110861. <https://doi.org/10.4330/wjcv.17.12.110861>

25. Singh D., Mehghini P., Rodriguez-Palacios A., Di Martino L., Cominelli F., Basson A.R. Anti-Inflammatory effect of dietary pentadecanoic fatty acid supplementation on inflammatory bowel disease in SAMP1/YitFc mice. *Nutrients* 2024; 16(17):3031. <https://doi.org/10.3390/nu16173031>

26. Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Ustinov E.M. [Effect of COVID-19 infection in the third trimester of pregnancy on innate immunity parameters, association with obstetric and perinatal outcomes]. *Bulleten' sibirskoy meditsyny = Bulletin of Siberian Medicine* 2024; 23(2):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>

27. Ciesielski V., Legrand P., Blat S., Rioux V. New insights on pentadecanoic acid with special focus on its controversial essentiality: A mini-review. *Biochimie* 2024; 227(PtB):123–129. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2024.10.008>

28. Sacks D., Baxter B., Campbell B.C.V., Carpenter J.S., Cognard C., Dippel D., Eesa M., Fischer U., Hausegger K., Hirsch J.A., Shazam Hussain M., Jansen O., Jayaraman M.V., Khalessi A.A., Kluck B.W., Lavine S., Meyers P.M., Ramee S., Rüfenacht D.A., Schirmer C.M., Vorwerk D. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int. J. Stroke.* 2018; 13(6):612–632. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>

29. Venn-Watson S., Schork N.J. Pentadecanoic acid (C15:0), an essential fatty acid, shares clinically relevant cell-based activities with leading longevity-enhancing compounds. *Nutrients* 2023; 15(21):4607. <https://doi.org/10.3390/nu15214607>

30. Ishutina N.A. [The role of fatty acids in embryonic development (review)]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; 69:107–114 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5b985a4bcfb950.60653849

31. Wang J., Zheng S., Li Z., Tang Y., Huang Y., Wang J., Li R., Peng J. Pentadecanoic acid (C15:0, PA) induces mild maternal glucose intolerance and promotes the growth of the offspring partly through up-regulating liver PPAR α and MAPK signaling pathways. *Food Funct.* 2024; 15(23):11400–11414. <https://doi.org/10.1039/d4fo03970j>

32. Wang C., Tang Y., Zhang Y., Li Z., Wang J., Peng J., Peng J. Pentadecanoic acid (C15:0) promotes placental angiogenesis by activating the placental PI3K-AKT signaling. *Food Funct.* 2025; 16(24):9344–9358. <https://doi.org/10.1039/d5fo03684d>

33. Schwartz D.A., Mulkey S.B., Roberts D.J. SARS-CoV-2 Placentalitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical-pathologic correlation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023; 228(3):261–269. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.001>

34. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154(1):23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>

35. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Krivoshechkova N.A. [Hypoxia and oxidative stress in COVID-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:74–82 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

36. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Krivoshechkova N.A. [Characterization of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in parturients with COVID-19]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 91:84–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-84-89>

37. Yuan W.L., Bernard J.Y., Armand M., Sarté C., Charles MA, Heude B. Associations of maternal consumption of dairy products during pregnancy with perinatal fatty acids profile in the EDEN cohort study. *Nutrients* 2022; 14(8):1636. <https://doi.org/10.3390/nu14081636>

38. Mercola J. Molecular and cellular mechanisms of pentadecanoic acid. *World J. Biol. Chem.* 2025; 16(4):111258. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v16.i4.111258>

39. Li Y., Wu Y., Liu M., Han D., Xu Y., Huang B., Cong F., Li M., Cao B., Feng C., Ding H., Wang J. Maternal odd-chain fatty acid-rich algal oil supplementation during pregnancy improves litter characteristics of intrauterine growth restricted pregnant mice via regulating placental function. *J. Funct. Foods.* 2024; 123:106586. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106586>

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

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of FEB 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

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (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: irina-andrievskaja@rambler.ru

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

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

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

*Поступила 03.06.2026
Принята к печати 30.06.2026*

*Received June 03, 2026
Accepted June 30, 2026*

УДК 616.24-036.12:616.438-007.21:(616-07:616-08-039.12)

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-148-153

**СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДИ ДЖОРДЖИ (СИНДРОМА
ДЕЛЕЦИИ 22q11.2) У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

С.В.Пичугина¹, Г.П.Евсеева¹, О.А.Генова², С.В.Супрун¹, В.К.Козлов¹, О.А.Лебедько¹

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Синдром Ди Джорджи (делеция 22q11.2) – генетическая патология с широким фенотипическим полиморфизмом. Его основными проявлениями являются пороки сердца, иммунодефицит на фоне гипоплазии тимуса и гипокальциемия из-за дисфункции паращитовидных желез. Высокая вариабельность клинических сочетаний часто маскирует синдром под транссиндромальную коморбидность, существенно затрудняя его своевременную верификацию. **Цель.** Описать клинический случай диагностики неполного синдрома делеции 22q11.2 (Ди Джорджи) у ребенка 15 лет с хроническими неспецифическими заболеваниями легких для ознакомления врачей с клиническими особенностями заболевания и современными возможностями диагностики. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской карты пациента, наблюдавшегося в Хабаровском филиале ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД. **Результаты.** Описана орфанная генетическая патология – неполная форма синдрома Ди Джорджи. Манифестация заболевания произошла в возрасте семи месяцев. Клиническая картина развилась на фоне врожденного порока органов дыхания и характеризовалась отягощенным пульмонологическим анамнезом (повторные пневмонии, бронхиальная астма). Также у пациента были диагностированы гипоплазия тимуса, селективный дефицит иммуноглобулина А, относительный Т-хелперный дефицит и гипопаратиреоз. Верифицировать диагноз удалось лишь в 15-летнем возрасте по результатам полногеномного секвенирования, выявившего гетерозиготную делецию региона 22q11.2. **Заключение.** Данное наблюдение демонстрирует сложность своевременного выявления неполной формы синдрома Ди Джорджи в условиях отсутствия раннего молекулярно-генетического скрининга.

Ключевые слова: дети, поражение легких, синдром Ди Джорджи.

**CASE OF LATE DIAGNOSIS OF DIGEORGE SYNDROME (22q11.2 DELETION
SYNDROME) IN A PATIENT WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES**

S.V.Pichugina¹, G.P.Evseeva¹, O.A.Genova², S.V.Suprun¹, V.K.Kozlov¹, O.A.Lebed'ko¹

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

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Far Eastern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 35 Muravyova-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, 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., Генова О.А., Супрун С.В., Козлов В.К., Лебедько О.А. Случай поздней диагностики синдрома Ди Джорджи (синдрома делеции 22q11.2) у больного с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.148–153. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-148-153

For citation:

Pichugina S.V., Evseeva G.P., Genova O.A., Suprun S.V., Kozlov V.K., Lebed'ko O.A. Case of late diagnosis of DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome) in a patient with chronic nonspecific lung diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniia = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):148–153 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-148-153

SUMMARY. Introduction. DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion) is a genetic disorder characterized by wide phenotypic polymorphism. Its main manifestations include congenital heart defects, immunodeficiency due to thymic hypoplasia, and hypocalcemia resulting from parathyroid gland dysfunction. High variability of clinical combinations often masks the syndrome as transsyndromic comorbidity, substantially complicating its timely verification. **Aim.** To describe a clinical case of incomplete 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome) diagnosed in a 15-year-old patient with chronic nonspecific lung diseases, in order to familiarize physicians with the clinical features of the disease and current diagnostic capabilities. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the medical record of a patient followed up at the Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Child Protection was performed. **Results.** A rare genetic pathology – incomplete form of DiGeorge syndrome – is described. Disease manifestation occurred at the age of seven months. The clinical picture developed against the background of a congenital malformation of the respiratory organs and was characterized by a complicated pulmonological history (recurrent pneumonia, bronchial asthma). The patient was also diagnosed with thymic hypoplasia, selective immunoglobulin A deficiency, relative T-helper cell deficiency, and hypoparathyroidism. The diagnosis was verified only at the age of 15 years based on whole-genome sequencing results, which revealed a heterozygous deletion of the 22q11.2 region. **Conclusion.** This case report demonstrates the difficulty of timely detection of the incomplete form of DiGeorge syndrome in the absence of early molecular genetic screening.

Key words: children, lung damage, DiGeorge syndrome.

Синдром Ди Джорджи, названный в честь его первооткрывателя, доктора Анджело Ди Джорджи, был впервые описан в 1965 году и также известен как синдром делеции 22q11.2. Это наследственное заболевание, обусловленное потерей небольшого участка ДНК длинного плеча 22-й хромосомы в регионе 11.2. Микроделеция, затрагивающая несколько генов, встречается приблизительно у 1 из 4000 живорожденных. Тяжесть проявления синдрома положительно коррелирует с протяженностью делетированного сегмента, что в большой степени определяет его клинический полиморфизм. Наиболее характерны такие признаки как: врожденные пороки сердца; нарушения развития тимуса, приводящие к иммунодефицитам; гипоплазия и гипофункция паращитовидных желез с последующей гипокальциемией; деформация твердого и мягкого неба с нарушением фонации; отставание в физическом и психомоторном развитии; определенный лицевой дизморфизм и ряд других нарушений [1, 2].

Тяжелые формы синдрома делеции 22q11.2 наиболее часто диагностируются в раннем детстве из-за наличия гипокальциемии в неонатальном периоде, снижения иммунитета или врожденных пороков развития сердца или лица. Однако многообразие клинических симптомов и отсутствие четких диагностических маркеров нередко приводят к поздней диагностике самого синдрома и первичного иммунодефицита в его составе и, как следствие, к формированию необратимых изменений легочной ткани. Между тем, своевременная диагностика и ранняя активная лечебная тактика позволяют не только достичь стабилизации состояния, но и избежать структурных нарушений и предотвратить прогрессирование респираторных повреждений [3, 4]. Выявление синдрома Ди Джорджи впервые во взрослом возрасте вследствие низкой настороженности врачей различных специальностей, а также вследствие большого разнообразия его фенотипической манифестации и наличия легких форм происходит крайне редко [5, 6].

Цель: описать клинический случай диагностики неполного синдрома делеции 22q11.2 (Ди Джорджи) у ребенка 15 лет с хроническими неспецифическими заболеваниями легких для ознакомления врачей с клиническими особенностями заболевания и современными возможностями диагностики.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 2008 г.р. *Анамнез.* Пациент от 4-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в первом триместре и фетоплацентарной недостаточности. Роды вторые, срочные (на 40-й неделе), физиологические. Масса тела при рождении составила 2860 г, длина – 49 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Выписан из родильного дома в срок. В раннем возрасте отмечалось отставание в психомоторном и речевом развитии: самостоятельно сел в 8 месяцев, фразовая речь сформировалась к 3 годам 10 месяцам. Из анамнеза семьи известно, что мать страдает аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом, миопией и полинозом, а также перенесла операцию по поводу опухоли головного мозга. У отца диагностированы псориаз, артроз и гипопаратиреоз.

История заболевания: в возрасте 7 месяцев ребенок был госпитализирован в клинику Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД. При поступлении предъявлялись жалобы на поперхивание и затяжной лающий кашель. На основании комплексного обследования был верифицирован вирусно-бактериальный бронхит затяжного течения. При проведении инструментального скрининга по данным ультразвукового исследования органов шеи и средостения была выявлена гипоплазия вилочковой железы (суммарный объем – 3,4 см³), паращитовидные железы с обеих сторон не лоцировались. По результатам эхокардиографии была обнаружена дополнительная хорда левого желудочка; аорта и аортальный клапан – без патологических изменений.

В последующем пациент перенес пять эпизодов левосторонней пневмонии, требовавших ежегодной гос-

питализации. Течение повторных острых респираторных заболеваний регулярно осложнялось бронхообструктивным синдромом.

В 4 года 6 месяцев был установлен диагноз: «бронхиальная астма средней степени тяжести, персистирующего течения», базисное лечение проводилось серетидом.

Проведенное иммунологическое исследование: лейкоциты $6,0 \times 10^9$ /л (референсный интервал $5,0\text{--}12,0 \times 10^9$ /л), IgA – 0,42 г/л (при референсных значениях 0,52–3,12), IgM – 0,31 г/л (0,58–1,0), Ig G – 6,44 г/л (3,5–14,9), Ig E – 277,5 МЕ/мл (норма до 70); ЦИК – 8 у.е. (референсное значение 13–27). При иммунофенотипировании лимфоцитов абсолютное число лейкоцитов (CD45⁺) составило 2460 кл/мкл. Отмечался нормальный относительный уровень общих Т-лимфоцитов (CD3⁺/CD45⁺) – 57% (референсный интервал 55–84%) при абсолютном содержании CD3⁺ 1407 кл/мкл (690–2540). При этом выявлено снижение относительного количества Т-хелперов до 22% (референсное значение 31–60%) при сохранном их абсолютном числе – 537 кл/мкл (410–1590). Остальные показатели находились в пределах референсных значений: Т-цитотоксические лимфоциты (CD3⁺CD8⁺) – 31% и 763 кл/мкл (190–1140); дублирующие Т-клетки (CD3⁺CD4⁺CD8⁺) – 4 кл/мкл. Естественные киллеры (NK-клетки, CD16⁺CD56⁺) составили 21% (5–27%) и 507 кл/мкл (90–590); В-лимфоциты (CD19⁺) – 19% (6–25%) и 470 кл/мкл (90–660). Была зафиксирована гипои иммуноглобулинемия класса А, Т-хелперный дефицит.

В общем анализе крови: легкая эозинофилия – $0,43 \times 10^9$ /л (при референсных значениях $0,02\text{--}0,30 \times 10^9$ /л), низконормальное количество тромбоцитов – 160×10^9 /л (при референсных значениях $150\text{--}400 \times 10^9$ /л).

В биохимическом анализе крови: выявлен уровень общего кальция 2,2 ммоль/л (референсное значение 2,15–2,50 ммоль/л), ионизированного кальция – 0,86 ммоль/л (референсное значение 1,03–1,23 ммоль/л), фосфора – 1,8 ммоль/л (референсное значение 1,29–2,26 ммоль/л).

С целью дифференциальной диагностики пациенту было проведено обследование на муковисцидоз: диагноз был исключен на основании нормальных показателей хлоридов пота (22 мкмоль/л при массе пробы 140 мг). При ПЦР-исследовании мазков из носоглотки ДНК/РНК пневмотропных возбудителей не выявлялись. Данных за сопутствующую патологию щитовидной железы не было получено. Гормональный профиль соответствовал состоянию эутиреоза: уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил 2,12 мЕд/л, свободного тироксина (Т4 св.) – 12,9 пмоль/л; аутоантитела к ткани щитовидной железы не обнаружены. На основании стойкого снижения уровней паратгормона (1,41 пмоль/л) и ионизированного кальция у пациента был верифицирован гипопаратиреоз (МКБ-10: E20.9).

Учитывая столь длительный респираторный анамнез, для исключения врожденного порока развития лег-

ких ребенок в возрасте 10 лет был обследован на базе хирургического отделения КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» им. А.К. Пиотровича Минздрава Хабаровского края (г. Хабаровск). По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и шеи был верифицирован порок развития дыхательной системы: врожденный стеноз нижней трети трахеи II степени, сужение просвета гортани, а также аномалия ветвления бронхиального дерева – трахеальный бронх (сепарация S₁ правого легкого в трахею). Кроме того, визуализирована киста левой доли щитовидной железы. При бронхоскопии документированы: трахеомалация 1 степени, трахеальный бронх справа. По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии был выявлен рефлюкс-эзофагит.

В 2022 году, в возрасте 14 лет пациент был обследован в НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова Минздрава России. При осмотре выявлены особенности фенотипа (стигмы дизэмбриогенеза): диспластичные ушные раковины, приросшие мочки ушей, миндалевидный разрез глазных щелей. При цитогенетическом исследовании лимфоцитов периферической крови определен нормальный мужской кариотип – 46,XY. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена (НБО) данных за наследственные аминокислотопатии не выявил. При энзимодиагностике в лаборатории НБО показатели активности лизосомальных ферментов находились в пределах референсных значений. Диагноз гипопаратиреоза был подтвержден. В качестве патогенетической терапии назначен альфа-кальцидол в суточной дозе 0,5 мкг с последующим мониторингом уровня кальция в крови. Также в схему лечения был включен холекальциферол в дозировке 2500 МЕ/сутки.

В 2024 г. в лаборатории молекулярной патологии ООО «Геномед» (г. Москва) было проведено полногеномное секвенирование ДНК. По результатам FISH-исследования была обнаружена делеция региона 22q11.2 в гетерозиготном состоянии, что соответствует неполному синдрому Ди Джорджи (42.2.82).

В 2025 г. пациент был обследован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Было проведено исследование с применением универсальных маркеров Т- и В-клеточных иммунодефицитов – TREC (T-cell receptor recombination excision circles) и KREC (kappa-deleting recombination excision circles). По его данным выявлены следующие уровни: TREC – 19,5 копий/10⁵ лейкоцитов (референсный интервал 533–2599), KREC – 2002,4 копий/10⁵ лейкоцитов (референсный интервал 162–2900). Полученные результаты подтвердили диагноз первичного иммунодефицитного состояния с избирательным дефицитом Т-лимфоцитов.

Пациент постоянно наблюдается многопрофильной командой специалистов: неврологом – с диагнозом: «резидуальная энцефалопатия с когнитивными, поведенческими, коммуникативными нарушениями, отставание в психомоторном развитии, нарушение мелкой

моторики, поперхивание»; эндокринологом – с диагнозом: «гипоплазия тимуса, гипопаратиреоз синдромальный»; генетиком – с диагнозом: «синдром делеции хромосомы 22q11.2 (синдром Ди Джорджи)» (код по МКБ-10: Q93.5 другие делеции части хромосомы); пульмонологом – с диагнозом: «врожденный порок развития трахеи, трахеальный бронх верхней доли правого легкого»; окулистом – с диагнозом: «гиперметропический астигматизм, амблиопия слабой степени»; аллергологом-иммунологом – с диагнозом: «первичное иммунодефицитное состояние, бронхиальная астма, сезонный аллергический ринит»; ортопедом – с диагнозом: «плоскостопие, варусная деформация нижних конечностей»; ревматологом – с диагнозом: «васкулит, ограниченный кожей»; гематологом – с диагнозом: «хроническая пигментная пурпура Шамберга (геморрагический васкулит)»; гастроэнтерологом – с диагнозом: «гастроэзофагально-рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит А степень».

В настоящее время соматический статус пациента остается стабильным. Однако в динамике отмечается прогрессирование когнитивных и поведенческих нарушений, а также декомпенсация психического статуса в виде манифестации тревожного расстройства, что полностью согласуется с естественным течением данного генетического синдрома.

Обсуждение

На сегодняшний день описано более 190 симптомов заболевания, которые могут затрагивать практически все органы и системы ребенка, что затрудняет диагностику синдрома Ди Джорджи [7]. Кроме этого, клинические проявления синдрома широко варьируют в разные возрастные периоды [8].

В описанном клиническом наблюдении позднего выявления патологии верифицирована гетерозиготная делеция локуса 22-й хромосомы, что соответствует неполной форме синдрома Ди Джорджи [9]. Классический фенотип данного симптомокомплекса включает аномалии лицевого скелета (расщелину твердого неба), врожденный порок сердца (ВПС), иммунодефицит вследствие гипо- или аплазии тимуса, а также гипокальциемию как результат недоразвития паращитовидных желез [10]. При отсутствии указанной манифестации заболевание редко распознается в раннем возрасте, что приводит к выраженной задержке верификации нозологии. Ввиду выраженного клинического полиморфизма критически важно накапливать данные, способствующие своевременному скринингу и выявлению синдрома Ди Джорджи, особенно при его стертых и атипичных формах.

Выраженный клинический полиморфизм синдрома Ди Джорджи диктует необходимость персонализированного подхода к терапии с привлечением междисциплинарной команды специалистов. Семьи таких пациентов нуждаются в динамическом консультировании, поскольку спектр медицинских и реабилитацион-

ных задач закономерно трансформируется по мере взросления ребенка. Широта фенотипического спектра и гетерохронность манифестации симптомов исключают возможность точного долгосрочного прогнозирования уровня функционирования и инвалидизации в каждом конкретном случае. В связи с этим обосновано внедрение комплексных протоколов ведения, охватывающих как облигатные, так и факультативные проявления патологии. Систематический анализ клинической картины с учетом системного характера поражения, своевременное молекулярно-генетическое тестирование, а также раннее начало таргетной и симптоматической терапии позволяют предотвратить жизнеугрожающие осложнения, существенно повышая качество жизни и потенциал социальной адаптации лиц с делецией 22q11.2 [7, 11].

Этот случай наглядно иллюстрирует, насколько трудно вовремя распознать врожденную генетическую патологию при ее атипичном или стертом течении. Отсутствие классических патогномоничных маркеров заболевания в сочетании с преобладанием маскирующей интеркуррентной патологии существенно снижает диагностическую настороженность врачей и приводит к отсроченной постановке верного диагноза.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности верификации неполной формы синдрома Ди Джорджи в реальной клинической практике. Несмотря на наличие у пациента развернутого симптомокомплекса, включающего гипопаратиреоз, гипоплазию тимуса с ранней манифестацией комбинированного иммунодефицита (повторные пневмонии, частые острые респираторные вирусные инфекции с обструктивным синдромом, бронхиальная астма, Т-хелперный дефицит, гипоиimmunoglobулинемия класса А), а также тромбоцитопению с последующим развитием васкулита и специфические особенности лицевого черепа, период до установления окончательного диагноза составил более 10 лет. Ключевая сложность данного случая обусловлена отсутствием одного из облигатных проявлений патологии – врожденного порока сердца – при одновременном наличии порока развития органов дыхания, что сместило вектор диагностического поиска и привело к верификации синдрома Ди Джорджи только в 15-летнем возрасте.

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. McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) // *Medicine* (Baltimore). 2011. Vol.90, №1. P.1–18. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182060469>
2. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Власова Е.В., Болков М.А. Семейный случай синдрома Ди Джорджи (синдрома делеции 22q11.2) // *Медицинская иммунология*. 2017. Т.19, №1. С.95–100. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-95-100>
3. Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Швец О.В., Лев Н.С., Костюченко М.В., Зимин С.Б. Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. Т.61, №5. С.57–63. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-57-63>
4. Разживин С.А., Демьяшина М.С., Радаева О.А., Новикова Л.В., Измайлова Э.Э. Синдром Ди Джорджи – сложный клинический диагноз // *Трудный пациент*. 2018. Т.16, №1-2. С.32–35. EDN:YULGCK.
5. Bassett A.S., Chow E.W.C., Husted J., Weksberg R., Caluseriu O., Webb G.D., Gatzoulis M.A. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome // *Am. J. Med. Genet. A*. 2005. Vol.138, №4. P.307–313. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30984>
6. Lee S.K., Lee M.J., Lee H.J., Kim B.K., Sohn Y.B., Chung Y.S. A case of CATCH22 syndrome diagnosed in postmenopausal woman // *J. Bone Metab.* 2013. Vol.1, Iss.20, P.57–60. <https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.57>
7. Maggadottir S.M., Sullivan K.E. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome) // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013. Vol.6. P.589–594. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.08.003>
8. Никитина И.А., Цой Е.Г., Цигельник С.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В. Клинический случай синдрома делеции хромосомы 22Q11.2 (Синдром Ди Джорджи) // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2020. Т.80, №1. С.44–47. <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10008>
9. Schwinger E., Devriendt K., Rauch A., Philip N. Clinical utility gene card for: DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome, Shprintzen syndrome, chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2, TBX1) // *Eur. J. Hum. Genet.* 2010. Vol.18, №9. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.5>
10. Клинические рекомендации МЗ РФ Синдром делеции 22 хромосомы (синдром Ди Георга (Ди Джорджи)). 2018. URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/424.html
11. Fung W.L.A., Butcher N.J., Costain G., Andrade D.M., Boot E., Chow E.W., Chung B., Cytrynbaum C., Faghfoury H., Fishman L., García-Miñaur S., George S., Lang A.E., Repetto G., Shugar A., Silversides C., Swillen A., van Amelsvoort T., McDonald-McGinn D.M., Bassett A.S. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome // *Genet. Med.* 2015. Vol.17, №8, P.599–609. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.175>

REFERENCES

1. McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) *Medicine* (Baltimore) 2011; 90(1):1–18. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182060469>.
2. Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Vlasova E.V., Bolkov M.A. [Familial case of chromosome 22q11.2 deletion syndrome]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)* 2017; 19(1):95–100 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-95-100>
3. Dyakova S.E., Mizernitsky Yu.L., Shvets O.V., Lev N.S., Kostyuchenko M.V., Zimin S.B. [DiGeorge syndrome in the practice of a pediatric pulmonologist]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2016; 61(5):57–63 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-57-63>
4. Razzhivin S.A., Demyashina M.S., Radaeva O.A., Novikova L.V., Izmaylova E.E. [Di George syndrome is a complex clinical diagnosis]. *Trudnyy patsient = Difficult Patient* 2018; 16(1-2):32–35 (in Russian).
5. Bassett A.S., Chow E.W.C., Husted J., Weksberg R., Caluseriu O., Webb G.D., Gatzoulis M.A. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*. 2005; 138(4):307–313. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30984>
6. Lee S.K., Lee M.J., Lee H.J., Kim B.K., Sohn Y.B., Chung Y.S. A case of CATCH22 syndrome diagnosed in postmenopausal woman. *J. Bone Metab.* 2013; 20(1):57–60. <https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.57>
7. Maggadottir S.M., Sullivan K.E. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 6:589–594. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.08.003>
8. Nikitina I.A., Tsoi E.G., Tsigelnik S.V., Moses V.G., Elgina S.I., Rudaeva E.V. [Clinical case of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (Di-Georgie syndrome)]. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and baby in Kuzbass* 2020; 80(1):44–47 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10008>
9. Schwinger E., Devriendt K., Rauch A., Philip N. Clinical utility gene card for: DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome, Shprintzen syndrome, chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2, TBX1). *Eur. J. Hum. Genet.* 2010; 18(9):20125192. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.5>
10. [Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation chromosome 22 deletion syndrome (Di Giorgi syndrome)]. (Update 2018) (in Russian). Available at: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/424.html
11. Fung W.L.A., Butcher N.J., Costain G., Andrade D.M., Boot E., Chow E.W., Chung B., Cytrynbaum C., Faghfoury H., Fishman L., García-Miñaur S., George S., Lang A.E., Repetto G., Shugar A., Silversides C., Swillen A., van Amelsvoort T., McDonald-McGinn D.M., Bassett A.S. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet. Med.* 2015; 17(8):599–609. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.175>

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

Оксана Алимовна Генова, канд. мед. наук, врач генетик, доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: genetik_genova@mail.ru

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

Владимир Кириллович Козлов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, 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: leoaf@mail.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, D.Sc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: evseeewa@yandex.ru

Oksana A. Genova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital and Faculty Pediatrics with the Course of Propaedeutics of Childhood Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Far Eastern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: genetik_genova@mail.ru

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

Vladimir K. Kozlov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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, D.Sc. (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 15.06.2026
Принята к печати 29.07.2026

Received June 15, 2026
Accepted July 29, 2026

УДК 577.125.8:(616.248:616-008.9:612.017)616-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-154-168

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ С НЕЙРОИММУННЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

О.Ю.Кытикова, Т.П.Новгородцева, М.В.Антонюк, В.В.Кнышова, Т.А.Гвозденко

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

РЕЗЮМЕ. В научной литературе последних лет активно обсуждаются нейроиммунные механизмы и их роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Появляются данные о взаимосвязи нейротрофических факторов с липидным метаболизмом при астме. При всей значимости существующих исследований, данных литературы недостаточно для обоснования нейро-иммуно-липидной модели БА, определяющей патогенетическую взаимосвязь между тремя системами. Нейротрофический фактор мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) вовлекается в патогенез гиперреактивности и ремоделирования бронхов, объединяя нейроиммунные механизмы патогенеза БА. Нарушения липидного метаболизма при БА, включая дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов, а также изменения уровня сфинголипидов и холестерина клеточных мембран, способны влиять на экспрессию BDNF и его рецептора, формирующих BDNF/TrkB сигнальный путь. Это позволяет рассматривать взаимоотношения липидов и нейротрофинов как механизм, связывающий метаболическую дисрегуляцию с нейроиммунным воспалением и ремоделированием дыхательных путей при БА. В данном механизме липидам отводится роль медиаторов, модулирующих активность BDNF за счет активации сигнальных путей, регулирующих транскрипцию гена BDNF. Дальнейшие исследования позволят обосновать единую нейро-иммуно-липидную модель патогенеза БА.

Ключевые слова: BDNF, липиды, нейроиммунное воспаление, бронхиальная астма.

THE ASSOCIATION OF METABOLIC DYSREGULATION WITH NEUROIMMUNE AIRWAY INFLAMMATION IN ASTHMA

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, M.V.Antonyuk, V.V.Knyshova, T.A.Gvozdenco

*Vladivostok branch of Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute
of Medical Climatology and Rehabilitation, 73-g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. Neuroimmune mechanisms and their role in the pathogenesis of asthma have been actively discussed in the scientific literature in recent years. There is emerging evidence of a relationship between neurotrophic factors and lipid metabolism in asthma. Despite the significance of existing research, the literature is insufficient to support a neuro-immune-lipid model of asthma that defines the pathogenetic relationship between these three systems. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is implicated in the pathogenesis of bronchial hyperreactivity and remodeling, integrating the neuroimmune mechanisms of asthma pathogenesis. Lipid metabolism disturbances in asthma, including an imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory lipid mediators, as well as changes in sphingolipid and cholesterol levels in cell membranes, can influence the expression of BDNF and its receptor, which form the BDNF/TrkB signaling pathway. This allows us to consider the relationship between lipids and neurotrophins as a mechanism linking metabolic dysregulation with neuroimmune inflammation and airway remodeling in asthma. In this mechanism, lipids are considered to act as me-

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытикова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:

Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Кнышова В.В., Гвозденко Т.А. Связь метаболической дисрегуляции с нейроиммунным воспалением дыхательных путей при бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.154–168. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-154-168

For citation:

Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Gvozdenco T.A. The association of metabolic dysregulation with neuroimmune airway inflammation in asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):154–168 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-154-168

diators modulating BDNF activity by activating signaling pathways that regulate BDNF gene transcription. Further research will help substantiate a unified neuro-immune-lipid model of asthma pathogenesis.

Key words: BDNF, lipids, neuroimmune inflammation, asthma.

Понимание патогенеза бронхиальной астмы (БА) достигло существенного прогресса за последние несколько лет в связи с успешным развитием исследований, сфокусированных на изучении эндотипов заболевания [1], врождённых лимфоидных клеток второго типа – ILC2 (от англ. type 2 innate lymphoid cells), продуцирующих интерлейкины и запускающих эозинофильное воспаление дыхательных путей [2], процессов ремоделирования дыхательных путей, роли микробиома [3], метаболических нарушений [4], а также на нейро-иммунных взаимодействиях при данной патологии [5, 6]. В совокупности эти работы подчеркивают сложность клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза БА.

В настоящее время представляется интересным и достаточно новым изучение связи нейроиммунных нарушений с метаболизмом липидов. Изучение нейроиммунных нарушений при БА базируется на раскрытии медиаторной роли нейротрофинов – NT (от англ. neurotrophin) и нейропептидов, связывающих нервную систему, иммунные клетки, эпителий дыхательных путей и участвующих в формировании гиперреактивности и хронического воспаления бронхов [5, 7–9]. В нейроиммунный механизм патогенеза БА широко вовлечен один из NT – нейротрофический фактор мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [9–13]. Имеются данные, что экспрессия BDNF может зависеть от действия провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов – оксипинов. Так, описывается влияние на BDNF и сигнальные пути, вовлеченные в его образование, простагландинов [14, 15], лейкотриенов [16], липоксигеназных продуктов (hydroxyoctadecadienoic acid, HODE) [17], которые способны вызывать бронхоконстрикцию, гиперреактивность дыхательных путей и повреждение бронхолегочного эпителия [3, 4].

Кроме того, вероятно тесная взаимосвязь активности данного NT с эндогенными специализированными проразрешающими медиаторами – SPMs (от англ. specialized pro-resolving mediators), играющими ключевую роль в разрешении воспаления через подавление продукции провоспалительных цитокинов и снижение оксидативного стресса [18–20]. Их действие направлено на модуляцию нейроиммунного воспаления при БА и, вероятно, опосредованное восстановление функции BDNF.

Важное значение имеет взаимосвязь BDNF со структурой липидных микромонов мембраны (липидных рафтов), богатых холестерином и сфинголипидами [15, 16]. Известно, что зрелый BDNF (от англ. mature BDNF (mBDNF)) связывается со своим рецептором и перемещается в липидные рафты, где происходит активация BDNF-зависимых сигнальных путей [21–24]. При БА наблюдаются нарушения метаболизма

сфинголипидов и холестерина [25–28]. Изменения их локальной концентрации в липидных рафтах способны повлиять на BDNF-сигнальный путь и, соответственно, патогенез БА.

Несмотря на важное значение нарушений липидного обмена при БА, связь BDNF и липидов при данной патологии изучена слабо. Современные исследования подтверждают ряд механизмов их взаимодействия, которые могут иметь место в патогенезе заболевания [14–20], в частности в формировании его отдельных фенотипов, в том числе БА, ассоциированной с ожирением [29]. Липидам может отводиться роль медиаторов, модулирующих активность BDNF за счет активации сигнальных путей, регулирующих транскрипцию гена *BDNF*.

Цель данного обзора заключается в систематизации знаний по метаболической дисрегуляции и нейроиммунному воспалению при БА для поиска имеющихся взаимосвязей.

Данный описательный обзор литературы основан на всестороннем анализе доступных публикаций по состоянию на апрель 2026 года. Был проведен систематический поиск в базе данных PubMed. Ключевые слова «BDNF, липиды, нейроиммунное воспаление, бронхиальная астма» комбинировались с использованием логических операторов (AND, OR). Отбор исследований осуществлялся на основе их вклада в детализацию механизмов или получение доказательств взаимодействия между BDNF и липидными медиаторами. Приоритет отдавался оригинальным исследованиям и обзорам последнего десятилетия.

Роль BDNF в нейроиммунных нарушениях при бронхиальной астме

Нервная и иммунная системы совместно координируют механизмы защиты организма [30]. Нейроны обнаруживают сигнал опасности посредством ноцицепторов и механорецепторов, высвобождая нейромедиаторы, в то время как иммунные клетки идентифицируют повреждение и запускают иммунные реакции, направленные на восстановление тканей после повреждения [31]. Наличие рецепторов нейротрансмиттеров на иммунных клетках и рецепторов цитокинов на нейронах позволило объединить нервную и иммунную системы в единую нейроиммунологическую сеть, объясняющую как нейронные цепи влияют на иммунные реакции при воспалении [32, 33].

Ряд исследований *in vivo* и *in vitro* демонстрируют тесное взаимодействие нервной и иммунной систем в регуляции функции легких [33–36]. В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о наличии дисбаланса во взаимоотношениях между нейронами и иммунными клетками, играющего важную роль в инициации нейрогенного воспаления и развитии

гиперреактивности дыхательных путей при БА [5, 7, 8, 35]. Воздействие аллергенов вызывает активацию сенсорных нейронов у пациентов. Это запускает секрецию провоспалительных нейропептидов и нейротрансмиттеров, которые стимулируют ILC2 и индуцируют иммунный ответ Th2-типа (Т-хелперов 2-го типа). В свою очередь иммунокомпетентные клетки выделяют собственные медиаторы, побуждая нервные окончания к дополнительной выработке NT. Возникает порочный круг, пролонгирующий патологический процесс [36]. Таким образом, данные сигнальные молекулы (NT) служат связующим звеном между иммунной и нервной системами, обеспечивая хроническое течение заболевания в бронхолегочном тракте [37].

При БА наблюдается повышенная экспрессия нейротрофина mBDNF и его предшественника pro-BDNF (от англ. pro-brain-derived neurotrophic factor) [8, 10, 13, 38–40]. При этом как pro-BDNF, так и mBDNF активируют и поддерживают воспаление в бронхолегочной системе [8, 10, 38]. Образование mBDNF происходит из pro-BDNF внутри клетки при участии внутриклеточных протеаз (фурин/проконвертазы). Оба вещества способны секретироваться во внеклеточное пространство. При этом pro-BDNF расщепляется внеклеточными матриксными металлопротеиназами (МПП) или тканевым активатором плазминогена (t-PA) с образованием mBDNF и pro-peptide BDNF [38, 41, 42]. Далее mBDNF и pro-BDNF взаимодействуют с определенными рецепторами на клеточных мембранах и активируют ряд сигнальных путей [39, 42, 43].

Pro-BDNF связывается с нетирозинкиназным низкоаффинным рецептором p75NTR (от англ. pan 75 neurotrophin receptor) [42], сортилином и белком FSTL4 (от англ. follistatin-like 4) [43]. В результате этого взаимодействия происходит активация сигнальных каскадов JNK (от англ. c-Jun N-terminal kinases) и RIPK2/TRAF6 (от англ. receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 2 (RIPK2), tumor necrosis factor receptor associated factor 6 (TRAF6)). Последний активирует провоспалительный ядерный фактор каппа-B (от англ. nuclear factor kappa-B (NF-κB)) и путь RhoGDI/RhoA (от англ. Rho-specific guanine nucleotide dissociation inhibitors (RhoGDI) / Ras homolog gene family A (RhoA)) [39]. Посредством активации этих каскадов в дыхательных путях формируется воспаление, апоптоз нейронов и гладкомышечных клеток, запускаются процессы ремоделирования бронхов [38].

Нейротрофин mBDNF связывается с высокоаффинным протеин-тирозинкиназным рецептором TrkB (от англ. tropomyosin-related kinase B receptor) и перемещается в липидные рафты [21, 22]. Стоит отметить, что часть mBDNF депонируется во внеклеточном матриксе, где связывается с гликозаминогликанами и протеогликанами, главным образом с гепарансульфатными протеогликанами (HSPG) [44]. В результате взаимодействия mBDNF с TrkB активируется сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR (от англ. phosphoinositide 3-kinase

(PI3K) / protein kinase B (Akt) / mechanistic target of rapamycin (mTOR), отвечающий за выживание нейронов и ненейрональных клеток [11, 45, 47]. При БА чрезмерная стимуляция этого каскада запускает пролиферацию гладкомышечных элементов, разрастание бокаловидных клеток, обильную секрецию слизи и усиливает нейрогенное воспаление. В совокупности данные изменения приводят к формированию гиперреактивности и ремоделированию бронхов [46, 47]. mBDNF также активирует ERK/MAPK-киназный каскад (от англ. extracellular signal-regulated kinase (ERK) / mitogen-activated protein kinase (MAPK)), усиливающий рост нейронов, отвечающий за нейропластичность, регулирующий экспрессию генов, пролиферацию клеток и продукцию медиаторов воспаления [11]. Избыточная экспрессия данного пути способствует ремоделированию дыхательных путей и развитию гиперреактивности бронхов [48]. Важно, что в результате активации ERK/MAPK каскада и PI3K/Akt/mTOR сигнального пути происходит активация клеточного фактора CREB (от англ. cAMP-response element binding protein), запускающего транскрипцию гена *BDNF* [48, 49]. Взаимодействие mBDNF с TrkB также активирует путь PLC-γ/PKC (от англ. phospholipase C (PLC) / protein kinase C (PKC)), ответственный за передачу сигналов через синапсы [11] и вовлеченный в развитие бронхоспазма, воспаления и ремоделирования бронхов через Ca²⁺-зависимые механизмы и NF-κB [50].

Основная функция mBDNF при взаимодействии с TrkB заключается в противовоспалительном и нейропротективном эффекте, который реализуется за пределами дыхательной системы [51]. При БА с повышением mBDNF связывают усиление иннервации бронхов и их гиперреактивности, поэтому в контексте данной патологии рассматривают его провоспалительную роль [38, 39, 46]. Известно, что pro-BDNF обладает провоспалительным действием как в дыхательной системе, так и в других системах организма. При взаимодействии с рецептором p75NTR он усиливает хроническое воспаление и способствует развитию ремоделирования и фиброза при БА [8, 38]. Несмотря на то, что за пределами дыхательной системы mBDNF и pro-BDNF прямо противоположны по механизмам действия, при БА уровень обоих белков повышен и ведет к усилению воспаления и ремоделированию бронхов.

Причины повышения mBDNF и pro-BDNF при БА активно изучаются. Во-первых, увеличение количества mBDNF при астме обусловлено его усиленным синтезом гладкомышечными, эпителиальными клетками дыхательных путей, эозинофилами и сенсорными нейронами под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF (от англ. tumor necrosis factor) α, интерлейкина (IL) 4, IL-13) [8, 10, 39]. Высокая концентрация mBDNF поддерживает хроническое персистирующее воспаление, запускает структурную перестройку и фибротизацию [8, 13, 39, 40]. Во-вторых, в результате

взаимодействия mBDNF с TrkB происходит активация вышеперечисленных сигнальных путей, влияющих на клеточный фактор CREB, который запускает транскрипцию генов и выработку BDNF по механизму обратной связи [48, 49]. Последний может поддерживать персистирующее повышение количества BDNF при БА. В-третьих, рост уровня mBDNF может быть обусловлен чрезмерной активностью МПП или t-PA, наблюдаемой при БА [51]. В-четвертых, повышение уровня mBDNF может быть обусловлено высвобождением депонированного mBDNF из внеклеточного матрикса под действием ММП [52]. Наконец, нарушения липидного метаболизма при БА также способны влиять через нейроиммунные взаимодействия на BDNF/TrkB сигнальный путь [14–20].

Влияние липидных медиаторов на синтез BDNF

Источниками образования липидных медиаторов (эйкозаноидов, или оксипинов), вовлеченных в развитие и разрешение воспаления являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые разделяются на $\omega 9$, $\omega 7$, $\omega 6$ и $\omega 3$ семейства по положению первой двойной связи, ближайшей к метиленовому концу углеродной цепи. Представители первых двух семейств (20:3 $\omega 9$ и 20:4 $\omega 7$) могут образовываться в организме млекопитающих под действием комбинации реакций элонгации (удлинения углеродной цепи) и десатурации (образования двойных связей) и присутствуют в тканях в следовых количествах. ПНЖК $\omega 6$ и $\omega 3$ в организме не образуются, обеспеченность организма этими физиологически важными жирными кислотами зависит от достаточного поступления с пищей эссенциальных линолевой (18:2 $\omega 6$) и α -линоленовой (18:3 $\omega 3$) ПНЖК и эффективности их дальнейшей эндогенной переработки путем десатурации и элонгации. Данные процессы контролируются специфическими ферментами – элонгазами (от англ. elongation of very long chain fatty acids – ELOVL2 и ELOVL5) и десатуразами ($\Delta 5$ десатураза (delta-5 desaturase (D5D) или FADS1) и $\Delta 6$ десатураза (delta-6 desaturase (D6D) или FADS2) [53]. Важное значение при БА имеет баланс между $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК – как источников образования медиаторов с про- и противовоспалительными свойствами. Преобладание $\omega 6$ ПНЖК подавляет противовоспалительное и проразрешающее действие $\omega 3$ ПНЖК [54].

Медиаторы, образующиеся из $\omega 6$ полиненасыщенных жирных кислот

Синтез BDNF может зависеть от эйкозаноидов – метаболитов арахидоновой кислоты (20:4 $\omega 6$) [14–16]. К ним относятся лейкотриены (от англ. leukotrienes, LTs) и простагландины (от англ. prostaglandins, PGs), играющие важную роль в ремоделировании, гиперреактивности дыхательных путей [3, 4, 55].

При активации цитозольной фосфолипазы A2 (PLA2) из фосфолипидов клеточных мембран высво-

бождается арахидоновая кислота. Под действием циклооксигеназ (от англ. cyclooxygenases, COX) арахидоновая кислота преобразуется в PGH₂, который в дальнейшем метаболизируется в PGs (PGE₂, PGD₂, PGF₂ α), тромбоксаны и простагландин с участием специфических синтаз [55] (рис.).

При БА наблюдается повышение продукции PGs, особенно PGD₂ и PGE₂, участвующих в развитии воспаления, бронхиальной гиперреактивности и ремоделировании дыхательных путей [4]. Концентрация PGE₂ существенно повышается при тяжелой БА [19]. В то же время, при аспириновой БА наблюдается высокий уровень PGD₂ и низкий PGE₂ [56]. PGD₂ и PGF₂ α участвуют в развитии бронхоконстрикции [56]. Y. Yu и соавт. предполагают прямое участие PGE₂ в продукции BDNF в гиппокампе [15]. При активации COX-2 запускается синтез PGE₂, который активирует сигнальный путь cAMP/CREB, вовлеченный в синтез BDNF (рис.). В их исследовании также продемонстрировано, что направленное угнетение COX-2 селективным ингибитором SC-58125 блокирует повышение уровня BDNF в гиппокампе после эпилептического статуса [15]. В работе A.J. Hutchinson и соавт. показано, что эндогенный PGE₂, модулируя секрецию BDNF микроглией и астроцитами, способен оказывать как нейротоксическое, так и нейропротективное действие [14].

Под влиянием 5-липоксигеназы (5-LOX) арахидоновая кислота преобразуется в лейкотриен A4 (LTA4) и далее в лейкотриен B4 (LTB4) (рис.). LTB4 действует через свои рецепторы (BLT1 или BLT2), которые экспрессируются как на иммунных клетках, так и в клетках слизистой оболочки бронхов. LTA4 также способен преобразовываться в лейкотриен C4 (LTC4) под действием LTC4-синтазы, который превращается в лейкотриен D4 (LTD4) и лейкотриен E4 (LTE4) с помощью γ -глутамилтранспептидазы и дипептидазы соответственно. LTC4, LTD4 и LTE4 называются цистеинил-лейкотриенами (cys-LTs), поскольку все три содержат цистеиновую группу в своей структуре. Cys-LTs действуют через рецепторы CysLT1R, CysLT2R или CysLT3R, вызывая активацию иммунных клеток, ремоделирование и гиперреактивность дыхательных путей, а также бронхоконстрикцию [3]. CysLTR экспрессируются не только на гладкомышечных клетках бронхов, эозинофилах и тучных клетках, но и на сенсорных нейронах и нейроэндокринных клетках дыхательных путей, что указывает на их участие в нейроиммунных механизмах БА [5]. Активация CysLTR запускает ERK/PI3K – путь, который регулирует выработку BDNF [47, 49] (рис.). Показано, что блокада лейкотриеновых рецепторов при действии их антагониста монтелукаста уменьшает нейровоспаление [57]. При активации сенсорных нейронов под действием LTs высвобождаются нейропептиды и нейротрофины, в частности BDNF. Кроме того, под действием монтелукаста изменяется экспрессия гена BDNF, что свидетельствует о связи между LTs и нейротрофинами [16].

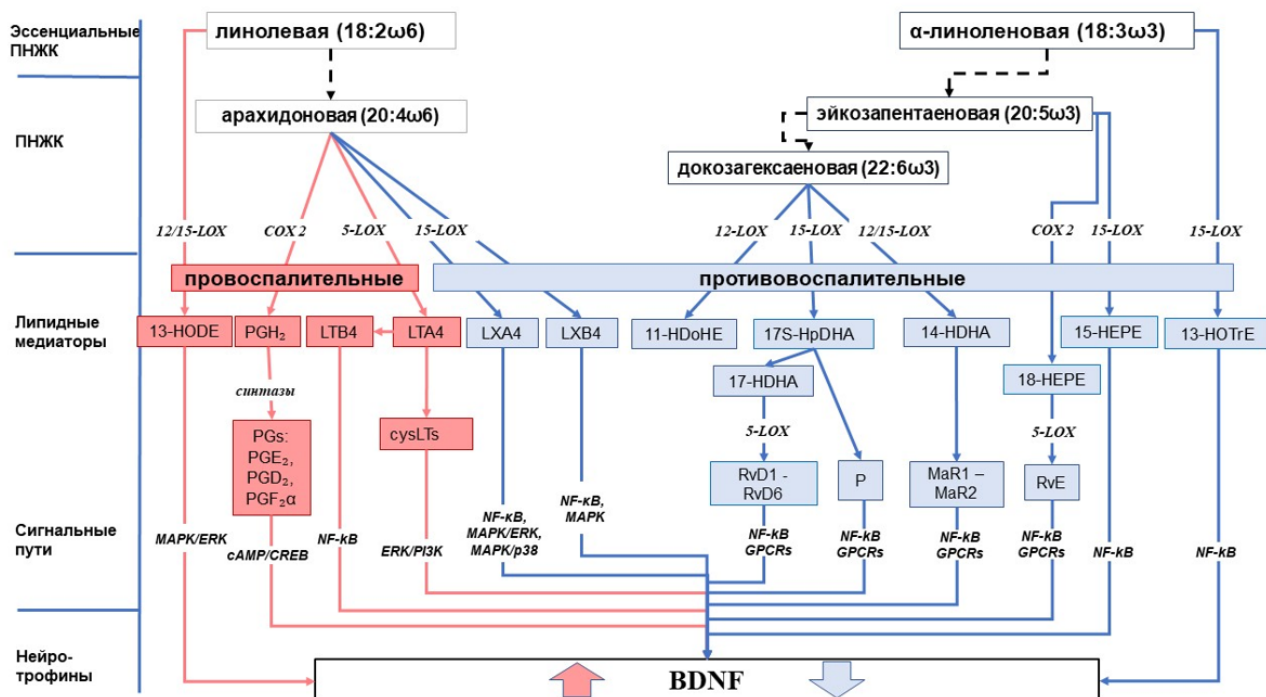


Рис. Роль липидных медиаторов в модуляции нейровоспаления при бронхиальной астме. На рисунке представлено участие ферментов (12/15-LOX – 12/15-липоксигеназа, COX₂ – циклооксигеназа 2, 5-LOX – 5-липоксигеназа, 15-LOX – 15-липоксигеназа, 12-LOX – 12-липоксигеназа); липидных медиаторов (13-HODE – 13-гидроксиоктадекадиеновая кислота, PGs – простагландины, PGH₂ – простагландин H₂, PGE₂ – простагландин E₂, PGD₂ – простагландин D₂, PGF₂α – простагландин F₂α, LTB₄ – лейкотриен B₄, LTA₄ – лейкотриен A₄, cysLTs – цистеиниллейкотриены, LXA₄ – липоксин A₄, LXB₄ – липоксин B₄, 11-HDoHE – 11-гидроксидокозагексаеновая кислота, 17S-HpDHA – 17S-гидроперокси-докозагексаеновая кислота, 17-HDHA – 17-гидроксидокозагексаеновая кислота, 14-HDHA – 14-гидроксидокозагексаеновая кислота, 18-HEPE – 18-гидроксиэйкозапентаеновая кислота, 15-HEPE – 15-гидроксиэйкозапентаеновая кислота, 13-HOTrE – 13-гидрокси-9,11,15-октадекатриеновая кислота, RvD – резольвины D-серии, P – протектины, MaR – марезины, RvE – резольвины E-серии); сигнальных путей (MAPK/ERK – митоген-активируемые протеинкиназы/внутриклеточная сигнально-регулируемая киназа, cAMP/CREB – циклический аденозинмонофосфат/цАМФ-ответный элемент активирующего белка, NF-κB – ядерный фактор «каппа-би», ERK/PI3K – внеклеточная сигнально-регулируемая киназа/фосфоинозитид-3-киназа, MAPK/p38 – митоген-активируемые протеинкиназы/белок p38, MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы, GPCRs – специализированные G-белковые рецепторы) в синтезе нейротрофического фактора мозга – BDNF.

На выработку BDNF оказывают влияние и противовоспалительные липоксины – LXA₄ и LXB₄, вовлеченные в разрешение воспаления (рис.). Их биосинтез осуществляется из арахидоновой кислоты под действием 15-липоксигеназы (15-LOX) через образование 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты (5-HpETE) [4]. LXA₄ ингибирует NF-κB, MAPK/ERK, MAPK/p38 [4], а также образование провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-13, IL-6, (TNF)-α) [58], которые повышают выработку BDNF. Это свидетельствует о том, что LXA₄ может опосредованно снижать избыточную экспрессию BDNF. Также показано, что LXA₄ снижает активность нейронов и блокирует нейровоспаление, что также может оказать опосредованный эффект на снижение уровня BDNF. LXB₄ в свою очередь может косвенно модулировать экспрессию BDNF посредством подавления сигнальных путей NF-κB и MAPK [58], влияющих на CREB-зависимую транскрипцию

гена *BDNF* [49].

Еще одним важным метаболитом, вовлеченным в патогенез БА, является HODE [59] (рис.). Под действием 12/15-липоксигеназы (12/15-LOX) линолевая кислота (18:2ω6) превращается в 13-HODE, повышенный уровень которой вызывает повреждение эпителия дыхательных путей, оксидативный стресс, развитие митохондриальной дисфункции, апоптоз эпителиальных клеток, воспаление и ремоделирование дыхательных путей [59]. 13-HODE может регулировать воспалительные процессы посредством влияния на MAPK/ERK, а значит косвенно влиять на BDNF/TrkB-сигналинг при БА [17].

Таким образом, под влиянием метаболитов арахидоновой и линолевой кислот запускается активация нейроиммунных механизмов и выработка BDNF через провоспалительные цитокины. Соответственно, липидные медиаторы способны косвенно влиять на

BDNF/TrkB-сигналинг при БА.

Медиаторы, образующиеся из ω 3 полиненасыщенных жирных кислот

Метаболиты ω 3 ПНЖК блокируют воспалительную реакцию. Образованные из α -линоленовой (18:3 ω 3) – 13-HOTrE, из эйкозапентаеновой (20:5 ω 3) – 15-HEPE, из докозагексаеновой кислоты (22:6 ω 3) – 11-HDoHE, 17-HDNA, 14-HDNA, а также ряд специализированных про-резольвиновых медиаторов – SPMs (от англ. Specialized Pro-resolving Mediators) способствуют разрешению воспаления путем ингибирования фактора транскрипции NF- κ B [18].

SPMs включают резольвины (Rv, от англ. resolvins) E-серии (RvE), которые синтезируются из эйкозапентаеновой кислоты, D-серии (RvD) — из докозагексаеновой кислоты и RvT-серии (RvT) — из докозапентаеновой кислоты. К SPMs также относят протектины (P, от англ. protectins) и марежины (MaR, от англ. maresins) образующиеся из докозагексаеновой кислоты (рис.). Кроме того, недавно идентифицированы пептид-липидные соединения, к которым относятся конъюгаты Rv, P и MaR. А также идентифицированы дериваты докозагексаеновой кислоты, включающие RvDn-3 DPA (resolvin D-series derivatives from n-3 docosapentaenoic acid), MaRn-3 DPA и PDn-3 DPA [60].

SPMs образуются ферментативным или неферментативным путем. Ферментативные пути включают COX, LOX и цитохром P450. Неферментативный синтез опосредуется процессами перекисного окисления, что приводит к образованию гидроксиэйкозапентаеновых кислот (HEPE). Так, при участии 15-LOX из докозагексаеновой кислоты образуется 17S-гидропероксидокозагексаеновая кислота и далее – протектины и 17S-гидроксидокозагексаеновая кислота (рис.). При участии 5-LOX из последней синтезируются дериваты RvD1–RvD6 [60]. Также из докозагексаеновой кислоты при участии 12/15-LOX образуется 14-гидрокси-докозагексаеновая кислота (14-HDNA) которая дает начало марежинам MaR1 и MaR2 [60]. Противовоспалительные функции SPMs реализуются посредством связывания со специализированными G-белковыми рецепторами (от англ. specialized G protein-coupled receptors (GPCRs) (ALX/FPR2, DRV1/GPR32 и DRV2/GPR18 для Rv; ROR α и ALX/FPR2 для MaR, GPR84; GPR120 для протектинов) [60].

Синтез метаболитов ω 3 ПНЖК нарушается при БА [19, 20]. Так, у пациентов с БА в носовом эпителии наблюдались более низкие уровни 14-HDNA, 15-гидроксиэйкозапентаеновой, 19,20-дигидроксидокозапентаеновой, 17-гидроксидокозагексаеновой, 13-гидрокси-октадекатриеновая кислот и RvD5 [19]. Для больных тяжелой БА также характерно существенное снижение синтеза протектина D1 эозинофилами, которые являются основным источником протектинов [20], а также MaR [61, 62].

Прямые сведения о действии SPMs на BDNF при БА ограничены. Однако их терапевтический потенциал обоснован способностью купировать воспалительный ответ и регулировать нейроиммунные механизмы патогенеза. БА характеризуется развитием окислительного стресса, хронического повреждения тканей, а также гиперреактивностью и ремоделированием дыхательных путей [1–6, 11]. Ключевыми цитокинами, секретируемыми клетками при Th2-зависимом типе иммунного ответа, выступают IL-4, IL-5 и IL-13 [1]. При этом IL-13 преимущественно запускает структурную перестройку бронхиального дерева, тогда как IL-4 активирует каскады воспаления [2]. Под воздействием этих факторов (включая TNF α) гладкомышечные и эпителиальные элементы респираторного тракта, эозинофилы, а также сенсорные нейроны начинают синтезировать mBDNF. Итогом данного каскада становится фиброз и необратимая перестройка стенки бронхов [8, 13, 39, 40]. Результаты исследования G.L. Antunes и соавт. показывают, что воспаление дыхательных путей у мышей с аллергической БА сопровождается высвобождением IL-9, IL-13 и IL-1 β в их головном мозге и увеличением экспрессии BDNF [63]. Согласно исследованию L. Tong и соавт., IL-1 β провоцирует когнитивный дефицит, блокируя нейропротекторное действие BDNF в головном мозге. Этот интерлейкин нарушает индуцированное ростовым фактором фосфорилирование ERK5, а также супрессирует сигнальные пути Akt и CREB. Дополнительно IL-1 β повреждает систему белков-переносчиков нейротрофина и активирует каскад p38 MAPK, что также подавляет проведение его сигналов [64]. IL-1 β также способен регулировать экспрессию BDNF через активацию NF- κ B и адаптерных белков MyD88, IRAK и TRAF6, что приводит к транскрипции генов воспаления [64]. При аллергическом воспалении дыхательных путей защитная функция ноцицепторов трансформируется в провоспалительную, что стимулирует инфильтрацию иммунных клеток и развитие бронхиальной гиперчувствительности. Как показали T. Crosson и соавт., эта функциональная перестройка опосредована влиянием IL-1 β , IL-13 и BDNF [12]. Следовательно, избыточная продукция указанных интерлейкинов (включая IL-4) ассоциирована с интенсификацией нейроиммунного ответа и усилением экспрессии BDNF. В совокупности эти процессы запускают ремоделирование респираторного тракта и усугубляют его гиперреактивность.

Известно, что специализированные прорезольвинг-медиаторы (SPMs) подавляют Th2-ответ, ингибируют фактор NF- κ B и стимулируют угасание воспалительного процесса [60]. В частности, резольвины (Rv) эффективно супрессируют продукцию IL-1 β , демонстрируя аналогичную способность к блокированию NF- κ B и ограничению Th2-опосредованных реакций [65]. Соответственно, здесь возможен опосредованный механизм снижения гиперактивации BDNF через влияние Rv на IL-1 β и NF- κ B, которые

также связаны с экспрессией BDNF [65]. Кроме того, за счёт восстановления нейроиммунного баланса и снижения оксидативного стресса Rv способны нормализовать сигнальную активность BDNF при БА. На экспериментальных моделях БА продемонстрировано, что MaR2 нивелирует окислительный стресс, снижает избыточную экспрессию NLRP3-инфламмосомы (от англ. nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3) и ассоциированных с ней провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Кроме того, этот медиатор уменьшает содержание IL-4, IL-5 и IL-13 в бронхоальвеолярном лаваже и общую концентрацию IgE в сыворотке крови [61]. В свою очередь, экзогенный MaR1 угнетает продукцию IL-5 и IL-13 клетками ILC2s и стимулирует генерацию регуляторных Т-клеток (Treg), которые при взаимодействии с ILC2 подавляют секрецию указанных цитокинов [66]. G. Ou и соавт. также установили, что MaR1 существенно ограничивает активацию NF- κ B и транскрипцию зависимых от него воспалительных генов *COX-2* и *ICAM-1* [62]. Известно, что IL-1 β выступает ингибитором BDNF, действуя через NF- κ B-зависимые сигнальные пути. Обычно при индукции NLRP3 и IL-1 β наблюдается падение уровня BDNF, что характерно для многих патологий нервной и иммунной систем [62]. Однако при БА отмечается парадоксальное повышение содержания этого нейротрофина, вызванное его выраженной дисрегуляцией в бронхолегочном дереве на фоне воспалительного процесса [11, 13]. В данном контексте рост концентрации BDNF отражает не его нейропротективные свойства, а патогенетическую роль в индукции воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Следовательно, терапевтический эффект марезинов (MaR) направлен не на супрессию выработки самого нейротрофина, а на модуляцию его биологических эффектов.

Протектины обладают способностью ингибировать транскрипционный фактор NF- κ B, параллельно запуская антиапоптотические и нейропротекторные каскады. В частности, нейропротектин D1 (NPD1) критически важен для выживания клеток головного мозга, причем сами нейротрофины могут индуцировать его биосинтез по принципу обратной связи [67]. Поскольку экспрессия BDNF тесно сопряжена с активностью NF- κ B-зависимых путей, регуляторный потенциал протектинов сфокусирован на модуляции этого цитокинового сигналинга. Ограничивая продукцию провоспалительных медиаторов, данные липиды эффективно купируют нейровоспаление и предотвращают его хронизацию. Таким образом, SPMs создают условия для нормальной экспрессии BDNF за счёт подавления провоспалительных сигналов и восстановления иммунного гомеостаза, которые модулируют нейротрофические пути, включая BDNF/TrkB.

Сфинголипиды, холестерин клеточных мембран и BDNF

Как упоминалось выше, mBDNF связывается с

TrkB и перемещается в липидные рафты, где происходит активация специфических сигнальных путей [21–24]. Липидные рафты представляют собой участки клеточной мембраны, обогащённые холестерином, насыщенными фосфолипидами, сфинголипидами (сфингомиелин, церамиды, гликосфинголипиды) и белками, которые участвуют в передаче клеточного сигнала [24]. Нарушения метаболизма сфинголипидов и холестерина наблюдаются при БА [25–28].

Холестерин выступает ключевым компонентом липидных рафтов, а его взаимодействие с TrkB критически важно для BDNF-зависимого сигналинга [22]. S. Suzuki и соавт. установили, что транслокация TrkB в мембранные рафты блокируется не только специфическими ингибиторами этого рецептора, но и удалением холестерина [21]. Примечательно, что TrkB может активироваться как при связывании со зрелой формой нейротрофина (mBDNF), так и через аденозиновые рецепторы A2A. Это указывает на существование BDNF-зависимых и BDNF-независимых путей регуляции данного рецептора. В пользу последнего механизма свидетельствуют данные N. Assaife-Lopes и соавт., описавших транслокацию TrkB к липидным рафтам под действием агонистов рецепторов A2A без участия самого нейротрофина [68].

Так как BDNF участвует в механизмах нейрогенного воспаления, развития ремоделирования и гиперреактивности дыхательных путей, изменения локальной концентрации холестерина в липидных рафтах могут влиять на TrkB/BDNF сигнальный путь и участвовать в патогенезе БА.

Сфинголипиды – класс амфипатических липидов, имеющих сфингоидную основу, N-ацилированную различными жирнокислотными цепями. К данной группе относятся сфингозин-1-фосфат (S1P, от англ. sphingosine-1-phosphate), сфингозин (Sph), церамид, церамид-1-фосфат (C1P) и сфингомиелин [69]. Сфинголипиды обеспечивают целостность клеточных мембран, а также являются биоактивными молекулами, регулирующими ключевые процессы. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в локусе генетической предрасположенности к БА 17q12-21 (rs8076131, rs7216389) функционально связаны с повышенной экспрессией гена *ORMDL3*. Продукт этого гена выступает негативным регулятором серинпальмитойлтрансферазы (SPT) – ключевого ферментного комплекса, контролирующего синтез сфинголипидов *de novo*. Ап-регуляция *ORMDL3* приводит к ингибированию SPT и, как следствие, к дефициту сфинголипидных молекул. Известно, что сфинголипиды и церамиды подвергаются внутриклеточному фосфорилированию с образованием сфингозин-1-фосфата (S1P) и церамид-1-фосфата (C1P), которые способны эффективно противодействовать проапоптотическим и провоспалительным эффектам немодифицированных церамидов.

В исследовании Y. Chen и соавт. показано, что

уровни сфинголипидов (церамидов, сфингомиелинов и S1P) связаны с факторами риска БА, воспалением дыхательных путей и функцией лёгких, что свидетельствует о важной роли нарушений их метаболизма в патогенезе БА [69].

S1P – сфинголипидный метаболит, который признается одним из важных участников патогенеза астмы, способствующих пролиферации, миграции и сокращению гладкомышечных клеток дыхательных путей в экспериментальных моделях [27, 70–72]. Биосинтез S1P катализируется фосфорилированием сфингозина – основного липида, содержащегося в мембранах эукариотических клеток – при участии сфингозинкиназы 1 и 2 (SphK1/2). Уровень S1P регулируется обратимым путем деградации, в котором фосфатазы гидролизуют S1P обратно до сфингозина, и необратимым путем, где лиаза S1P (SPL) расщепляет медиатор на гексадеканал и фосфоэтаноламин. Важно, что S1P способен функционировать внеклеточно, где он может связываться с G-белковыми рецепторами (GPCR) – S1P 1-5 (S1PR1-5) [15], вызывая сигнальный каскад, который регулирует многочисленные клеточные функции.

S1P вовлечен в контроль гиперреактивности и гиперплазии гладкой мускулатуры респираторного тракта. В частности, А.Ф. Нерас и соавт. идентифицировали этот медиатор и близкий ему сфинганин-1-фосфат (Sa1P) в качестве ключевых модуляторов бронхиального тонуса. Было экспериментально показано, что Sa1P эффективно противодействует S1P-индуцированному сокращению гладкомышечных клеток, что позволило авторам рассматривать метаболизм сфинголипидов как перспективную терапевтическую мишень при БА [70]. Тем не менее, убедительные клинические доказательства прямой способности S1P вызывать бронхоконстрикцию, либо иным образом индуцировать гиперреактивность и структурное ремоделирование дыхательных путей у человека в настоящее время отсутствуют.

Нейтрофилы, макрофаги и другие клетки дыхательных путей способны секретировать S1P и посредством активации рецепторов S1PR2 и S1PR3 запускать бронхоконстрикцию, развитие гиперреактивности и ремоделирования бронхов. Согласно имеющимся данным, S1P способен модулировать экспрессию более чем 80 генов, включая кодирующие эпидермальный (EGF), гепарин-связывающий эпидермальный (HB-EGF) и трансформирующий (TGF-β) факторы роста. Через эти и сопряженные механизмы медиатор также регулирует пролиферативную активность гладкомышечных клеток дыхательных путей [71].

В обзоре J. Yang и соавт. систематизированы актуальные данные о роли S1P-сигналинга в пульмонологической практике. Авторы рассматривают потенциал терапевтического воздействия на этот каскад посредством ингибирования сфингозинкиназ (SPHK1/2) и сфингозин-1-фосфатлиазы (SPL), а также путем направленной регуляции активности рецепторов S1PR

[72].

При БА наблюдается сочетанное повышение уровней как S1P, так и BDNF. Первый активирует внутриклеточные каскады ERK/MAPK и PI3K/Akt, которые индуцируют транскрипционный фактор CREB, запускающий экспрессию гена и последующую секрецию нейротрофина клетками респираторной системы [47, 49]. Поскольку S1P выступает ап-регулятором BDNF, таргетное воздействие на S1P-рецепторы способно снизить патологическую активность этого фактора, купируя воспалительный процесс и бронхиальную гиперреактивность. В свою очередь, BDNF через рецепторы TrkB потенцирует эффекты сфинголипида, что замыкает порочный круг, приводя к гиперреактивности бронхов, сенситизации нейронов и прогрессированию воспаления.

Таким образом, можно предположить, что изменения липидного обмена при БА, а именно нарушения синтеза холестерина и сфинголипидов могут нарушать структуру липидных рафтов и влиять на BDNF-зависимые сигнальные пути, вовлеченные в развитие нейrogenного воспаления, гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей.

Заключение

Хроническое воспаление дыхательных путей при БА сопровождается ростом концентрации BDNF, который вносит существенный вклад в развитие нейrogenного компонента гиперреактивности бронхов и структурного ремоделирования тканей. В отличие от классических причин гиперпродукции этого нейротрофина, влияние липидных медиаторов на его экспрессию изучено в меньшей степени. Согласно имеющимся данным, оксипирины, образующиеся из ω-ПНЖК, индуцируют синтез BDNF посредством запуска воспалительного каскада в бронхолегочной системе. Так, дериваты арахидоновой кислоты (LTB4, LTC4, LTD4, PGE2, PGD2 и тромбоксаны) и линолевой кислоты (13-NODE) активируют провоспалительные сигнальные пути. Стимулируя секрецию цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-13), данные медиаторы опосредованно усиливают экспрессию BDNF; кроме того, они имеют с нейротрофином общие внутриклеточные пути трансдукции сигналов. Напротив, оксипирины, происходящие из ω-3 ПНЖК, в частности, SPMs, играют ключевую роль в угасании воспаления, супрессируя продукцию провоспалительных цитокинов и нивелируя оксидативный стресс. В данном контексте логично предположить, что действие SPMs сфокусировано не на механическом снижении уровня BDNF, а на тонкой модуляции его сигнальной активности. Таким образом, SPMs могут рассматриваться в качестве регуляторов нейроиммунного воспаления при БА, способных восстанавливать физиологическую роль BDNF.

Дисбаланс липидного обмена при бронхиальной астме способен дезорганизовать архитектуру мембранных рафтов, искажая BDNF-зависимый сигналинг, ко-

торый вовлечен в процессы нейрогенного воспаления, бронхоспазма и структурной перестройки респираторного тракта. В данном контексте фундаментальное значение имеет исследование взаимного влияния S1P и BDNF через общие внутриклеточные каскады, а также определение их точного вклада в патогенез заболевания. Углубление представлений о сопряженности процессов нейроиммунной регуляции и липидного метаболизма с акцентом на функции липидов, как сигнальных медиаторов, позволит сформировать интегративную нейроиммунолипидную модель данной патологии и обосновать новые стратегии её таргетной терапии.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 124040100032-3)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 124040100032-3)

ЛИТЕРАТУРА

1. Grunwell J.R., Fitzpatrick A.M. Asthma phenotypes and biomarkers // *Respir. Care*. 2025. Vol.70, №6. P.649–674. <https://doi.org/10.1089/respcare.12352>
2. Sahnoun L., Bajbouj K., Mahboub B., Hamoudi R., Hamid Q. Targeting IL-13 and IL-4 in asthma: therapeutic implications on airway remodeling in severe asthma // *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2025. Vol.68, №1. Article number:44. <https://doi.org/10.1007/s12016-025-09045-2>
3. Sabu Kattuman E.E., Teegala L.R., Darzi S., Thodeti C.K., Paruchuri S. Leukotrienes: bridging the inflammatory gap in asthma and inflammatory bowel diseases (IBD) // *Compr. Physiol*. 2025. Vol.15, №3. Article number: 70022. <https://doi.org/10.1002/cph4.70022>
4. Ye Q., Barrett N., Balestrieri B. Bioactive lipids: accessible indicators toward improved diagnosis and treatment of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2022. Vol.150, №4. P.790–792. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.013>
5. Pavón-Romero G.F., Serrano-Pérez N.H., García-Sánchez L., Ramírez-Jiménez F., Terán L.M. Neuroimmune pathophysiology in asthma // *Front. Cell Dev. Biol*. 2021. Vol.9. Article number:663535. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.663535>
6. Vafae F., Shirzad S., Shamsi F., Boskabady M.H. Neuroscience and treatment of asthma, new therapeutic strategies and future aspects // *Life Sci*. 2022. Vol.292. Article number:120175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120175>
7. Chen Q., Jia N., Liu J., Xu C., Shi S., Wang F., Wang Z. Neuroimmune circuits in respiratory pathophysiology: decoding molecular crosstalk for precision therapeutic targeting // *Ann. Med*. 2026. Vol.58, №1. Article number:2620337. <https://doi.org/10.1080/07853890.2026.2620337>
8. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B., Voraphani N., Hu H., Zhou X., Holguin F., Wenzel S.E. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2015. Vol.53, №6. P.844–852. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0015OC>
9. Roos B.B., Teske J., Bhallamudi S., Pabelick C.M., Sathish V., Prakash Y.S. Neurotrophin regulation and signaling in airway smooth muscle // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2021. Vol.1304. P.109–121. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_7
10. Jing S., Li X., Liu W., Li X. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the wound-healing and cell proliferative ability of human airway epithelial cells in asthmatic children // *Med. Sci. Monit*. 2020. Vol.26. Article number:923680. <https://doi.org/10.12659/MSM.923680>
11. Prakash Y.S., Martin R.J. Brain-derived neurotrophic factor in the airways // *Pharmacol. Ther*. 2014. Vol.143, №1. P.74–86. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.006>
12. Crosson T., Bhat S., Wang J.C., Salaun C., Fontaine E., Roversi K., Herzog H., Rafei M., Blunck R., Talbot S. Cytokines reprogram airway sensory neurons in asthma // *Cell Rep*. 2024. Vol.43, №12. Article number:115045. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115045>
13. Braun A., Lommatzsch M., Neuhaus-Steinmetz U., Quarcoo D., Glaab T., McGregor G.P., Fischer A., Renz H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation // *Br. J. Pharmacol*. 2004. Vol.141, №3. P.431–440. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705638>
14. Hutchinson A.J., Chou C.-L., Israel D.D., Xu W., Regan J.W. Activation of EP2 prostanoid receptors in human glial cell lines stimulates the secretion of BDNF // *Neurochem. Int*. 2009. Vol.54, №7. P.439–446. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.01.018>
15. Yu Y., Jiang J. COX-2/PGE2 axis regulates hippocampal BDNF/TrkB signaling via EP2 receptor after prolonged seizures // *Epilepsia Open*. 2020. Vol.5, №3. P.418–431. <https://doi.org/10.1002/epi4.12409>
16. Haider K., Al Mulla Hummadi Y.M.K., Muhamad Guaim R., Ahmeid M. Montelukast altered BDNF and CHRNA7 gene expression were associated with behavioral changes in rats // *F1000Res*. 2025. Vol.14. Article number:963. <https://doi.org/10.12688/f1000research.169688.1>
17. Hsi L.C., Wilson L.C., Eling T.E. Opposing effects of 13-hydroxyoctadecadienoic acid on MAPK signalling pathways // *J. Biol. Chem*. 2002. Vol.277, №43. P.40558–40564. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203522200>
18. Wickstead E.S., Elliott B.T., Pokorny S., Biggs C., Getting S.J., McArthur S. Stimulation of the pro-resolving receptor Fpr2 reverses inflammatory microglial activity by suppressing NFκB activity // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. Vol.24, №21. Article number:15996. <https://doi.org/10.3390/ijms242115996>
19. Johnson R.K., Manke J., Campbell M., Armstrong M., Boorgula M.P., Pinheiro G., Santana C.V.N., Mathias R.A., Barnes K.C., Cruz A. Lipid mediators are detectable in the nasal epithelium and differ by asthma status in female subjects // *J. Allergy Clin. Immunol*.

2022. Vol.150, №4. P.965–971.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.026>

20. Miyata J., Fukunaga K., Iwamoto R., Isobe Y., Niimi K., Takamiya R., Takihara T., Tomomatsu K., Suzuki Y., Oguma T. Dys-regulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol.131, №2. P.353–360.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>

21. Suzuki S., Numakawa T., Shimazu K., Koshimizu H., Hara T., Hatanaka H., Mei L., Lu B. BDNF-induced recruitment of TrkB receptor into lipid rafts: roles in synaptic modulation // *J. Cell. Biol.* 2004. Vol.167, №6. P.1205–1215. <https://doi.org/10.1083/jcb.200404106>

22. Cannarozzo C., Fred S.M., Girysh M., Biojone C., Enkavi G., Róg T., Vattulainen I., Casarotto P.C., Castrén E. Cholesterol-recognition motifs in the transmembrane domain of the tyrosine kinase receptor family: the case of TRKB // *Eur. J. Neurosci.* 2021. Vol.53, №10. P.3311–3322. <https://doi.org/10.1111/ejn.15218>

23. Munsch T., Meis S., Lessmann V. Cholesterol depletion inhibits BDNF-dependent spike timing-dependent plasticity at thalamo-amygdala synapses // *Front. Cell. Neurosci.* 2026. Vol.20. Article number:1769264. <https://doi.org/10.3389/fncel.2026.1769264>

24. Viljetić B., Vukojević V., Ninković M. Lipid rafts: the maestros of cellular signalling // *Biomolecules.* 2024. Vol.14, №3. Article number:362. <https://doi.org/10.3390/biom14030362>

25. Quinville B.M., Deschenes N.M., Ryckman A.E., Walia J.S. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, №11. Article number:5793. <https://doi.org/10.3390/ijms22115793>

26. Luthers C.R., Dunn T.M., Snow A.L. ORMDL3 and asthma: linking sphingolipid regulation to altered T cell function // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number:597945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.597945>

27. Maguire T.J., Yung S., Ortiz-Zapater E., Kayode O.S., Till S., Corrigan C., Siew L.Q.C., Knock G.A., Woszczek G. Sphingosine-1-phosphate induces airway smooth muscle hyperresponsiveness and proliferation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023. Vol.152, №5. P.1131–1140.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.028>

28. Yoshida K. Abnormal saturated fatty acids and sphingolipid metabolism in asthma // *Respir. Investig.* 2024. Vol.62, №4. P.526–530. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.04.006>

29. Listyoko A.S., Okazaki R., Harada T., Inui G., Yamasaki A. Impact of obesity on airway remodeling in asthma: pathophysiological insights and clinical implications // *Front. Allergy.* 2024. Vol.5. Article number:1365801. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1365801>

30. Godinho-Silva C., Rendas M., Veiga-Fernandes H. Neuro-ILC interactions in host physiology and defence // *Eur. J. Immunol.* 2025. Vol.55, №8. Article number:70037. <https://doi.org/10.1002/eji.70037>

31. Warner W.S., Rose M., Yeoh S., Muhlestein W.E., Noroozi Gilandehi S., Mahan M.A. The neuroimmune microenvironment of peripheral nerve injury: mechanisms, pathophysiology, and therapeutic implications // *Front. Surg.* 2026. Vol.13. Article number:1745990. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2026.1745990>

32. Mueller K.L., Hines P.J., Travis J. Neuroimmunology // *Science.* 2016. Vol.353, №6301. P.760–761. <https://doi.org/10.1126/science.353.6301.760>

33. Chen J., Lai X., Song Y. Neuroimmune recognition and regulation in the respiratory system // *Eur. Respir. Rev.* 2024. Vol.33, №172. Article number:240008. <https://doi.org/10.1183/16000617.0008-2024>

34. Shouman K., Benarroch E.E. Peripheral neuroimmune interactions: selected review and some clinical implications // *Clin. Auton. Res.* 2021. Vol.31, №4. P.477–489. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00787-5>

35. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation // *J. Clin. Invest.* 2019. Vol.129, №4. P.1475–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI124609>

36. Nockher W.A., Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol.117, №1. P.67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.029>

37. Mirzahassemi G., Adam J.M., Nasoohi S., El-Remessy A.B., Ishrat T. Lost in translation: neurotrophins biology and function in the neurovascular unit // *Neuroscientist.* 2023. Vol.29, №6. P.694–714. <https://doi.org/10.1177/10738584221104982>

38. Li Q., Hu Y.Z., Gao S., Wang P.F., Hu Z.L., Dai R.P. ProBDNF and its receptors in immune-mediated inflammatory diseases: novel insights into the regulation of metabolism and mitochondria // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1155333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155333>

39. Freeman M.R., Sathish V., Manlove L., Wang S., Britt R.D. Jr., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2017. Vol.313, №2. P.L360–L370. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00580.2016>

40. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in croatian adults with asthma // *J. Pers. Med.* 2020. Vol.10, №4. Article number:189. <https://doi.org/10.3390/jpm10040189>

41. Wang M., Xie Y., Qin D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases // *Brain Res. Bull.* 2021. Vol.166. P.172–184. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.11.005>

42. Shen W.Y., Luo C., Hurtado P.R., Liu X.J., Luo R.Y., Li H. Up-regulation of proBDNF/p75(NTR) signaling in antibody-secreting cells drives systemic lupus erythematosus // *Sci. Adv.* 2022. Vol.8, №3. Article number:eabj2797. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj2797>

43. Eggert S., Kins S., Endres K., Brigadski T. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPP α /A β -signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease // *Biol. Chem.* 2022. Vol.403, №1. P.43–71. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0330>

44. Kanato Y., Ono S., Kitajima K., Sato C. Complex formation of a brain-derived neurotrophic factor and glycosaminoglycans // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009. Vol.73, №12. P.2735–2741. <https://doi.org/10.1271/bbb.90637>

45. Wang Y., Liang J., Xu B., Yang J., Wu Z., Cheng L. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury // *Life Sci.* 2024. Vol.336. Article number:122282. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122282>
46. Zhao Y., Li X., Xu Z., Hao L., Zhang Y., Liu Z. PI3K-AKT-mTOR signaling pathway: the intersection of allergic asthma // *Pharmazie.* 2019. Vol.74, №10. P.598–600. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.9080>
47. Saleem S. Targeting MAPK signaling: a promising approach for treating inflammatory lung disease // *Pathol. Res. Pract.* 2024. Vol.254. Article number:155122. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155122>
48. Zarneshan S.N., Fakhri S., Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach // *Pharmacol. Res.* 2022. Vol.177. Article number:106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>
49. Raslan A.A., Abdel Baky N.A., Shehata A.M., El-Latif H.A.A. Modulation of CREB and its associated upstream signaling pathways in pesticide-induced neurotoxicity // *Mol. Cell. Biochem.* 2022. Vol.477, №1. P.2621–2642. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04472-7>
50. Chen R., Chen W., Li P., Zhao Y., Zeng Q., Chen W., Cao D. Function and application of brain-derived neurotrophic factor precursors (review) // *Int. J. Mol. Med.* 2025. Vol.56, №1. Article number:105. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5546>
51. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021. Vol.27, №1. P.54–60. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000743>
52. Tholozan F.M.D., Gribbon C., Li Z., Goldberg M.W., Prescott A.R., McKie N. FGF-2 release from the lens capsule by MMP-2 maintains lens epithelial cell viability // *Mol. Biol. Cell.* 2007. Vol.18, №11. P.4222–4231. <https://doi.org/10.1091/mbc.E06-05-0416>
53. Kim J., Kim R.J., Lee S.B., Suh M.C. Protein-protein interactions in fatty acid elongase complexes are important for very-long-chain fatty acid synthesis // *J. Exp. Bot.* 2022. Vol.73, №9. P.3004–3017. <https://doi.org/10.1093/jxb/erab543>
54. Kytikova O., Denisenko Y., Novgorodtseva T., Kovalenko I., Antonyuk M. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma // *Russ. Open Med. J.* 2023. Vol.1, №12. Article number:2. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
55. Biernacki M., Skrzydlewska E. Metabolic pathways of eicosanoids-derivatives of arachidonic acid and their significance in skin // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2025. Vol.30. Article number:7. <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00685-y>
56. Picado C., Machado-Carvalho L., Roca-Ferrer J. Low prostaglandin E2 but high prostaglandin D2, a paradoxical dissociation in arachidonic acid metabolism in aspirin-exacerbated airway disease: role of airway epithelium // *J. Clin. Med.* 2024. Vol.13, №23. Article number:7416. <https://doi.org/10.3390/jcm13237416>
57. Tassan Mazzocco M., Murtaj V., Martins D., Schellino R., Coliva A., Toninelli E., Vercelli A., Turkheimer F., Belloli S., Moresco R.M. Exploring the neuroprotective effects of montelukast on brain inflammation and metabolism in a rat model of quinolinic acid-induced striatal neurotoxicity // *J. Neuroinflammation.* 2023. Vol.20, №1. Article number:34. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02714-z>
58. Zhang J., Li Z., Fan M., Jin W. Lipoxins in the nervous system: brighter prospects for neuroprotection // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol.13. Article number:781889. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.781889>
59. Mabalirajan U., Rehman R., Ahmad T., Kumar S., Singh S., Leishangthem G.D., Aich J., Kumar M., Khanna K., Singh V.P., Dinda A.K., Biswal S., Agrawal A., Ghosh B. Linoleic acid metabolite drives severe asthma by causing airway epithelial injury // *Sci. Rep.* 2013. Vol.3. Article number:1349. <https://doi.org/10.1038/srep01349>
60. Serhan C.N. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology // *Nature.* 2014. Vol.510, №7503. P.92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
61. Yu C.X., Shi Z.A., Ou G.C., Chen X.J., Liu Q., Zeng D., Nie X.J., Chen J.J. Maresin-2 alleviates allergic airway inflammation in mice by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome, Th2 type immune response and oxidative stress // *Mol. Immunol.* 2022. Vol.146. P.78–86. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.03.118>
62. Ou G., Liu Q., Yu C., Chen X., Zhang W., Chen Y., Wang T., Luo Y., Jiang G., Zhu M. The protective effects of maresin 1 in the OVA-induced asthma mouse model // *Mediators Inflamm.* 2021. Vol.2021. Article number:4131420. <https://doi.org/10.1155/2021/4131420>
63. Antunes G.L., Silveira J.S., Luft C., Greggio S., Venturin G.T., Schmitz F., Biasibetti-Brendler H., Vuolo F., Dal-Pizzol F., da Costa J.C., Wyse A.T.S., Pitrez P.M., da Cunha A.A. Airway inflammation induces anxiety-like behavior through neuroinflammatory, neurochemical, and neurometabolic changes in an allergic asthma model // *Metab. Brain Dis.* 2022. Vol.37, №4. P.911–926. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00907-8>
64. Tong L., Balazs R., Soaiampornkul R., Thangnipon W., Cotman C.W. Interleukin-1 beta impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction // *Neurobiol. Aging.* 2008. Vol.29, №9. P.1380–1393. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.027>
65. Ortega Á., Duran P., Garrido B., Manzano A., Navarro C., Silva A., Rojas M., De Sanctis J.B., Radzioch D., Rivera-Porras D., Paredes C.S., Bermúdez V. Specialized pro-resolving lipid mediators in pulmonary diseases: molecular and therapeutic implications // *Molecules.* 2025. Vol.30, №10. Article number:2212. <https://doi.org/10.3390/molecules30102212>
66. Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J., Abdounour R.-E.E., Colas R., Ramon S., Phipps R.P., Petasis N.A., Kuchroo V.K., Serhan C.N. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation // *J. Immunol.* 2015. Vol.194, №3. P.863–867. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402534>
67. Mukherjee P.K., Marcheselli V.L., Barreiro S., Hu J., Bok D., Bazan N.G. Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007. Vol.104, №32. P.13152–13157. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705949104>
68. Assaife-Lopes N., Sousa V.C., Pereira D.B., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Regulation of TrkB receptor translocation to lipid rafts by adenosine A(2A) receptors and its functional implications for BDNF-induced regulation of synaptic plasticity // *Purinergic.*

Signal. 2014. Vol.10, №2. P.251–267. <https://doi.org/10.1007/s11302-013-9383-2>. Erratum in: Purinergic. Signal. 2024; Vol.20, №3. Article number:313. <https://doi.org/10.1007/s11302-024-10011-4>

69. Chen Y., Checa A., Zhang P., Huang M., Kelly R.S., Kim M. Sphingolipid classes and the interrelationship with pediatric asthma and asthma risk factors // *Allergy*. 2024. Vol.79, №2. P.404–418. <https://doi.org/10.1111/all.15942>

70. Heras A.F., Brown S., Worgall T.S., Perez-Zoghbi J.F., Worgall S. Sphingosine-1-phosphate – sphinganine-1-phosphate imbalance drives airway hyperreactivity // *medRxiv*. 2026. Article number:2026.03.15.26348448. <https://doi.org/10.64898/2026.03.15.26348448>

71. Ha A.W., Garcia J.G.N., Dudek S.M. S1PR2 signaling in the lung: understanding its role in health and disease // *Cells*. 2026. Vol.15, №1. Article number:10. <https://doi.org/10.3390/cells15010010>

72. Yang J., Zhong W., Li Q., Zhang W., Lin W., Fan X., He Y., Ma N. Sphingosine-1-phosphate signaling in respiratory diseases: mechanisms and therapeutic perspectives // *Int. Immunopharmacol.* 2025. Vol.166. Article number:115578. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115578>

REFERENCES

1. Grunwell J.R., Fitzpatrick A.M. Asthma phenotypes and biomarkers. *Respir. Care* 2025; 70(6):649–674. <https://doi.org/10.1089/respcare.12352>

2. Sahnoun L., Bajbouj K., Mahboub B., Hamoudi R., Hamid Q. Targeting IL-13 and IL-4 in asthma: therapeutic implications on airway remodeling in severe asthma. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2025; 68(1):44. <https://doi.org/10.1007/s12016-025-09045-2>

3. Sabu Kattuman E.E., Teegala L.R., Darzi S., Thodeti C.K., Paruchuri S. Leukotrienes: bridging the inflammatory gap in asthma and inflammatory bowel diseases (IBD). *Compr. Physiol.* 2025; 15(3):70022. <https://doi.org/10.1002/cph4.70022>

4. Ye Q., Barrett N., Balestrieri B. Bioactive lipids: accessible indicators toward improved diagnosis and treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 150(4):790–792. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.013>

5. Pavón-Romero G.F., Serrano-Pérez N.H., García-Sánchez L., Ramírez-Jiménez F., Terán L.M. Neuroimmune pathophysiology in asthma. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9:663535. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.663535>

6. Vafaee F., Shirzad S., Shamsi F., Boskabady M.H. Neuroscience and treatment of asthma, new therapeutic strategies and future aspects. *Life Sci.* 2022; 292:120175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120175>

7. Chen Q., Jia N., Liu J., Xu C., Shi S., Wang F., Wang Z. Neuroimmune circuits in respiratory pathophysiology: decoding molecular crosstalk for precision therapeutic targeting. *Ann. Med.* 2026; 58(1):2620337. <https://doi.org/10.1080/07853890.2026.2620337>

8. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B., Voraphani N., Hu H., Zhou X., Holguin F., Wenzel S.E. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53(6):844–852. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0015OC>

9. Roos B.B., Teske J., Bhallamudi S., Pabelick C.M., Sathish V., Prakash Y.S. Neurotrophin regulation and signaling in airway smooth muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1304:109–121. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68748-9_7

10. Jing S., Li X., Liu W., Li X. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the wound-healing and cell proliferative ability of human airway epithelial cells in asthmatic children. *Med. Sci. Monit.* 2020; 26:923680. <https://doi.org/10.12659/MSM.923680>

11. Prakash Y.S., Martin R.J. Brain-derived neurotrophic factor in the airways. *Pharmacol. Ther.* 2014; 143(1):74–86. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.003>

12. Crosson T., Bhat S., Wang J.C., Salaun C., Fontaine E., Roversi K., Herzog H., Rafei M., Blunck R., Talbot S. Cytokines reprogram airway sensory neurons in asthma. *Cell Rep.* 2024; 43(12):115045. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115045>

13. Braun A., Lommatzsch M., Neuhaus-Steinmetz U., Quarcoo D., Glaab T., McGregor G.P., Fischer A., Renz H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141(3):431–440. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705638>

14. Hutchinson A.J., Chou C.-L., Israel D.D., Xu W., Regan J.W. Activation of EP2 prostanoid receptors in human glial cell lines stimulates the secretion of BDNF. *Neurochem. Int.* 2009; 54(7):439–446. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.01.018>

15. Yu Y., Jiang J. COX-2/PGE2 axis regulates hippocampal BDNF/TrkB signaling via EP2 receptor after prolonged seizures. *Epilepsia Open* 2020; 5(3):418–431. <https://doi.org/10.1002/epi4.12409>

16. Haider K., Al Mulla Hummadi Y.M.K., Muhamad Guaim R., Ahmeid M. Montelukast altered BDNF and CHRNA7 gene expression were associated with behavioral changes in rats. *F1000Res.* 2025; 14:963. <https://doi.org/10.12688/f1000research.169688.1>

17. Hsi L.C., Wilson L.C., Eling T.E. Opposing effects of 13-hydroxyoctadecadienoic acid on MAPK signalling pathways. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(43):40558–40564. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203522200>

18. Wickstead E.S., Elliott B.T., Pokorny S., Biggs C., Getting S.J., McArthur S. Stimulation of the pro-resolving receptor Fpr2 reverses inflammatory microglial activity by suppressing NFκB activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(21):15996. <https://doi.org/10.3390/ijms242115996>

19. Johnson R.K., Manke J., Campbell M., Armstrong M., Boorgula M.P., Pinheiro G., Santana C.V.N., Mathias R.A., Barnes K.C., Cruz A. Lipid mediators are detectable in the nasal epithelium and differ by asthma status in female subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 150(4):965–971.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.026>

20. Miyata J., Fukunaga K., Iwamoto R., Isobe Y., Niimi K., Takamiya R., Takihara T., Tomomatsu K., Suzuki Y., Oguma T. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(2):353–360.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>

21. Suzuki S., Numakawa T., Shimazu K., Koshimizu H., Hara T., Hatanaka H., Mei L., Lu B. BDNF-induced recruitment of TrkB receptor into lipid rafts: roles in synaptic modulation. *J. Cell Biol.* 2004;167(6):1205–1215. <https://doi.org/10.1083/jcb.200404106>

22. Cannarozzo C., Fred S.M., Giryh M., Biojone C., Enkavi G., Róg T., Vattulainen I., Casarotto P.C., Castrén E. Cholesterol-recognition motifs in the transmembrane domain of the tyrosine kinase receptor family: the case of TRKB. *Eur. J. Neurosci.* 2021; 53(10):3311–3322. <https://doi.org/10.1111/ejn.15218>

23. Munsch T., Meis S., Lessmann V. Cholesterol depletion inhibits BDNF-dependent spike timing-dependent plasticity at thalamo-amygdala synapses. *Front. Cell. Neurosci.* 2026; 20:1769264. <https://doi.org/10.3389/fncel.2026.1769264>
24. Viljetić B., Vukojević V., Ninković M. Lipid rafts: the maestros of cellular signaling. *Biomolecules* 2024; 14(3):362. <https://doi.org/10.3390/biom14030362>
25. Quinville B.M., Deschenes N.M., Ryckman A.E., Walia J.S. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11):5793. <https://doi.org/10.3390/ijms22115793>
26. Luthers C.R., Dunn T.M., Snow A.L. ORMDL3 and asthma: linking sphingolipid regulation to altered T cell function. *Front. Immunol.* 2020; 11:597945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.597945>
27. Maguire T.J., Yung S., Ortiz-Zapater E., Kayode O.S., Till S., Corrigan C., Siew L.Q.C., Knock G.A., Woszczek G. Sphingosine-1-phosphate induces airway smooth muscle hyperresponsiveness and proliferation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 152(5):131–1140.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.028>
28. Yoshida K. Abnormal saturated fatty acids and sphingolipid metabolism in asthma. *Respir. Investig.* 2024; 62(4):526–530. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2024.04.006>
29. Listyoko A.S., Okazaki R., Harada T., Inui G., Yamasaki A. Impact of obesity on airway remodeling in asthma: pathophysiological insights and clinical implications. *Front. Allergy* 2024; 5:1365801. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1365801>
30. Godinho-Silva C., Rendas M., Veiga-Fernandes H. Neuro-ILC interactions in host physiology and defence. *Eur. J. Immunol.* 2025; 55(8):70037. <https://doi.org/10.1002/eji.70037>
31. Warner W.S., Rose M., Yeoh S., Muhlestein W.E., Noroozi Gilandehi S., Mahan M.A. The neuroimmune microenvironment of peripheral nerve injury: mechanisms, pathophysiology, and therapeutic implications. *Front. Surg.* 2026; 13:1745990. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2026.1745990>
32. Mueller K.L., Hines P.J., Travis J. Neuroimmunology. *Science* 2016; 353(6301):760–761. <https://doi.org/10.1126/science.353.6301.760>
33. Chen J., Lai X., Song Y. Neuroimmune recognition and regulation in the respiratory system. *Eur. Respir. Rev.* 2024; 33(172):240008. <https://doi.org/10.1183/16000617.0008-2024>
34. Shouman K., Benarroch E.E. Peripheral neuroimmune interactions: selected review and some clinical implications. *Clin. Auton. Res.* 2021; 31(4):477–489. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00787-5>
35. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(4):1475–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI124609>
36. Nockher W.A., Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117(1):67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.029>
37. Mirzahosseini G., Adam J.M., Nasoohi S., El-Remessy A.B., Ishrat T. Lost in translation: neurotrophins biology and function in the neurovascular unit. *Neuroscientist* 2023; 29(6):694–714. <https://doi.org/10.1177/10738584221104982>
38. Li Q., Hu Y.Z., Gao S., Wang P.F., Hu Z.L., Dai R.P. ProBDNF and its receptors in immune-mediated inflammatory diseases: novel insights into the regulation of metabolism and mitochondria. *Front. Immunol.* 2023; 14:1155333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155333>
39. Freeman M.B., Sathish V., Manlove L., Wang S., Britt R.D. Jr., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2017; 313(2):L360–L370. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00580.2016>
40. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in Croatian adults with asthma. *J. Pers. Med.* 2020; 10(4):189. <https://doi.org/10.3390/jpm10040189>
41. Wang M., Xie Y., Qin D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Brain Res. Bull.* 2021; 166:172–184. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.11.005>
42. Shen W.T., Luo C., Hurtado P.R., Liu X.J., Luo R.Y., Li H. Up-regulation of proBDNF/p75(NTR) signaling in antibody-secreting cells drives systemic lupus erythematosus. *Sci. Adv.* 2022; 8(3):eabj2797. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj2797>
43. Eggert S., Kins S., Endres K., Brigadski T. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPPα/Aβ-signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease. *Biol. Chem.* 2022; 403(1):43–71. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0330>
44. Kanato Y., Ono S., Kitajima K., Sato C. Complex formation of a brain-derived neurotrophic factor and glycosaminoglycans. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2009; 73(12):2735–2741. <https://doi.org/10.1271/bbb.90637>
45. Wang Y., Liang J., Xu B., Yang J., Wu Z., Cheng L. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury. *Life Sci.* 2024; 336:122282. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122282>
46. Zhao Y., Li X., Xu Z., Hao L., Zhang Y., Liu Z. PI3K-AKT-mTOR signaling pathway: the intersection of allergic asthma. *Pharmazie* 2019; 74(10):598–600. <https://doi.org/10.1691/ph.2019.9080>
47. Saleem S. Targeting MAPK signaling: A promising approach for treating inflammatory lung disease. *Pathol. Res. Pract.* 2024; 254:155122. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155122>
48. Zarneshan S.N., Fakhri S., Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach. *Pharmacol. Res.* 2022; 177:106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>
49. Raslan A.A., Abdel Baky N.A., Shehata A.M., El-Latif H.A.A. Modulation of CREB and its associated upstream signaling pathways in pesticide-induced neurotoxicity. *Mol. Cell. Biochem.* 2022; 477(1):2621–2642. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04472-7>
50. Chen R., Chen W., Li P., Zhao Y., Zeng Q., Chen W., Cao D. Function and application of brain-derived neurotrophic factor precursors (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2025; 56(1):105. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5546>
51. Abd-Elaziz K., Jesenak M., Vasakova M., Diamant Z. Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of

- asthma and related pulmonary diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27(1):54–60. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000743>
52. Tholozan F.M.D., Gribbon C., Li Z., Goldberg M.W., Prescott A.R., McKie N. FGF-2 release from the lens capsule by MMP-2 maintains lens epithelial cell viability. *Mol. Biol. Cell* 2007; 18(11):4222–4231. <https://doi.org/10.1091/mbc.E06-05-0416>
53. Kim J., Kim R.J., Lee S.B., Suh M.C. Protein-protein interactions in fatty acid elongase complexes are important for very-long-chain fatty acid synthesis. *J. Exp. Bot.* 2022; 73(9):3004–3017. <https://doi.org/10.1093/jxb/erab543>
54. Kytikova O., Denisenko Y., Novgorodtseva T., Kovalenko I., Antonyuk M. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma. *Russ. Open Med. J.* 2023; 1(12):2. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
55. Biernacki M., Skrzydlewska E. Metabolic pathways of eicosanoids – derivatives of arachidonic acid and their significance in skin. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2025; 30:7. <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00685-y>
56. Picado C., Machado-Carvalho L., Roca-Ferrer J. Low prostaglandin E2 but high prostaglandin D2, a paradoxical dissociation in arachidonic acid metabolism in aspirin-exacerbated airway disease: role of airway epithelium. *J. Clin. Med.* 2024; 13(23):7416. <https://doi.org/10.3390/jcm13237416>
57. Tassan Mazzocco M., Murtaj V., Martins D., Schellino R., Coliva A., Toninelli E., Vercelli A., Turkheimer F., Belloli S., Moresco R.M. Exploring the neuroprotective effects of montelukast on brain inflammation and metabolism in a rat model of quinolinic acid-induced striatal neurotoxicity. *J. Neuroinflammation* 2023; 20(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02714-z>
58. Zhang J., Li Z., Fan M., Jin W. Lipoxins in the nervous system: brighter prospects for neuroprotection. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:781889. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.781889>
59. Mabalirajan U., Rehman R., Ahmad T., Kumar S., Singh S., Leishangthem G.D., Aich J., Kumar M., Khanna K., Singh V.P., Dinda A.K., Biswal S., Agrawal A., Ghosh B. Linoleic acid metabolite drives severe asthma by causing airway epithelial injury. *Sci. Rep.* 2013; 3:1349. <https://doi.org/10.1038/srep01349>
60. Serhan C.N. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510(7503):92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
61. Yu C.X., Shi Z.A., Ou G.C., Chen X.J., Liu Q., Zeng D., Nie X.J., Chen J.J. Maresin-2 alleviates allergic airway inflammation in mice by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome, Th2 type immune response and oxidative stress. *Mol. Immunol.* 2022; 146:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.03.118>
62. Ou G., Liu Q., Yu C., Chen X., Zhang W., Chen Y., Wang T., Luo Y., Jiang G., Zhu M. The protective effects of maresin 1 in the OVA-induced asthma mouse model. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021:4131420. <https://doi.org/10.1155/2021/4131420>
63. Antunes G.L., Silveira J.S., Luft C., Greggio S., Venturin G.T., Schmitz F., Biasibetti-Brendler H., Vuolo F., Dal-Pizzol F., da Costa J.C., Wyse A.T.S., Pitrez P.M., da Cunha A.A. Airway inflammation induces anxiety-like behavior through neuroinflammatory, neurochemical, and neurometabolic changes in an allergic asthma model. *Metab. Brain Dis.* 2022; 37(4):911–926. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00907-8>
64. Tong L., Balazs R., Soiaipornkul R., Thangnipon W., Cotman C.W. Interleukin-1 beta impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction. *Neurobiol. Aging* 2008; 29(9):1380–1393. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.027>
65. Ortega Á., Duran P., Garrido B., Manzano A., Navarro C., Silva A., Rojas M., De Sanctis J.B., Radzioch D., Rivera-Porras D., Paredes C.S., Bermúdez V. Specialized pro-resolving lipid mediators in pulmonary diseases: molecular and therapeutic implications. *Molecules* 2025; 30(10):2212. <https://doi.org/10.3390/molecules30102212>
66. Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J., Abdunour R.-E.E., Colas R., Ramon S., Phipps R.P., Petasis N.A., Kuchroo V.K., Serhan C.N. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J. Immunol.* 2015; 194(3):863–867. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402534>
67. Mukherjee P.K., Marcheselli V.L., Barreiro S., Hu J., Bok D., Bazan N.G. Neurotrophins enhance retinal pigment epithelial cell survival through neuroprotectin D1 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(32):13152–13157. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705949104>
68. Assaife-Lopes N., Sousa V.C., Pereira D.B., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Regulation of TrkB receptor translocation to lipid rafts by adenosine A(2A) receptors and its functional implications for BDNF-induced regulation of synaptic plasticity. *Purinergic. Signal.* 2014; 10(2):251–267. <https://doi.org/10.1007/s11302-013-9383-2>. Erratum in: *Purinergic. Signal.* 2024; 20(3):313. <https://doi.org/10.1007/s11302-024-10011-4>
69. Chen Y., Checa A., Zhang P., Huang M., Kelly R.S., Kim M. Sphingolipid classes and the interrelationship with pediatric asthma and asthma risk factors. *Allergy* 2024; 79(2):404–418. <https://doi.org/10.1111/all.15942>
70. Heras A.F., Brown S., Worgall T.S., Perez-Zoghbi J.F., Worgall S. Sphingosine-1-phosphate - sphinganine-1-phosphate imbalance drives airway hyperreactivity. *medRxiv* 2026; 2026.03.15.26348448. <https://doi.org/10.64898/2026.03.15.26348448>
71. Ha A.W., Garcia J.G.N., Dudek S.M. S1PR2 signaling in the lung: understanding its role in health and disease. *Cells* 2026; 15(1):10. <https://doi.org/10.3390/cells15010010>
72. Yang J., Zhong W., Li Q., Zhang W., Lin W., Fan X., He Y., Ma N. Sphingosine-1-phosphate signaling in respiratory diseases: mechanisms and therapeutic perspectives. *Int. Immunopharmacol.* 2025; 166:115578. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115578>

Информация об авторах:

Оксана Юрьевна Кыткова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: kytikova@yandex.ru

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

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

Вера Васильевна Кнышова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-7369>; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

Author information:

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Senior Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: kytikova@yandex.ru

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

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Vera V. Knyshova, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-7369>; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Tatiana A. Gvozdenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

Поступила 18.06.2026
Принята к печати 30.07.2026

Received June 18, 2026
Accepted July 30, 2026

УДК 618.3-06:612.111.66612.235]«COVID-19»(06.048.26)

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-169-179

НАРУШЕНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.Л.Кутепова, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Проанализировать современные научные данные о механизмах нарушения кислородтранспортной функции крови у беременных при COVID-19. **Материалы и методы.** Проведён систематический поиск и анализ профильной литературы в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary за период 2015–2026 гг. по ключевым словам: беременность, COVID-19, SARS-CoV-2, гемическая гипоксия, эритрон, гемоглобин, цитокиновый шторм, гепцидин, гипоксия-индуцируемый фактор (HIF). На основе критериев включения отобрано и детально проанализировано 47 публикаций. **Результаты.** В работе научно обосновано, что гестационная перестройка – проявляющаяся физиологической гемодилюцией и возрастающей потребностью тканей в кислороде – выступает фактором, изначально лимитирующим адаптационный резерв системы оксигенации. Установлено, что ключевым фактором развития гемической гипоксии при COVID-19 является комплексное опосредованное поражение эритрона: индукция цитокинами гепцидин-ферропортинового блока (анемия воспаления), инфицирование вирусом эритроидных клеток-предшественников в костном мозге, а также мембранопатия и гемолиз зрелых эритроцитов под действием окислительного стресса. Описана роль HIF-1 α как триггера замкнутого цикла «гипоксия–воспаление». Показано, что данные нарушения складываются в трехфазный каскад (гипервоспаление → гемическая гипоксия → тромбоэмболические осложнения), который манифестирует преимущественно при инфицировании в третьем триместре гестации, критически увеличивая риск тяжелых акушерских и плодных осложнений. **Заключение.** Нарушение кислородтранспортной функции крови при COVID-19 у беременных носит мультифакторный характер, где ведущая роль принадлежит функциональной и структурной дисфункции эритрона. Понимание молекулярных механизмов этого процесса обосновывает неэффективность стандартной изолированной ферротерапии при анемии воспаления. Это диктует необходимость разработки принципиально новых, комплексных подходов к ранней диагностике, патогенетической терапии и профилактике гемической гипоксии для снижения материнских и перинатальных потерь.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, SARS-CoV-2, кислородтранспортная функция крови, гемическая гипоксия, эритроциты, метгемоглобин, цитокиновый шторм, HIF.

IMPAIRMENT OF BLOOD OXYGEN TRANSPORT FUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19: A LITERATURE REVIEW

O.L. Kutepova, I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova

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

SUMMARY. Aim. To analyze current scientific data on the mechanisms of impaired blood oxygen transport function in pregnant women with COVID-19. **Materials and methods.** A systematic search and pathophysiological analysis of relevant literature in the PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases for the period 2015–2026 was conducted using the keywords: pregnancy, COVID-19, SARS-CoV-2, hemic hypoxia, erythron, hemoglobin, cytokine storm, hepcidin,

Контактная информация

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: helga1509_84@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: helga1509_84@mail.ru

Для цитирования:

Кутепова О.Л., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Нарушение кислородтранспортной функции крови у беременных при COVID-19: обзор литературы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.169–179. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-169-179

For citation:

Kutepova O.L., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. Impairment of blood oxygen transport function in pregnant women with COVID-19: A literature review. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):169–179 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-169-179

hypoxia-inducible factor (HIF). Based on the inclusion criteria, 47 publications were selected and reviewed in detail. **Results.** It was substantiated that gestational remodeling (physiological hemodilution and increased tissue oxygen demand) initially reduces the adaptive reserve of the oxygenation system. The key factor in the development of hemic hypoxia in COVID-19 was established to be complex, mediated damage to the erythron: cytokine-induced hepcidin-ferroportin blockade (anemia of inflammation), viral infection of erythroid precursor cells in the bone marrow, as well as membranopathy and hemolysis of mature erythrocytes driven by oxidative stress. The role of HIF-1 α as a trigger of the vicious cycle of hypoxia and inflammation is described. These disturbances were shown to form a three-phase cascade (hyperinflammation $\rightarrow$ hemic hypoxia $\rightarrow$ thromboembolic complications), which manifests predominantly during infection in the third trimester of gestation, critically increasing the risk of severe obstetric and fetal complications. **Conclusion.** Impairment of blood oxygen transport function in pregnant women with COVID-19 is multifactorial, with the leading role belonging to functional and structural dysfunction of the erythron. Understanding the molecular mechanisms of this process substantiates the ineffectiveness of standard isolated iron therapy in anemia of inflammation. This necessitates the development of fundamentally new, comprehensive approaches to early diagnosis, pathogenetic therapy, and prevention of hemic hypoxia to reduce maternal and perinatal losses.

Key words: pregnancy, COVID-19, SARS-CoV-2, blood oxygen transport function, hemic hypoxia, erythrocytes, methemoglobin, cytokine storm, HIF.

Физиологическая перестройка организма при беременности обеспечивает рост и развитие плода за счёт комплексных изменений в иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной и кроветворной системах. Каждая из этих систем претерпевает значительные функциональные и структурные преобразования [1]. В иммунной системе происходит сдвиг цитокинового профиля, что необходимо для предотвращения отторжения плода. Однако этот же механизм снижает эффективность раннего противовирусного ответа и создаёт предпосылки для «цитокинового шторма» при манифестации инфекции [2]. В сердечно-сосудистой системе увеличивается объём циркулирующей крови, возрастает сердечный выброс и снижается системное сосудистое сопротивление. Эти изменения обеспечивают адекватную перфузию плаценты и плода, но одновременно истощают компенсаторные резервы материнского организма [3]. В дыхательной системе наблюдается увеличение минутного объёма дыхания и подъём диафрагмы. Эти адаптации усиливают оксигенацию, но уменьшают дыхательный резерв, что при вирусной пневмонии создаёт высокий риск ускоренного развития гипоксемии [4]. Указанные адаптационные механизмы предрасполагают беременных к более тяжёлому течению COVID-19, что нередко сопровождается развитием гипоксии, анемии и нарушением кислородтранспортной функции крови [1]. В связи с этим актуальным является патофизиологический анализ взаимосвязей между системным воспалением, гомеостазом железа и оксигенацией гемоглобина у данной категории пациенток [5].

Цель работы: обобщить и систематизировать современные представления о молекулярно-клеточных механизмах, определяющих снижение эффективности кислородтранспортной системы крови у беременных с COVID-19 на фоне системного воспаления и дисбаланса гомеостаза железа.

Материалы и методы исследования

При подготовке данного обзора проводился аналитический поиск и отбор актуальной научной литера-

туры в международных и российских базах данных: PubMed, Google Scholar и eLibrary. Для поиска использовались ключевые слова и их сочетания на русском и английском языках: «беременность» («pregnancy»), «COVID-19», «SARS-CoV-2», «кислородтранспортная функция крови» («oxygen transport function»), «гемическая гипоксия» («hemic hypoxia»), «эритроциты» («erythrocytes»), «мембрана эритроцитов» («red blood cell membrane»), «гемоглобин» («hemoglobin»), «метгемоглобин» («methemoglobin»), «цитокиновый шторм» («cytokine storm»), «окислительный стресс» («oxidative stress»), «гипоксия-индуцируемый фактор» («hypoxia-inducible factor», «HIF»), «анемия» («anemia»), «перинатальные исходы» («perinatal outcomes»). Основное внимание было уделено публикациям за последние 10 лет (2015–2026 гг.), однако отдельные более ранние фундаментальные работы также были включены в обзор ввиду их значимости для понимания физиологических особенностей оксигенации и кроветворения при беременности. Отбор статей проводился на основе анализа заголовков, аннотаций и полных текстов, с акцентом на методологическую обоснованность и актуальность данных. Всего в обзор включено 47 публикаций, отобранных по указанным критериям, информация из которых структурирована в соответствии с задачами настоящего обзора.

Физиологические особенности оксигенации и кроветворения при беременности

На 6–8-й неделях гестации под влиянием прогестерона, эстрогенов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы начинается прогрессивное увеличение объёма циркулирующей крови. Его пик приходится на 32–34-ю недели, сменяясь плато и незначительным снижением перед родами. Поскольку объём плазмы увеличивается опережающими темпами по сравнению с ростом эритроцитарной массы, формируется физиологическая гемодилюция [6].

Гематологическим следствием данного процесса становится закономерное снижение уровней гематокрита и гемоглобина, наиболее выраженное во втором и

третьем триместрах. Такое адаптивное разведение крови обеспечивает поддержание оптимальной вязкости и улучшение микроциркуляции. Уменьшение гидравлического сопротивления в сосудистом русле, частично компенсирующее гестационное повышение агрегации эритроцитов и уровня фибриногена, сопровождается оптимизацией периферического кровотока, в том числе в маточно-плацентарном бассейне. Это снижает постнагрузку на левый желудочек и препятствует стазу крови в микроциркуляторном русле [7].

Базальный уровень эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови матери при беременности закономерно возрастает в 2–3 раза, достигая пика к 24–32-й неделям гестации. Продукция гормона в этот период регулируется обособленно в материнском и фетоплацентарном контурах. В организме матери основным источником ЭПО служат почки, где его синтез стимулируется относительным снижением гематокрита и растущей потребностью тканей в кислороде. В фетоплацентарном комплексе гормон вырабатывается локально трофобластом плаценты, где выполняет паракринные функции, стимулируя ангиогенез и обеспечивая цитопротекцию. При этом плацентарный ЭПО практически не проникает через плацентарный барьер в системный кровоток матери. В то же время главным источником системного ЭПО для антенатального кроветворения является печень самого плода. Высокая концентрация гормона в фетоплацентарном русле (которая в норме и при гипоксических состояниях может превышать материнскую сывороточную в несколько раз) обеспечивает автономную регуляцию развития сердечно-сосудистой системы и эритропоэза плода, не оказывая влияния на кроветворную систему матери [5, 8, 9].

Несмотря на возрастание потребности в кислороде на 15–20% к концу гестации (обусловленное метаболической активностью плода, плаценты и миометрия), в организме матери формируется состояние адаптированной гипокапнии с компенсированным дыхательным алкалозом. Ключевые сдвиги газового состава артериальной крови характеризуются снижением парциального напряжения углекислого газа (PaCO_2) до 28–32 мм рт. ст. Это происходит за счет прогестерон-опосредованной стимуляции дыхательного центра и повышения его чувствительности к углекислоте, что приводит к физиологической гипервентиляции. Парциальное напряжение кислорода (PaO_2) вследствие гипервентиляции возрастает до 100–105 мм рт. ст., сохраняя тенденцию к незначительному снижению на поздних сроках, особенно в положении женщины на спине, когда высокое стояние купола диафрагмы сочетается с аорто-кавальной компрессией. Наблюдаемый сдвиг pH артериальной крови к верхней границе нормы (до 7,40–7,45) частично нивелируется усиленной почечной экскрецией бикарбонатов, что предотвращает развитие декомпенсированного алкалоза [10].

Физиологическая целесообразность гипокапнии заключается в создании устойчивого диффузионного гра-

диента PaCO_2 между фетальной и материнской кровью, что обеспечивает эффективное выведение углекислого газа из организма плода [10]. Под влиянием прогестерона повышается чувствительность центральных и периферических хеморецепторов к CO_2 , что индуцирует физиологическую гипервентиляцию. Одновременно с этим эстрогены и релаксин обеспечивают анатомическую адаптацию грудной клетки к растущему давлению со стороны брюшной полости. В результате минутный объем дыхания возрастает на 40–50%, преимущественно за счет увеличения дыхательного объема при стабильной частоте дыхания. Жизненная емкость легких практически не изменяется, тогда как функциональная остаточная емкость закономерно снижается из-за высокого стояния купола диафрагмы, особенно в третьем триместре. Развивающийся на фоне гипокапнии дыхательный алкалоз теоретически сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина матери влево, повышая сродство белка к O_2 и затрудняя его отдачу в периферических тканях. Однако в системном кровотоке матери этот эффект полностью нивелируется компенсаторным увеличением синтеза 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах, достигающим максимума к третьему триместру и возвращающим кривую вправо. На уровне же плацентарного барьера сочетанное действие pH и PaCO_2 запускает двойной эффект Бора, облегчающий переход кислорода от матери к плоду [11]. Совокупность данных механизмов гарантирует оптимальную оксигенацию материнского организма и развивающегося плода в условиях непрерывно возрастающего метаболического запроса.

Нарушения кислородтранспортной функции крови при COVID-19 у беременных

Нарушение кислородтранспортной функции крови при COVID-19 у беременных представляет собой сложный многоуровневый патологический процесс, затрагивающий все звенья гемического компонента газообмена: общую кислородную емкость, морфофункциональный статус эритроцитов, структурную целостность их мембран, а также аффинность (сродство) гемоглобина к O_2 [12].

У беременных с тяжелым течением COVID-19 регистрируется значительное снижение содержания кислорода в артериальной крови. Ключевыми показателями, отражающими эти нарушения, являются снижение сатурации по данным пульсоксиметрии SpO_2 и, при лабораторной верификации, фракционного насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Снижение парциального напряжения кислорода (PaO_2) обусловлено развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ведущим патогенетическим звеном которого выступает альвеолярно-капиллярный блок и выраженное нарушение вентиляционно-перфузионных отношений [13]. При этом изменения концентрации гемоглобина носят вторичный характер и связаны с манифестацией анемии воспаления на фоне системного

ответа.

Поскольку у беременных физиологически снижен дыхательный резерв (функциональная остаточная емкость легких уменьшена на 15–20% из-за высокого стояния купола диафрагмы), в сочетании с повышенной потребностью в кислороде в третьем триместре это создает предпосылки для стремительного развития гипоксемии [14]. Вследствие этого при интеркуррентной вирусной пневмонии дыхательные расстройства прогрессируют значительно быстрее, чем у небеременных пациенток, а компенсаторные механизмы истощаются в сжатые сроки, резко повышая риск острой дыхательной недостаточности. На фоне физиологического дыхательного алкалоза, характерного для гестационного периода (исходный $pH = 7,42\text{--}7,45$, $PaCO_2 = 28\text{--}32$ мм рт. ст., $HCO_3^- = 18\text{--}21$ ммоль/л), параллельно формируется метаболический ацидоз как следствие тканевой гипоксии и накопления лактата [13]. Однако на начальных этапах эти разнонаправленные сдвиги взаимно нейтрализуются, благодаря чему pH крови длительное время удерживается в пределах субкомпенсации; истинная декомпенсированная ацидемия ($pH < 7,35$) развивается лишь на стадии критического срыва адаптации [15, 16].

Результаты исследований демонстрируют прямо пропорциональную зависимость между тяжестью течения COVID-19 в третьем триместре гестации и степенью снижения пула эритроцитов, концентрации гемоглобина и показателей гематокрита. Падение уровня гемоглобина ниже 105–110 г/л у данной категории пациенток уже выходит за рамки физиологической гемодилуции и требует своевременной терапевтической коррекции [17, 18]. Патогенетической основой регистрируемых нарушений выступают структурно-функциональные изменения самих красных кровяных телец. Мембрана эритроцита представляет собой высокоорганизованную структуру, состоящую из липидного бислоя, обеспечивающего барьерную функцию, интегральных белков (в частности, белка полосы 3), а также связанных с ними периферических белков цитоскелета (спектрина, анкирина), поддерживающих архитектуру и пластичность клетки. Дополнительно мембрана включает углеводный компонент (гликокаликс), отвечающий за межклеточные взаимодействия и антигенные свойства [19].

При COVID-19-ассоциированной пневмонии у беременных развивается выраженная структурная дезорганизация фосфолипидных компонентов мембран эритроцитов. Содержание фосфатидилхолина снижается на 29–48% в зависимости от тяжести заболевания, фосфатидилэтаноламина – на 32–38%. Одновременно регистрируется повышение уровня лизофосфатидилхолина (обладающего гемолизической активностью маркера повреждения мембраны) – на 92–110%, фосфатидилсерина (маркера апоптоза, экспрессия которого на внешней поверхности служит сигналом для макрофагального фагоцитоза) – на 63–79%. Кроме того, на

53–68% возрастает содержание фосфатидилинозитола [19].

При COVID-19 активируются процессы свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) [19]. Данная инфекция ассоциирована с гиперактивацией фосфолипазы A_2 – фермента, расщепляющего фосфолипиды мембран с высвобождением арахидоновой кислоты (предшественника каскада медиаторов воспаления). Параллельно развивается выраженный дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы, проявляющийся снижением общей антиоксидантной активности плазмы на фоне резкого роста уровней диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов и 8-изопростана [20]. Интенсификация ПОЛ приводит к окислительной деструкции полиненасыщенных жирных кислот мембраны эритроцитов, что снижает ее текучесть и деформируемость, индуцирует повышенную агрегацию клеток и нарушает их газотранспортную функцию [21].

Нарушение липидного состава (снижение уровня холинсодержащих фосфолипидов, накопление лизофосфатидилхолина) повышает проницаемость мембраны, что ведёт к неконтролируемому транспорту ионов, активации кальций-зависимых протеаз, дегенерации цитоскелета, снижению деформируемости и ускорению эритроцитоза (апоптоза эритроцитов) [22, 23]. Клинически это проявляется выраженными морфологическими изменениями красных клеток крови: уменьшением содержания дискоцитов на фоне увеличения количества эхиноцитов, эллиптоцитов, дакриоцитов и дегенеративных форм. Следствием данных процессов является значительный пойкилоцитоз, степень которого коррелирует с тяжестью COVID-19 и выраженностью лёгочного повреждения. Индексы обратимой и необратимой трансформации эритроцитов достоверно повышены у беременных с COVID-19, что свидетельствует о системном поражении эритроцитов и формировании гемической гипоксии [18].

Механизмы влияния SARS-CoV-2 на кислородтранспортную функцию крови

Наряду с индукцией системного воспаления и окислительного стресса, важнейшим этапом патогенеза инфекции является непосредственное взаимодействие структурных компонентов SARS-CoV-2 с клетками-мишенями. Ключевую роль в этом процессе играет белок-шип (S) – гликопротеин, образующий выступы длиной около 20–25 нм на поверхности вирусной мембраны. Структурно он представляет собой тример, в каждом мономере которого выделяют три основных сегмента: крупный эктодомен (состоящий из субъединиц S1 и S2), однопроходный трансмембранный якорь и короткий внутриклеточный С-концевой хвост [24]. Субъединица S1 обеспечивает высокоаффинное связывание с рецептором ACE2 клетки-хозяина, тогда как S2 опосредует последующее слияние вирусной и клеточной мембран. Протеазы клетки-хозяина, включая фурин,

трипсин, катепсины и TMPRSS2, осуществляют прайминг (расщепление) S-белка, определяя конкретный путь проникновения вируса – напрямую через плазматическую мембрану, либо посредством эндоцитоза. S-белок содержит ключевые антигенные эпитопы, ответственные за нейтрализацию вируса антителами, что делает его основной мишенью для разработки вакцин и терапевтических препаратов [25].

На начальном этапе пандемии (2020 г.) на основе биоинформатических исследований W. Liu и H. Li [26] была выдвинута гипотеза о возможности прямого, независимого от рецепторов взаимодействия SARS-CoV-2 с гемоглобином. Согласно предложенным ими компьютерным моделям, неструктурные белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a могли теоретически связываться с цепями глобина (в частности, дезоксигемоглобина), вызывая отщепление железа с высвобождением свободного порфирина. Предполагалось также, что белок ORF3a за счет доменов, гомологичных цитохром-С-редуктазе, разобщает β -цепь с гемом, а белки S и ORF8 связываются с порфириновым кольцом [27]. Однако последующие строгие экспериментальные исследования *in vitro* и накопленные клинические данные полностью опровергли эту теоретическую модель [28]. Было доказано, что SARS-CoV-2 не реплицируется в зрелых безъядерных эритроцитах, а вирусные макромолекулы не вызывают прямой деградации гема. Снижение пула функционально активного гемоглобина и глубокие нарушения обмена железа при тяжелом течении инфекции обусловлены не прямой атакой вируса на эритроциты, а каскадом системного гипервоспаления («цитокинового шторма»), инициирующим развитие гиперферритинемии и анемии воспаления.

Важную роль в патогенезе COVID-19 играет способность SARS-CoV-2 эффективно уклоняться от систем врожденного иммунитета хозяина с помощью различных неструктурных и вспомогательных белков. В частности, белок нуклеокапсида (N) действует как супрессор РНК-сайленсинга (VSR), ослабляя внутриклеточные регуляторные каскады защиты. Помимо этого, белок N обеспечивает прецизионное инкапсидирование вирусного генома, критически необходимое для корректной инициации процессов репликации [29]. Параллельно неструктурный белок nsr1 осуществляет тотальное подавление трансляции клеточных мРНК хозяина («shutoff»-эффект), селективно блокируя экспрессию ключевого сенсора чужеродной РНК – рецептора RIG-I, а также каскада интерферон-стимулируемых генов (ISG). Таким образом, координированное деструктивное воздействие различных макромолекул SARS-CoV-2 обеспечивает вирусу множественные, дублирующие друг друга механизмы подавления как РНК-интерференции, так и раннего интерферонового ответа [30].

Влияние SARS-CoV-2 на кислородтранспортную функцию крови реализуется преимущественно опосредованно: через системное нарушение метаболизма же-

леза и деструкцию эритроцитов. Вирус-индуцированное воспаление модулирует гепсидин-ферропортиновую ось, способствуя блокаде клеточного экспорта железа и развитию анемии воспаления. Параллельно с этим выраженный окислительный стресс и цитокиновый каскад индуцируют повреждение мембран эритроцитов, критически снижая их деформируемость, а также могут провоцировать иммуноопосредованный гемолиз [31, 32]. Высвобождающийся при вне- и внутрисосудистом распаде клеток свободный гемоглобин проявляет выраженные проокислительные свойства, инициируя свободнорадикальные процессы, эндотелиальную дисфункцию и вторичное потенцирование системного воспалительного ответа [31].

Наиболее убедительные данные получены в отношении опосредованного влияния SARS-CoV-2 на метаболизм железа через каскады системного воспаления. В условиях «цитокинового шторма» резко активируется продукция гепсидина – пептидного гормона острой фазы, который индуцирует интернализацию и деградацию ферропортина (единственного известного белка-экспортера железа). Это блокирует выход железа из макрофагов и эритроцитов в кровотоки, снижая его доступность для эффективного эритропоэза и синтеза гемоглобина [31–33]. Гиперферритинемия на фоне выраженного падения уровня сывороточного железа выступает патогномоничным лабораторным признаком COVID-19 и строго коррелирует с тяжестью течения заболевания. В качестве дополнительной теоретической гипотезы на основе молекулярного моделирования было высказано предположение, что S-белок вируса может оказывать гепсидин-миметическое действие, непосредственно связываясь с ферропортином. Согласно данным *in silico*, фрагмент белка-шипа, условно названный «Covidin», структурно имитирует гепсидин и демонстрирует устойчивость к основным протеазам человека. Тем не менее, данная модель молекулярной мимикрии остается дискуссионной и требует обязательного экспериментального подтверждения в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [34].

Естественным следствием описанных нарушений становится развитие анемии воспаления с характерным падением концентрации циркулирующего гемоглобина [35]. Кроме того, системный дисбаланс метаболизма железа выступает триггером ферроптоза – программируемой железоразносимой клеточной гибели, индуцируемой избыточным перекисным окислением липидов. Данный патологический процесс играет ключевую роль в глубокой альтерации тканей плаценты при COVID-19, что определяет высокий риск развития плацентарной недостаточности и тяжелых перинатальных осложнений [22, 36].

Наряду с ферроптозом, еще одним значимым механизмом деструкции клеток эритроидного ряда выступает периферический гемолиз эритроцитов, реализующийся через несколько патогенетических путей: иммуноопосредованный (индукция аутоанти-

тел), мембранопатический (вследствие дисфункции липидного гомеостаза), а также за счет прямой фиксации вируса на мембране клеток посредством взаимодействия с сialовыми кислотами и рецептором CD147 [37]. Важно отметить, что SARS-CoV-2 способен непосредственно инфицировать эритроидные клетки-предшественники в костном мозге. Экспрессия ими рецепторов CD147, CD26 и, в меньшей степени, ACE2 делает данные прогениторные клетки прямыми мишенями для вирусной инвазии, что грубо нарушает эффективный эритропоэз на ранних этапах дифференцировки [38]. Таким образом, сочетанное действие указанных механизмов – от системного дисбаланса метаболизма железа и ферроптоза до периферического гемолиза и цитопатического поражения костномозговых предшественников – формирует комплексную недостаточность эритрона. Данный паттерн приобретает особую патогенетическую значимость у беременных, изначально находящихся в условиях гестационной гемодилуции и высокого метаболического запроса на кислород [39].

Совокупность описанных нарушений формирует взаимосвязанный патогенетический каскад, в котором концептуально можно выделить три ключевых домена. Первая фаза гипервоспаления: инициация «цитокинового шторма» (с участием IL-6, TNF- α) и ассоциированный с ним резкий рост уровня CRP, что индуцирует системную гиперферритинемию и гепсидин-опосредованную блокаду экспорта железа. Вторая фаза гемической гипоксии: критическое снижение деформируемости эритроцитов, ведущее к падению эффективности транспорта кислорода, что запускает стабилизацию фактора HIF-1 α и последующее угнетение митохондриального энергообмена. Третья фаза тромбозомболических осложнений: прогрессирующий гемолиз с высвобождением свободного гемина, который индуцирует цитотоксическое повреждение эндотелия, локальную коагулопатию, манифестный рост уровня D-димеров и полиорганную недостаточность [40, 41]. Таким образом, гемический компонент гипоксии при COVID-19 имеет мультифакторную природу, объединяющую костномозговую и периферическую деструкцию эритрона с глубокими реологическими сдвигами. В условиях гестации данный деструктивный паттерн накладывается на физиологическую гемодилуцию и высокий метаболический запрос материнского организма. Это приводит к стремительному срыву адаптационных резервов, потенцируя нарастание системной гипоксемии икратно увеличивая риск тяжелых акушерских и перинатальных потерь [42, 43].

Гемическая гипоксия как результат нарушений кислородтранспортной функции крови у беременных

Гемическая гипоксия представляет собой патологическое состояние, при котором развивается кислородное голодание тканей вследствие уменьшения кислородной емкости крови [44]. Доминирующее по-

ложение среди факторов ее развития занимает анемический компонент, обусловленный снижением концентрации гемоглобина. Наиболее частой причиной этого выступает железодефицитная анемия, охватывающая до 80–95% всех анемических состояний у беременных [45]. Вместе с тем гемическая гипоксия в период гестации не ограничивается исключительно дефицитом субстрата. На фоне пандемии COVID-19 все большее значение приобретают альтернативные патофизиологические пути дисфункции эритрона, связанные с качественными изменениями красных клеток крови, которые могут манифестировать даже при формально нормальном уровне общего гемоглобина [17].

Центральным молекулярным звеном, объединяющим гипоксию, окислительный стресс и воспаление, выступает фактор HIF. При снижении PaO₂ субъединица HIF-1 α стабилизируется и транслоцируется в ядро клетки, где после димеризации с субъединицей HIF-1 β запускает транскрипцию более чем 100 генов-мишеней. В их число входят гены эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), гликолитических ферментов и ключевых белков метаболизма железа [1]. При COVID-19 дисрегуляция каскада HIF имеет двоякое патогенетическое значение. С одной стороны, избыточная активация данного фактора направлена на компенсаторную адаптацию к гипоксии (стимуляция эритропоэза, ангиогенеза и метаболическое переключение на анаэробный гликолиз). С другой стороны, HIF-опосредованная экспрессия провоспалительных генов способна потенцировать «цитокиновый шторм», а сопутствующая индукция VEGF повышает проницаемость сосудистого русла, усугубляя отек легких и плацентарную дисфункцию.

Таким образом, окислительный стресс, гипоксемия, ацидоз и HIF-зависимые механизмы формируют замкнутый патологический цикл, поддерживающий гемическую и тканевую гипоксию. У беременных в третьем триместре гестации данные нарушения критически потенцируются физиологической гемодилуцией и исходно высокой метаболической потребностью в кислороде. Это детерминирует стремительное нарастание системного гипоксического синдрома и манифестацию тяжелой акушерской патологии [46, 47].

Заключение

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что нарушение кислородтранспортной функции крови у беременных при COVID-19 представляет собой сложный многоуровневый процесс, интегрирующий повреждение респираторного тракта, эндотелиальную дисфункцию, «цитокиновый шторм», окислительный стресс, структурно-функциональную деградацию мембран эритроцитов, изменение сродства гемоглобина к кислороду и HIF-опосредованные реакции. Физиологическая перестройка организма в период гестации формирует состояние повышенной уязвимости к декомпенсации газообмена, тогда как системное опосредованное воздействие SARS-CoV-2 на

метаболизм железа, функциональный статус и выживаемость эритроцитов усугубляет эти нарушения, запуская последовательный трехфазный патогенетический каскад: от гипервоспаления к гемической гипоксии и последующим тромбоэмболическим осложнениям. Развивающаяся гемическая гипоксия служит ключевым триггером, связывающим тяжелые формы инфекции с неблагоприятными перинатальными исходами. Понимание раскрытых молекулярных механизмов патогенеза патогномично обосновывает неэффективность стандартной изолированной терапии препаратами железа в условиях активного воспаления. Это диктует необходимость ранней диагностики функциональных нарушений эритрона, а

также разработки принципиально новых, комплексных стратегий патогенетической терапии и профилактики гипоксических состояний для снижения материнских и перинатальных потерь.

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. Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О., Курцер М.А., Чучалин А.Г. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т.14, №5. С.644–655. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>
2. Сахаутдинова И.В., Засядкин И.С., Хамадьянова А.У., Таюпова И.М., Кулешова Т.П. Перинатальные исходы и иммунологические изменения у беременных при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Российский вестник акушера-гинеколога. 2023. Т.23, №5. С.38–44. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232305138>
3. Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Изменения клеток красной крови, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 // Атеросклероз. 2023. Т.19, №1. С.35–46. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46>
4. Беженарь В.Ф., Нестеров И.М., Добровольская И.А. Перинатальные исходы беременности и родов у пациенток со среднетяжелыми и тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т.71, №4. С.5–12. <https://doi.org/10.17816/JOWD105736>
5. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Холопова А.Ю. Особенности экспрессии эритропоэтина в плацентах третьего триместра гестации при острой COVID-19 // Медицина в Кузбассе. 2025. №4. С.32–37. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2025-4-32-37>
6. Игнатко И.В., Усман Из.Я., Черкашина А.В., Тимохина Е.В., Федюнина И.А., Ниёзова Р.Н., Самара А.Б., Ковалев Н.Н. Особенности обмена железа у пациенток с преэклампсией // Женское здоровье и репродукция. 2025. №3(68). С.23–28. <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2025-3-4-ZhZiR>
7. Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Сабиров И.Х. Влияние реологических свойств крови на перинатальные исходы у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен // Вятский медицинский вестник. 2021. Т.69, №1. С. 69–72. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10155>
8. Tang P., Wang H. Regulation of erythropoiesis: emerging concepts and therapeutic implications // Hematology. 2023. Vol.28, №1. Article number:2250645. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2250645>
9. Malek A., Sager R., Eckardt K.U., Bauer C., Schneider H. Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an *in vitro* perfusion system // Pflugers Arch. 1994. Vol.427, №1-2. P.157–161. <https://doi.org/10.1007/BF00585955>
10. Хворостухина Н.Ф., Чупахин Р.В., Трушина О.В., Однокозова О.С., Колесникова Е.А. Изменения показателей коагулограммы и кислотно-основного состава крови у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2023. Т.19, №4. С.329–334. <https://doi.org/10.15275/ssmj1904329>
11. Vaupel P., Multhoff G. Blood flow and respiratory gas exchange in the human placenta at term: a data update // Adv. Exp. Med. Biol. 2022. Vol.1395. P.379–384. https://doi.org/10.1007/978-3-031-14190-4_62
12. Creisher P.S., Klein S.L. Pathogenesis of viral infections during pregnancy // Clin. Microbiol. Rev. 2024. Vol.37, №2. Article number:e0007323. <https://doi.org/10.1128/cmr.00073-23>
13. Dunlop M., Shainker S.A., Hayes M. Physiology of the critically ill pregnant patient with COVID-19 // ATS Sch. 2023. Vol4, №2. P.241–242. <https://doi.org/10.34197/ats-scholar.2022-0098OT>
14. Troiano N.H., Richter A., King C. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in women with COVID-19 during pregnancy: best clinical practices // J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2022. Vol.36, №1. P.27–36. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000621>
15. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-COV-2 // Eur. Respir. J. (Suppl.) 2021. Vol.58, №S65. Article number:PA444 <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
16. Доница Ж.А. Причины гипоксемии при COVID-19 // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т.108, №1. С.3–12. <https://doi.org/10.31857/S0869813922010058>
17. Абулдинов А.С., Андриевская И.А. Клинические показатели красной крови у беременных с бактериальной и COVID-19-ассоциированной внебольничными пневмониями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С.70–76. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-70-76>
18. Кутепова О.Л., Андриевская И.А. Показатели красной крови и особенности морфологии эритроцитов у беременных с

различным течением COVID-19 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.54–62. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-54-62>

19. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Синякин И.А. Особенности фосфолипидных изменений мембран эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.83–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-83-89>

20. Jovandaric M.Z., Dokic M., Babovic I.R., Milicevic S., Dotlic J., Milosevic B., Culjic M., Andric L., Dimic N., Mitrovic O., Beleslin A., Nikolic J., Jestrovic Z., Babic S. The significance of COVID-19 diseases in lipid metabolism pregnancy women and newborns // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23, №23. Article number:15098. <https://doi.org/10.3390/ijms232315098>

21. Синякин И.А., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Смирнова Н.А. COVID-19-ассоциированная дислипидемия: роль липидов и жирных кислот в патогенезе SARS-CoV-2 инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.107–118. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-107-118>

22. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.84–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-84-89>

23. Ortega M.A., Garcia-Puente L.M., Fraile-Martinez O., Pekarek T., García-Montero C., Bujan J., Pekarek L., Barrena-Blázquez S., Gragera R., Rodríguez-Rojo I.C., Rodríguez-Benítez P., López-González L., Díaz-Pedrero R., Álvarez-Mon M., García-Honduvilla N., De León-Luis J.A., Bravo C., Saez M.A. Oxidative stress, lipid peroxidation and ferroptosis are major pathophysiological signatures in the placental tissue of women with late-onset preeclampsia // Antioxidants (Basel). 2024. Vol.13, №5. Article number:591. <https://doi.org/10.3390/antiox13050591>

24. Guan H., Wang Y., Perčulija V., Saeed A.F.U.H., Liu Y., Li J., Jan S.S., Li Y., Zhu P., Ouyang S. Cryo-electron microscopy structure of the swine acute diarrhea syndrome coronavirus spike glycoprotein provides insights into evolution of unique coronavirus spike proteins // J. Virol. 2020. Vol.94, №22. Article number:e01301–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01301-20>

25. Díez J.M., Romero C., Cruz M., Vandeberg P., Merritt W.K., Pradenas E., Trinité B., Blanco J., Clotet B., Willis T., Gajardo R. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 hyperimmune immunoglobulin demonstrates potent neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity and phagocytosis through N and S proteins // J. Infect. Dis. 2022. Vol.225, №6. P.938–946. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab540>

26. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // ChemRxiv. Preprint. 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>

27. Liu W., Li H. COVID-19 disease: ORF8 and surface glycoprotein inhibit heme metabolism by binding to porphyrin // ChemRxiv. Preprint. 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>

28. DeMartino A.W., Rose J.J., Amdahl M.B., Dent M.R., Shah F.A., Bain W., McVerry B.J., Kitsios G.D., Tejero J., Gladwin M.T. No evidence of hemoglobin damage by SARS-CoV-2 infection // Haematologica. 2020. Vol.105, №12. P.2769–2773. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.264267>

29. Chen J., Mu J., Zhou K., Zhang Y., Zhang J., Shu T., Shang W., Ren Y., Xu X.Q., Zhang L., Yuan S., Zhang D., Cai K., Qiu Y., Zhou X. Targeting viral suppressor of RNAi confers anti-coronaviral activity // Mol. Ther. 2025. Vol.33, №1. P.201–214. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.009>

30. Karousis E.D. The art of hijacking: how Nsp1 impacts host gene expression during coronaviral infections // Biochem. Soc. Trans. 2024 Vol.52, №1. P.481–490. <https://doi.org/10.1042/BST20231119>

31. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review // Clin. Pract. 2020. Vol.10, №2. Article number:1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>

32. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: a possible unifying hypothesis // F1000Res. 2022. Vol.11. Article number:102. <https://doi.org/10.12688/f1000research.108667.2>

33. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease // Annu. Rev. Med. 2023. Vol.74. P.261–277. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>

34. Gupta Y., Maciorowski D., Medernach B., Becker D.P., Durvasula R., Libertin C.R., Kempaiah P. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: *Natura nihil frustra facit* // J. Cell. Biochem. 2022. Vol.123, №3. P.601–619. <https://doi.org/10.1002/jcb.30207>

35. Lechuga G.C., Morel C.M., De-Simone S.G. Hematological alterations associated with long COVID-19 // Front. Physiol. 2023. Vol.14. Article number:1203472. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1203472>

36. Андриевская И.А., Чурикова Т.С., Кутепова О.Л. Гистологические изменения плаценты при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с COVID-19 средней степени тяжести во втором и в третьем триместрах беременности // Якутский медицинский журнал. 2025. №4(92). С.13–17. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.02>

37. Fenizia C., Galbiati S., Vanetti C., Vago R., Clerici M., Tacchetti C., Daniele T. SARS-CoV-2 entry: at the crossroads of CD147 and ACE2 // Cells. 2021. Vol.10, №6. Article number:1434. <https://doi.org/10.3390/cells10061434>

38. Alipoor S.D., Mirsaedi M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor // Mol. Biol. Rep. 2022. Vol.49, №11. P.10715–10727. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07700-x>

39. Alkobtawi M., Ngô Q.T., Chapuis N., Fontaine R.H., El Khoury M., Tihy M., Hachem N., Jary A., Calvez V., Fontenay M., Tsatsaris V., Aractingi S., Oulès B. Enhanced fetal hematopoiesis in response to symptomatic SARS-CoV-2 infection during pregnancy // Commun. Med. (Lond). 2023. Vol.3, №1. Article number:177. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00406-6>

40. Obuchowska A., Standyło A., Obuchowska K., Kimber-Trojnar Ż., Leszczyńska-Gorzelak B. Cytokine storms in the course of COVID-19 and haemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnant and postpartum women // Biomolecules. 2021. Vol.11, №8. Article number:1202. <https://doi.org/10.3390/biom11081202>

41. Андриевская И.А., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Устинов Е.М. Влияние перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19 на показатели врожденного иммунитета, связь с акушерскими и перинатальными исходами // Бюллетень сибирской медицины. 2024. Т.23, №2. С.5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>
42. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Tretyakova M.V., Grigoreva K.N., Tsibizova V.I., Gris J.C., Degtyareva N.D., Yakubova F.E., Makatsariya A.D. Inflammation and immune reactions in the fetus as a response to COVID-19 in the mother // J. Clin. Med. 2023. Vol.12, №13. Article number:4256. <https://doi.org/10.3390/jcm12134256>
43. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиев 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-102-110>
44. Горлова Т.М., Лущик М.В., Остроухова О.Н. Анемия как один из пусковых факторов гипоксии // Международный студенческий научный вестник. 2024. №6. С.16. <https://doi.org/10.17513/msnv.21674>
45. Singh M., Puri M., Choudhary V., Kapur A., Triveni G.S., Gunjan, Patel M., Kumari V. Impact of COVID-19 pandemic on maternal-fetal outcome in pregnant women with severe anemia // Indian. J. Community Med. 2023. Vol.48, №4. P.556–561. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_428_22
46. Райцев С.Н., Звягина В.И., Калинин Р.Е., Бельских Э.С., Царева О.А., Райцева О.В. Оценка выраженности гипоксии по динамике маркеров hif-1α и hif-2α в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонией // Прикладные информационные аспекты медицины. 2026. Т.29, №1. С.119–129. <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2026-29-1-119-129>
47. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.А. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.74–82. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

REFERENCES

1. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. [COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2020; 14(5):644–655 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>
2. Sakhautdinova I.V., Zasyadkin I.S., Khamad'yanova A.U., Tayupova I.M., Kuleshova T.P. [Perinatal outcomes and immunological changes in pregnant women with new COVID-19 coronavirus infection]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2023; 23(5):38–44 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20232305138>
3. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Logvinenko I.I., Kruchinina E.V. [Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications in patients with COVID-19 coronavirus infection]. *Ateroskleroz = Atherosclerosis* 2023; 19(1):35–46 (in Russian). <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46>
4. Bezhenar V.F., Nesterov I.M., Dobrovolskaya I.A. [Perinatal outcomes of pregnancy and childbirth in moderate to severe COVID-19 patients]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2022; 71(4):5–12 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD105736>
5. Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Kholopova A.Y. [Specific features of erythropoietin expression in third-trimester placentas in case of acute COVID-19]. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass* 2025; 4:32–37 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2025-4-32-37>
6. Ignatko I.V., Usman Yz Ya., Cherkashina A.V., Timokhina E.V., Fedyunina I.A., Niyazova R.N., Samara A.B., Kovalev N.N. [Iron metabolism in patients with preeclampsia]. *Zhenskoye zdorov'ye i reproduksiya = Women's Health and Reproduction* 2025; 3(68):23–28 (in Russian). <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2025-3-4-ZhZiR>
7. Yupatov E.Yu., Maltseva L.I., Zefirova T.P., Sabirov I.Kh. [Influence of blood rheological properties on perinatal outcomes in pregnant women with chronic venous diseases]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter of Vyatka* 2021; 1(69): 69–72 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10155>
8. Tang P., Wang H. Regulation of erythropoiesis: emerging concepts and therapeutic implications. *Hematology* 2023; 28(1):2250645. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2250645>
9. Malek A., Sager R., Eckardt K.U., Bauer C., Schneider H. Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an *in vitro* perfusion system. *Pflügers Arch.* 1994; 427(1-2):157–161. <https://doi.org/10.1007/BF00585955>
10. Khvorostukhina N.F., Chupakhin R.V., Trushina O.V., Odnokozova O.S., Kolesnikova E.A. [Changes in coagulogram parameters and acid-base composition of blood in pregnant women with moderate and severe preeclampsia]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2023; 19(4):329–334 (in Russian). <https://doi.org/10.15275/ssmj1904329>
11. Vaupel P., Multhoff G. Blood flow and respiratory gas exchange in the human placenta at term: a data update. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022; 1395:379–384. https://doi.org/10.1007/978-3-031-14190-4_62
12. Creisher P.S., Klein S.L. Pathogenesis of viral infections during pregnancy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2024; 37(2):e0007323. <https://doi.org/10.1128/cmr.00073-23>
13. Dunlop M., Shinker S.A., Hayes M. Physiology of the critically ill pregnant patient with COVID-19. *ATS Sch.* 2023; 4(2):241–242. <https://doi.org/10.34197/ats-scholar.2022-0098OT>
14. Troiano N.H., Richter A., King C. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in women with COVID-19 during pregnancy: best clinical practices. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2022; 36(1):27–36. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000621>
15. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abul'dinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-COV-2. *Eur. Respir. J. (Suppl.)*. 2021; 58(S65):PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
16. Donina Zh.A. [Causes of hypoxemia in COVID-19]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov*

Russian Journal of Physiology 2022; 108(1):3–12 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813922010058>

17. Abul'dinov A.S., Andrievskaya I.A. [Clinical indicators of red blood in pregnant women with bacterial and COVID-19-associated community-acquired pneumonia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:70–76 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-70-76>

18. Kutepova O.L., Andrievskaya I.A. [Red blood cell indices and erythrocyte morphology features in pregnant women with varying courses of COVID19 during the third trimester of pregnancy]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 92:54–62 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-54-62>

19. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Sinyakin I.A. [Peculiarities of phospholipid changes in erythrocyte membranes in parturient women with COVID-19-associated community-acquired pneumonia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 87:83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-83-89>

20. Jovandarc M.Z., Dokic M., Babovic I.R., Milicevic S., Dotlic J., Milosevic B., Culjic M., Andric L., Dimic N., Mitrovic O., Beleslin A., Nikolic J., Jestrovic Z., Babic S. The significance of COVID-19 diseases in lipid metabolism pregnancy women and newborns. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(23):15098. <https://doi.org/10.3390/ijms232315098>

21. Sinyakin I.A., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Smirnova N.A. [COVID-19-associated dyslipidemia: the role of lipid and fatty acids in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 83:107–118 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-107-118>

22. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Krivoschekova N.A. [Characterization of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in parturients with COVID-19]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 91:84–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-84-89>

23. Ortega M.A., Garcia-Puente L.M., Fraile-Martinez O., Pekarek T., García-Montero C., Bujan J., Pekarek L., Barrena-Blázquez S., Gragera R., Rodríguez-Rojo I.C., Rodríguez-Benítez P., López-González L., Díaz-Pedrero R., Álvarez-Mon M., García-Honduvilla N., De León-Luis J.A., Bravo C., Saez M.A. Oxidative stress, lipid peroxidation and ferroptosis are major pathophysiological signatures in the placental tissue of women with late-onset preeclampsia. *Antioxidants (Basel)* 2024; 13(5):591. <https://doi.org/10.3390/antiox13050591>

24. Guan H., Wang Y., Perčulija V., Saeed A.F.U.H., Liu Y., Li J., Jan S.S., Li Y., Zhu P., Ouyang S. Cryo-electron microscopy structure of the swine acute diarrhea syndrome coronavirus spike glycoprotein provides insights into evolution of unique coronavirus spike proteins. *J. Virol.* 2020; 94(22):e01301–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01301-20>

25. Díez J.M., Romero C., Cruz M., Vandeberg P., Merritt W.K., Pradenas E., Trinité B., Blanco J., Clotet B., Willis T., Gajardo R. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 hyperimmune immunoglobulin demonstrates potent neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity and phagocytosis through N and S proteins. *J. Infect. Dis.* 2022; 225(6): 938–946. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab540>

26. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv. Preprint.* 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>

27. Liu W., Li H. COVID-19 disease: ORF8 and surface glycoprotein inhibit heme metabolism by binding to porphyrin. *ChemRxiv. Preprint.* 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>

28. DeMartino A.W., Rose J.J., Amdahl M.B., Dent M.R., Shah F.A., Bain W., McVerry B.J., Kitsios G.D., Tejero J., Gladwin M.T. No evidence of hemoglobin damage by SARS-CoV-2 infection. *Haematologica* 2020; 105(12):2769–2773. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.264267>

29. Chen J., Mu J., Zhou K., Zhang Y., Zhang J., Shu T., Shang W., Ren Y., Xu X.Q., Zhang L., Yuan S., Zhang D., Cai K., Qiu Y., Zhou X. Targeting viral suppressor of RNAi confers anti-coronaviral activity. *Mol. Ther.* 2025; 33(1):201–214. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.009>

30. Karousis E.D. The art of hijacking: how Nsp1 impacts host gene expression during coronaviral infections. *Biochem. Soc. Trans.* 2024; 52(1):481–490. <https://doi.org/10.1042/BST20231119>

31. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* 2020; 10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>

32. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: a possible unifying hypothesis. *F1000Res* 2022; 11:102. <https://doi.org/10.12688/f1000research.108667.2>

33. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. *Annu. Rev. Med.* 2023; 74:261–277. <https://doi.org/10.1146/annu-rev-med-043021-032816>

34. Gupta Y., Maciorowski D., Medernach B., Becker D.P., Durvasula R., Libertin C.R., Kempaiah P. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: *Natura nihil frustra facit*. *J. Cell. Biochem.* 2022; 123(3):601–619. <https://doi.org/10.1002/jcb.30207>

35. Lechuga G.C., Morel C.M., De-Simone S.G. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front. Physiol.* 2023; 14:1203472. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1203472>

36. Andrievskaya I.A., Churikova T.S., Kutepova O.L. [Histologic changes of the placenta in chronic subcompensated placental insufficiency in women with COVID-19 of moderate severity in the second and third trimesters of pregnancy]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* = *Yakut Medical Journal* 2025; 4(92):13–17 (in Russian). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.02>

37. Fenizia C., Galbiati S., Vanetti C., Vago R., Clerici M., Tacchetti C., Daniele T. SARS-CoV-2 entry: at the crossroads of CD147 and ACE2. *Cells* 2021; 10(6):1434. <https://doi.org/10.3390/cells10061434>

38. Alipoor S.D., Mirsaedi M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor. *Mol. Biol. Rep.* 2022; 49(11):10715–10727. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07700-x>

39. Alkobtawi M., Ngô Q.T., Chapuis N., Fontaine R.H., El Khoury M., Tihy M., Hachem N., Jary A., Calvez V., Fontenay M., Tsatsaris V., Aractingi S., Oulès B. Enhanced fetal hematopoiesis in response to symptomatic SARS-CoV-2 infection during pregnancy.

Commun. Med. (Lond). 2023; 3(1):177. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00406-6>

40. Obuchowska A., Standylo A., Obuchowska K., Kimber-Trojnar Z., Leszczyńska-Gorzela B. Cytokine storms in the course of COVID-19 and haemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnant and postpartum women. *Biomolecules* 2021; 11(8):1202. <https://doi.org/10.3390/biom11081202>

41. Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Ustinov E.M. [Effect of COVID-19 infection in the third trimester of pregnancy on innate immunity parameters, association with obstetric and perinatal outcomes]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2024; 23(2):5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>

42. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Tretyakova M.V., Grigoreva K.N., Tsbizova V.I., Gris J.C., Degtyareva N.D., Yakubova F.E., Makatsariya A.D. Inflammation and immune reactions in the fetus as a response to COVID-19 in the mother. *J. Clin. Med.* 2023; 12(13):4256. <https://doi.org/10.3390/jcm12134256>

43. 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]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2025; 97:102–110 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-102-110>

44. Gorlova T.M., Lushchik M.V., Ostroukhova O.N. [Anemia as one of the triggering factors of hypoxia]. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin* 2024; 6:16 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/msnv.21674>

45. Singh M., Puri M., Choudhary V., Kapur A., Triveni G.S., Gunjan, Patel M., Kumari V. Impact of COVID-19 pandemic on maternal outcome in pregnant women with severe anemia. *Indian J. Community Med.* 2023; 48(4):556–561. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_428_22

46. Raitsev S.N., Zvyagina V.I., Kalinin R.E., Belskikh E.S., Tsareva O.A., Raitseva O.V. [Study of dynamics of plasma HIF-1 α and HIF-2 α levels in patients with COVID-19 pneumonia]. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine* 2026; 29(1):119–129 (in Russian). <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2026-29-1-119-129>

47. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Krivoschekova N.A. [Hypoxia and oxidative stress in COVID-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:74–82 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

Информация об авторах:

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: helga1509_84@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: irinaandrievskaja@rambler.ru

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Author information:

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: helga1509_84@mail.ru

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

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Поступила 25.06.2026
Принята к печати 24.08.2026

Received June 25, 2026
Accepted August 24, 2026

Подписано к печати 04.09.2026. Дата выхода из печати 15.09.2026. Дата выхода в свет: 15.09.2026. 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 100 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.