

ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКИЙ ФИЛИАЛ МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ НАУК,  
ОБРАЗОВАНИЯ, ИНДУСТРИИ И ИСКУССТВ

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ ПО ЗАЩИТЕ PHD ДИССЕРТАЦИЙ

На правах рукописи

УДК 616.24-092.9:616.155.18

**Иметова Жазгуль Букарбаевна**

**Клеточно-молекулярные основы патогенеза и лечения  
заболеваний дыхательной системы у жителей Баткенской  
области.**

Специальность: 14.03.03 – патологическая физиология

**Автореферат**

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук (PhD)

Калифорния-Бишкек-2019

Работа выполнена на кафедре общей, клинической биохимии и патофизиологии медицинского факультета Ошского Государственного университета

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, доцент  
Калматов Роман Калматович

**Официальные оппоненты:** член-корр. РАН доктор мед. наук,  
профессор  
Ефремов Анатолий Васильевич

доктор медицинских наук, профессор  
Атыканов Арстанбек Орозалыевич

Защита диссертации состоится **«22» февраля 2019 г. в 14:00** часов на заседании Диссертационного совета Центрально-Азиатского Филиала Международной Академии наук, образования, индустрии и искусств на соискание ученой степени доктора философии (**PhD**) по специальности «патологическая физиология» по адресу г.Бишкек, ул.Карасаева,56.

**Председатель Диссертационного Совета,  
Доктор медицинских наук,  
Академик МАН, профессор**

**О.Ж.Узаков**

**Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
PhD**

**Д.Ю. Уметалиева**

## ОЩБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время острые респираторные заболевания, в первую очередь вирусные инфекции являются «бичом» медицины, а аллергия на бактериальные антигены и вирусы представляет собой достаточно частое явление [Белевский А.С., 2005; Чучалин А.Г., 2011; Hammad H. et al., 2009]. Понятие «пациент с рекуррентными респираторными заболеваниями» широко распространено.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой важнейшую медико-социальную и экономическую проблему, общемировая заболеваемость БА увеличивается с каждым годом [Anandan S. et al., 2010; Anderson G.P., 2008; Holgate S.T. et al., 2010]. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой, нередко относятся к группе часто и длительно болеющих респираторными инфекциями [Balzar S. et al., 2011; Boulet L.P., 2009; Fulkerson P.C., Rothenberg M.E., 2013]. Все это позволяет считать актуальным параллельное обследование пациентов, уже больных бронхиальной астмой и пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями (ПРРИ), в аспекте изучения иммунопатологических механизмов возникновения бронхиальной астмы у часто болеющих пациентов.

**Степень разработанности темы исследования.** Общеизвестно, что в организме больного с заболеваниями легких и верхних дыхательных путей в результате патологического процесса развиваются изменения на клеточном и молекулярном уровне, которые в норме практически отсутствуют [Бримкулов Н.Н., Белов Г.В., 1989; Holgate S.T., 2011; Rubin V.K., 2002]. Эти сдвиги могут быть оценены с помощью лабораторного изучения биологических образцов: например, жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже, промывании носа, исследовании крови, проб ткани легкого [Белов Г.В. и др., 1995; Добрых В.А., Мун И.Е., 2005]. Однако, в доступной литературе отсутствуют данные о сравнительной характеристике параметров поверхностного натяжения различных биологических сред у пациентов с заболеваниями системы дыхания, не проводилось изучения уровней этих показателей в динамике, не оценивалась степень влияния на них проводимых лечебно-профилактических мероприятий у данных категорий пациентов.

К настоящему времени проведено большое количество исследований, подтвердивших, что изменения процессов свободнорадикального окисления (СРО) и функции антиоксидантной системы (АОС) вносят существенный вклад в патогенез инфекционно-аллергических заболеваний, в частности, активные формы кислорода играют важнейшую роль в патогенезе БА [Болевич С., 2006; Li Y. et al., 2014; Mathias L.J. et al., 2013]. Однако, имеется лишь небольшое количество сообщений об изменениях интенсивности процессов СРО и активности АОС в сопоставлении с клиническими характеристиками в процессе лечения этих контингентов больных, не оценена в должной мере степень влияния на эти звенья патогенеза рассматриваемых заболеваний проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

В связи с вышеизложенным **целью работы** явилось определить биофизические и биохимические механизмы местной защиты в патогенезе и саногенезе воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей **у жителей Баткенской области.**

#### **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать состояние эпителия верхних дыхательных путей по физико-химическим показателям эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у обследуемых пациентов.
2. Оценить неспецифическую резистентность, состояние процессов свободно радикального окисления у пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей.
3. Дать цитологическую и микробиологическую характеристику эпителия верхних дыхательных путей у обследуемых пациентов.
4. Изучить состояние процессов свободно радикального окисления и активность антиоксидантной системы у рассматриваемых контингентов больных.
5. Исследовать взаимосвязи физико-химических показателей эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха, свободнорадикального окислений у обследуемых пациентов.
6. Изучить динамику показателей эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха, параметров свободнорадикального окисления, неспецифической резистентности, цитологических и микробиологических показателей состояния эпителия ВДП под влиянием лечения у больных,

включенных в исследование.

### **Научная новизна**

Впервые охарактеризованы изменения физико-химических характеристик эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха, выполнена сравнительная оценка выявленных сдвигов у обследованных контингентов больных.

Представлены новые данные о состоянии и динамике показателей, параметров свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в сопоставлении с характеристиками локального состояния верхних дыхательных путей у обследуемых пациентов при проведении патогенетически обоснованного лечения.

Впервые описано наличие значимых корреляций между характеристиками состояния верхних дыхательных путей, параметрами интенсивности процессов СРО и активности антиоксидантной системы у обследуемых контингентов больных.

Впервые продемонстрировано, что проведение патогенетически обоснованного лечения в отношении рассмотренных в рамках исследования нозологий проявляется снижением частоты жалоб и уменьшением частоты обострений бронхиальной астмы и острых респираторных инфекций.

Полученные данные позволили обосновать концепцию совершенствования лечебно-диагностических мероприятий в отношении пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патогенеза верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы, в основе которой положение о том, что обоснованное лечение должно включать нормализацию функции иммунной системы, снижение интенсивности свободнорадикального окисления и повышение активности антиоксидантной системы у данной категории больных.

### **Научно-практическое значение работы**

Продемонстрирована необходимость совершенствования подходов к диагностике и лечению пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и с бронхиальной астмой с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии верхних дыхательных путей. Обоснована

необходимость применения в клинической практике методов оценки состояния слизистой оболочки носоглотки у этих контингентов больных.

Рекомендовано дополнить комплекс лечебно-профилактических мероприятий в отношении обследуемых пациентов следует оптимизацией баланса про- и антиоксидантных систем организма.

Результаты выполненных исследований позволяют осуществить индивидуальный выбор наиболее оптимального режима лечебно-реабилитационных мероприятий у рассматриваемых пациентов.

Использование разработанного подхода позволяет повысить клиническую эффективность лечения этих контингентов больных.

**Внедрение в практику.** Новые данные, полученные в результате проведенного исследования, внедрены в лечебно-диагностическую работу терапевтического отделения Кызыл-Кийской территориальной клинической больницы.

Результаты диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с ординаторами, на кафедре «Терапии» ФПМО ОшГУ.

Результаты научных исследований внедрены в практику преподавания кафедры «Общей, клинической биохимии и патофизиологии» медицинского факультета Ошского государственного университета на дисциплине патологической физиологии по разделу «Патология органов дыхания»

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и с бронхиальной астмой изменены физико-химические характеристики эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха. Эти изменения являются проявлениями процессов, происходящих на молекулярном и клеточном уровне в слизистой оболочке верхних дыхательных путей при рассматриваемых патологиях, лежащих в основе патогенеза этих нозологий.

2. У пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и с бронхиальной астмой выявляются как общие, так и локальные проявления нарушений функции иммунной системы, проявляющиеся изменениями уровней иммуноглобулинов и цитокинов в периферической крови, повышением уровней

нейтрофилов и эозинофилов в слизистой оболочке верхних дыхательных путей и увеличением колонизации носоглотки патогенной микрофлорой.

3. Усиление интенсивности свободнорадикального окисления и снижение активности антиоксидантной системы свидетельствует о том, что оптимизация баланса про- и антиоксидантных систем организма является важнейшим механизмом и необходимым условием комплекса лечебно-профилактических мероприятий, проводимых пациентов с частыми инфекционными заболеваниями и больным бронхиальной астмой.

4. Для ранней диагностики нарушений функции оксидантного статуса организма с рекуррентными респираторными инфекциями и с бронхиальной астмой и повышения эффективности их лечения, необходимо совершенствовать подходы с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии верхних дыхательных путей, для чего следует применять на практике методы комплекс методов, включающих оценку физико-химических показателей эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха, цитологических и микробиологических характеристик состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

**Апробация работы.** Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международной конференции «Проблемы медицины XXI века – пути их решения» (г.Ош, 2018), научно-практической конференции молодых ученых Ошского государственного университета (г.Ош, 2018).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в рецензируемых научных журналах, входящих в систему РИНЦ и ВАК.

**Личное участие автора в получении результатов.** Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании и лечении часто болеющих пациентов и пациентов с бронхиальной астмой. Автор освоил методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистический анализ и описание результатов основных клинических и лабораторных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания

материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований и главы «Обсуждение результатов», выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 38 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 195 библиографических источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Общая характеристика клинических наблюдений и методы исследования.** Для решения поставленных задач в период с 2014 по 2018 гг. Кызыл-Кийской территориальной городской клинической больницы проведено обследование 165 пациентов, которые были разделены на 3 группы: 48 здоровых пациентов (1 группа – контрольная); 54 пациента (группа 2) – ПРРИ; 63 пациента (группа 3) – с БА.

Результаты обследования контрольной группы использовали в качестве референтных значений для сравнительной оценки при анализе данных клинико-лабораторных показателей больных БА и ПРРИ.

На первом этапе было произведено полное клиническое обследование больных с оценкой общего состояния, изучением показателей функции внешнего дыхания, оценкой уровня контроля БА по АСТ у пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания.

Второй этап исследования был посвящен изучению физико-химических характеристик различных биологических сред для оценки состояния ВДП – конденсата выдыхаемого воздуха и эндоназальных смывов.

В дальнейшем в ходе проводимого лечения оценивали динамику клинических и лабораторных параметров, в том числе показателей иммунной системы и характеристик свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы у обследуемых пациентов. Оценку проводили до начала лечения, сразу после его окончания (спустя 1 месяц), а также через 3 и 6 месяцев.

На заключительном этапе работы был выполнен поиск взаимосвязей между изменениями показателей состояния верхних дыхательных путей и активности процессов свободнорадикального окисления, с одной стороны, и иммунологическими параметрами, для чего использовали корреляционный анализ.

### **Характеристика обследуемых пациентов**

Распределение пациентов по возрасту, полу, средней длительности заболевания приведено в таблице 1.



Таблица 1 - Распределение пациентов по возрасту и полу и длительности заболевания

Параметр		Группа 1 (контрольная) (n=48)	Группа 2 (ПРРИ) (n=54)	Группа 3 (с БА) (n=63)
Возраст		20,2±1,9	18,8±1,5	18,2±2,3
Пол	Мужчины	22 (45,8 %)	24 (44,4 %)	29 (46 %)
	Женщины	26 (54,2 %)	30 (55,6%)	34 (54 %)
Длительность заболевания (лет)		-	11,2±1,5	7,6±3,1

Как видно из таблицы основная и контрольная группы сравнимы по полу, возрасту.

Частота различных жалоб у обследуемых пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Жалобы при обследовании

Жалобы	Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=63)	
	Абс.	%	Абс.	%
Затруднение дыхания, удушье, одышка	7	13	49	77,8*
Свистящее дыхание	-	-	24	38,1 *
Кашель	33	61,1	51	81,0 *
Заложенность носа	35	65%	26	41,3
Потребность в бронхолитиках	-		5,5 вдоха в сут	

Примечание:

\* - различия достоверны (при  $p < 0,05$ ) относительно значения в группе 2 (ПРРИ) по критерию  $\chi^2$

Оценка распределения пациентов с БА по уровню контроля заболевания по шкале АСТ показала, что уровень АСТ 5-9 баллов был определен у 8,0, 10-14 - в 19,04 % случаев, 15-19 баллов у 42,9% больных, АСТ на уровне 20-24 балла был отмечен в 30,2 % случаях, соответственно. Уровень АСТ 25 баллов не был выявлен. Сравнение частоты различных проявлений аллергии у обследуемых пациентов показало, что чаще всего в обеих группах отмечалась респираторная аллергия.

Анализ частоты выявления микрофлоры носоглотки показан в таблице 3.

Таблица 3 - Микрофлора носоглотки у обследованных пациентов

Микроорганизмы	Группа 2 (n=54)		Группа 3 (n=86)	
	Абс.	%	Абс.	%
Staphylococcus aureus	35	47,3	39	47,0
Streptococcus pyogenes	22	29,7	28	33,7
Enterococcus faecalis	16	21,6	19	23,0
Klebsiella pneumoniae	11	14,9	9	10,8
Candida albicans	4	5,4	8	9,6

## Методы исследования

**Клиническое обследование.** Пациенты, прошли стандартное клиническое обследование в первый день госпитализации, опрошены с помощью теста контроля астмы – Asthma Control Test (АСТ)

Исследование функции внешнего дыхания проводили при помощи компьютерного спироанализатора «ЭТОН 01-22» (Россия).

**Биохимические и биофизические исследования.** У пациентов, включенных в исследование, был выполнен сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) по методу Белова Г.В. и др. (2005), а также назальных смывов общепринятым методом. В этих биологических средах определяли показатели поверхностного натяжения, а также концентрации ряда веществ и показатели: уровни суммарных липидов, гидроперекисей, диеновых конъюгат, оценивали окислительный индекс (ОИ).

Определение поверхностной активности (ПА) эндоназальных смывов (ЭНС) и КВВ на тензиоспектрометре ТСМ-001, спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов ПОЛ, каталазы в ЭНС и КВВ.

Также оценивали оценку активности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у обследуемых пациентов в плазме крови. При этом определяли концентрации диеновых конъюгат, малонового диальдегида (МДА), активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

### **Иммунологические исследования.**

*Содержание иммуноглобулинов изотипов А, М и G* определяли с помощью ИФА методом двойных антител.

*Определение количества общего IgE* в сыворотке крови выполняли методом ИФА с использованием наборов реактивов производства «Алкор Био» (Санкт-Петербург).

Исследование функциональности нейтрофилов проводили с помощью теста спонтанного и активированного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

**Цитологические исследования.** Анализировали цитологическую картину мазков отпечатков слизистой оболочки полости носа.

**Микробиологические исследования.** С учетом наличия хронических очагов инфекции в слизистой носоглотки у обследуемых пациентов изучали микрофлору слизистой носа и зева до лечения и после лечения.

**Методы лечения больных.** Лечение больных с БА осуществляли в соответствии с консенсусом «Глобальная инициатива по бронхиальной астме, 2014 (GINA 2014).

**Статистическая обработка полученных данных** выполнена при помощи пакета программ для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 8,0. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики.

Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений. Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Для определения наличия количественной характеристики выраженности и значимости взаимосвязей между изменениями показателей состояния верхних дыхательных путей и активности процессов свободнорадикального окисления, с одной стороны, и иммунологическими параметрами, с другой, проводили корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Динамика клинических признаков заболеваний у обследуемых пациентов после проведенного лечения.** Оценка частоты жалоб больных БА после окончания лечения после начала лечения показала, что у этих пациентов уменьшилась частота затруднений дыхания, удушья и одышки (таблица 4).

Таблица 4 - Частота жалоб у больных БА до и после лечения

Симптомы	До лечения				Через 3 мес			
	Группа 2 ПРРИ (n=54)		Группа 3 БА (n=63)		Группа 2 ПРРИ (n=54)		Группа 3 БА (n=63)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Затруднение дыхания, удушье, одышка	7	13	49	77,8	-	-	12	19,04
Кашель	33	61,1	51	81,0	14	25,9	11	19,1
Заложенность носа	35	65,5	26	41,3	7	12,9	3	4,8

Сравнение количества обострений показало, что если до лечения у пациентов с бронхиальной астмой наблюдалось в среднем по 4,8 обострения в течение года, то после проведения курса терапии отмечалось почти двукратное снижение данного показателя.

Оценка частоты инфекционных заболеваний, в первую очередь ОРВИ у пациентов с рекуррентными свидетельствовала о том, что уровень этого показателя был значимо ниже ( $p < 0,05$ ) после проведенного лечения, чем до его начала (рисунок 1).

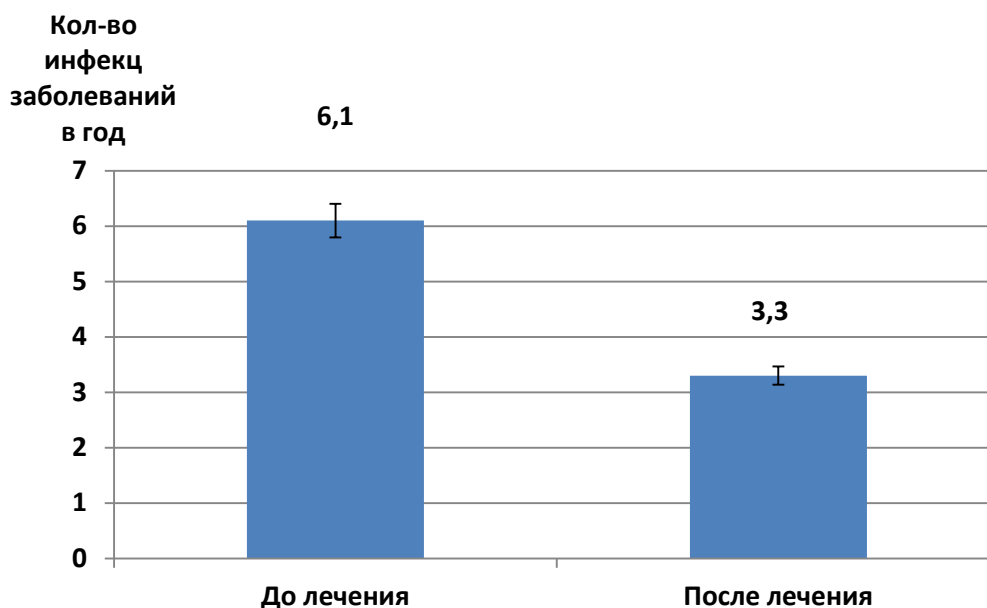


Рисунок 1. Частота инфекционных заболеваний у обследуемых больных в течение года

Оценка распределения больных пациентов в группе 3 по уровню контроля астмы, выполненная через 3 мес после проведенного лечения, приведена в табл. 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов с БА до и после лечения (n=63)

Уровень АСТ, баллы	Распределение пациентов до лечения		Распределение пациентов после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
5 – 9	5	8,0	3	4,7
10 – 14	12	19,04	6	9,5
15 – 19	27	42,9	16	25,4
20 – 24	19	30,2	27	42,8
25	-	-	11	17,4

**Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха.** Исследование характеристик назальных смывов и КВВ обследованных пациентов показало ослабление поверхностной

активности КВВ и ЭБС в 1 и 2 группах больных пациентов по сравнению с соответствующими уровнями в контрольной группе (таблица 6).

Таблица 6 - Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов (ЭНС) и конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ПН мин НС (мН/м)	32,1±1,1	37,4±1,54 *	38,9±2,3 *
ПН макс НС (мН/м)	51,4±1,4	53,4±0,9	51,9±1,7
ИС НС	0,454±0,032	0,352±0,027 *	0,31±0,023
ПН мин КВВ (мН/м)	42,2±1,4	44,5±0,9	46,3±1,2 *
ПН макс КВВ (мН/м)	62,4±0,8	61,8±0,6	62,8±0,6
ИС КВВ	0,37±0,021	0,32±0,024	0,28±0,021 *

Примечание:

\* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни;

Таким образом, проведенные исследования показали, что у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и бронхиальной астмой изменены физико-химические характеристики ЭНС и КВВ. Очевидно, что эти изменения являются проявлениями процессов, происходящих на молекулярном и клеточном уровне в слизистой оболочке верхних дыхательных путей при рассматриваемых патологиях, лежащих в основе патогенеза этих нозологий. Одним из таких путей патогенеза являются сдвиги процессов свободнорадикального окисления и нарушения антиоксидантной защиты.

#### **Состояние процессов перекисного окисления и активности антиоксидантной системы в эндоназальных смывах и конденсате выдыхаемого воздуха**

Анализ показателей ПОЛ в ЭНС смывов показал, что концентрация суммарных липидов достоверно падает в обеих группах, концентрации гидроперекисей и диеновых конъюгатов, а также ИО достоверно возрастает (табл. 7).

Таблица 7 - Показатели перекисного окисления липидов в ЭНС.

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Суммарные липиды	0,492±0,023	0,44±0,021	0,412±0,031*
Гидроперекиси	0,242±0,016	0,281±0,016	0,352±0,022*
Диеновые конъюгаты	0,037±0,004	0,046±0,011	0,051±0,003*
Окислительный индекс	0,483±0,019	0,629±0,021*	0,848±0,034*

Примечание: \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни;

Исследование процессов ПОЛ в КВВ показало, что концентрация суммарных липидов у пациентов контрольной группы выше, чем в группах ПРРИ

и с БА, однако значимых межгрупповых различий при этом выявлено не было (таблица 8). Содержание гидроперекисей, диеновых конъюгатов, а также окислительный индекс у них достоверно выше.

Таблица 8 - Показатели перекисного окисления и антиоксидантной защиты в конденсате выдыхаемого воздуха

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Суммарные липиды	0,106±0,007	0,092±0,005	0,09±0,008
Гидроперекиси	0,054±0,006	0,071±0,007*	0,08±0,005*
Диеновые конъюгаты	0,013±0,002	0,017±0,004	0,023±0,003*
Окислительный индекс	0,485±0,018	0,781±0,021*	0,856±0,033*

Примечание:

\* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни;

Очевидно, что выявленные изменения показателей ПОЛ в ЭНС и КВВ являются проявлением системных нарушений в организме обследуемых пациентов из групп пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и бронхиальной астмой. Безусловно, аналогичные сдвиги должны при этом выявляться и в периферической крови этого контингента больных, что и было выявлено в наших дальнейших исследованиях.

#### **Показатели свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы периферической крови обследуемых пациентов.**

Сравнительная оценка показателей активности СРО и антиоксидантной системы у обследуемых до лечения продемонстрировала ряд изменений

#### **Динамика показателей эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием лечения**

Оценка динамики показателя минимального ПН назальных смывов у обследуемых пациентов показала, что после проведенного лечения в обеих группах пациентов - с ПРРИ и БА - отмечалось значимое уменьшение этого показателя (рисунок 2). Спустя 3 месяца тенденция к уменьшению этих показателей сохранялась, при этом значимых межгрупповых отличий отмечено не было.

Оценка динамики показателя максимального ПН назальных смывов у обследуемых не выявила существенной его динамики после проведенного лечения в обеих группах.

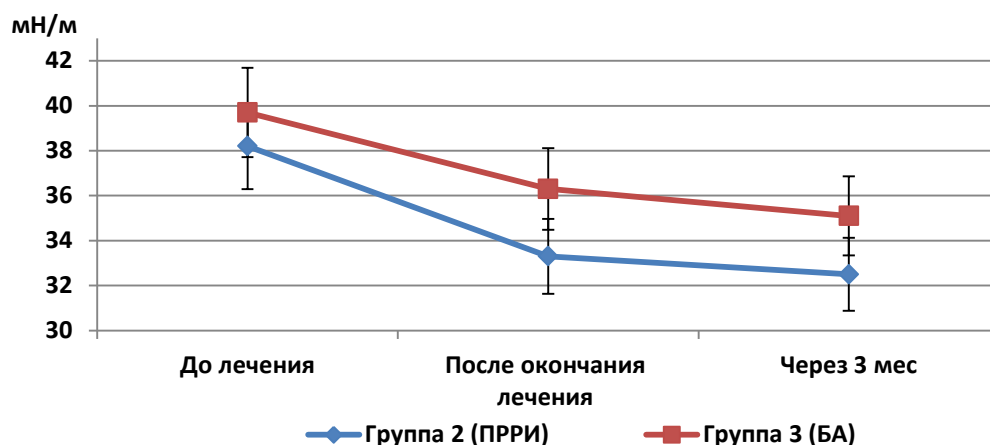


Рисунок 2 - Динамика минимального поверхностного натяжения назальных смывов у обследуемых пациентов после лечения

Оценка динамики показателя ИС назальных смывов у обследуемых показала их значительное возрастание после проведенного лечения в обеих группах - с ПРРИ и БА. Спустя 3 месяца была отмечена дальнейшая тенденция к возрастанию.

Оценка динамики показателя минимального ПН конденсата выдыхаемого воздуха у обследуемых показала, что после проведенного лечения в группе с ПРРИ отмечалось значимое уменьшение этого показателя. В то же время уровень этого показателя в группе пациентов с БА также снизился, но значимых отличий от исходного уровня отмечено не было. Спустя 3 месяца тенденция к уменьшению этого показателя сохранялась у ПРРИ, однако у больных с БА значение этого показателя повысилось фактически до исходного уровня.

Очевидно, что выявленные сдвиги показателей свободнорадикального окисления назальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у ПРРИ и БА после проведенного курса терапии сопровождались значительной динамикой показателей интенсивности перекисного окисления и активности антиоксидантной системы в периферической крови обследуемых, что и было выявлено на следующем этапе работы.

**Динамика показателей свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы периферической крови обследуемых пациентов в процессе лечения.** Изучение динамики параметров активности СРО и антиоксидантной системы у обследуемых после проведенного лечения продемонстрировало ряд изменений. Так, оценка концентрации диеновых конъюгат свидетельствовала о значимом снижении этого показателя в обеих группах сразу после лечения, при этом в группе ПРРИ значение этого показателя снизилось достоверно ( $p < 0,05$ ) относительно исходного уровня, в группе с БА уменьшение было менее выраженным. Однако, спустя 3 месяца после окончания

лечения было отмечено дальнейшее выраженное снижение этого показателя в обеих группах, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Исследование динамики другого индикатора активности процессов свободнорадикального окисления - уровня малонового диальдегида после проведенного лечения также показало его существенное снижение после проведенного лечения у обеих групп. Так, оценка концентрации МДА показала ее значимое уменьшение в обеих группах сразу после лечения, при этом в группе с БА эта динамика была несколько более выраженной, чем у пациентов с ПРРИ (рисунок 3).

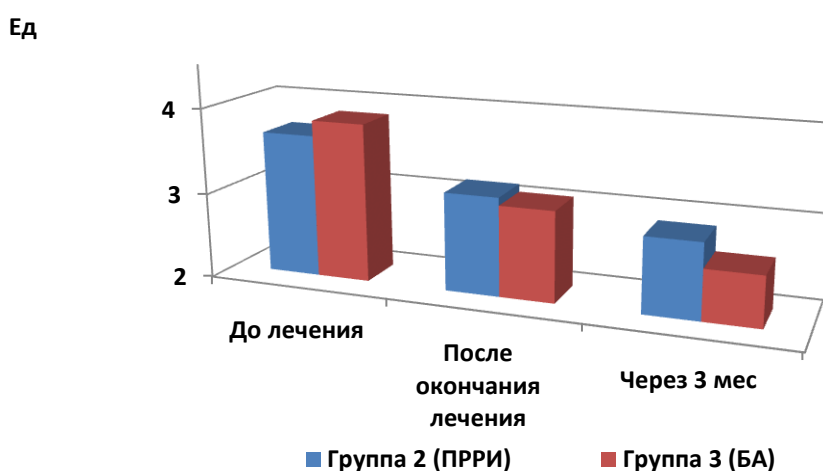


Рисунок 3 - Изменения уровня малонового диальдегида в плазме крови обследуемых пациентов после проведенного лечения

Исследование динамики показателей активности антиоксидантной системы, напротив, показало значительное увеличение их уровней (рисунок 4).

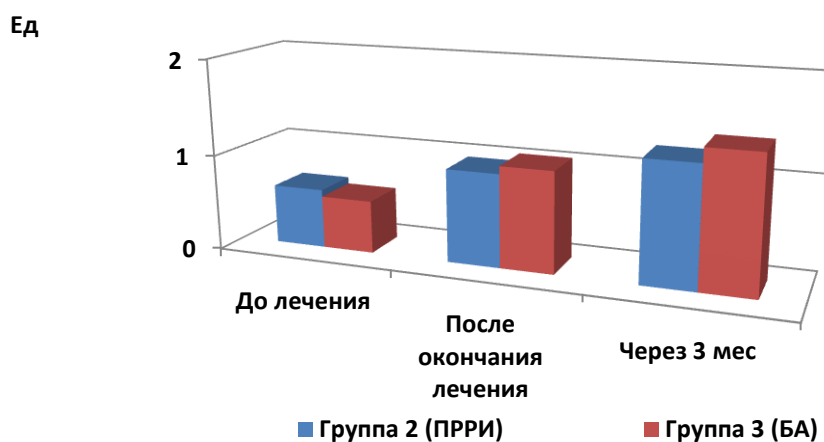


Рисунок 4 - Динамика активности супероксиддисмутазы у обследуемых пациентов после проведенного лечения



**Характеристика гуморального звена иммунитета у пациентов с рекуррентными и пациентов с бронхиальной астмой** представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Характеристика гуморального звена иммунитета у пациентов с рекуррентными и пациентов с бронхиальной астмой (M±m)

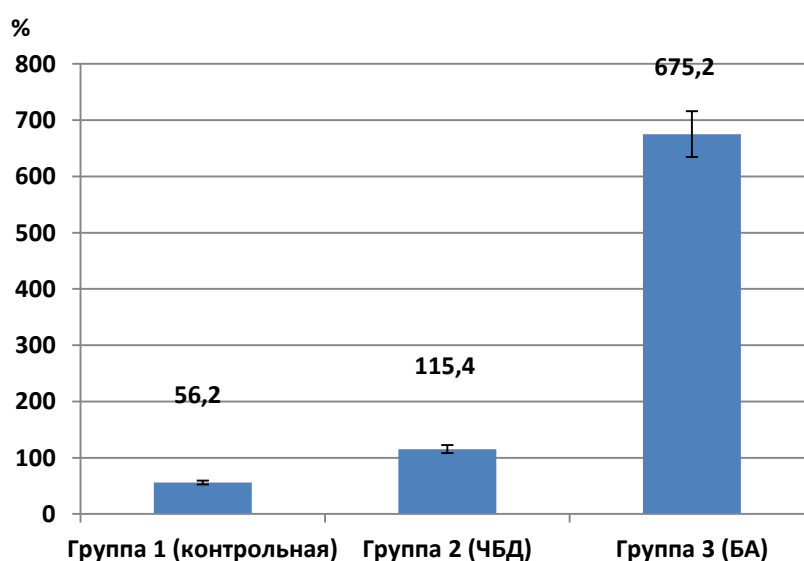
Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
IgA, г/л	1,18±0,11	0,92±0,06	1,07±0,18
IgM, г/л	1,14±0,22	1,53±0,12*	1,62±0,09*#
Ig G, г/л	6,75±0,50	9,52±0,62*	8,93±0,21*

Примечание:

\* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни;

# - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений группы 2 по критерию Манна-Уитни

Сопоставление уровней Ig E у обследуемых пациентов показало, что в группе 3 его значение было закономерно максимальным -  $675,2 \pm 115,4$  МЕ/мл, что достоверно превышало ( $p < 0,05$ ) соответствующие уровни в контроле  $56,2 \pm 19,5$  МЕ/мл и у ПРРИ -  $115,4 \pm 22,1$  МЕ/мл (рисунок 6). Последнее значение также достоверно превышало ( $p < 0,05$ ) показатель контрольной группы.



**Рисунок 6. Концентрация иммуноглобулина E в периферической крови ПРРИ и бронхиальной астмой (M±m)**

Анализ цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа у обследуемых пациентов показал, что доля нейтрофилов среди всех клеток у контрольной группы 1 ниже, чем у группы 2 (ПРРИ) В то же время в группе 3, уровень этого показателя был максимальным значимо превышая ( $p < 0,05$ ) соответствующие значения в остальных группах.

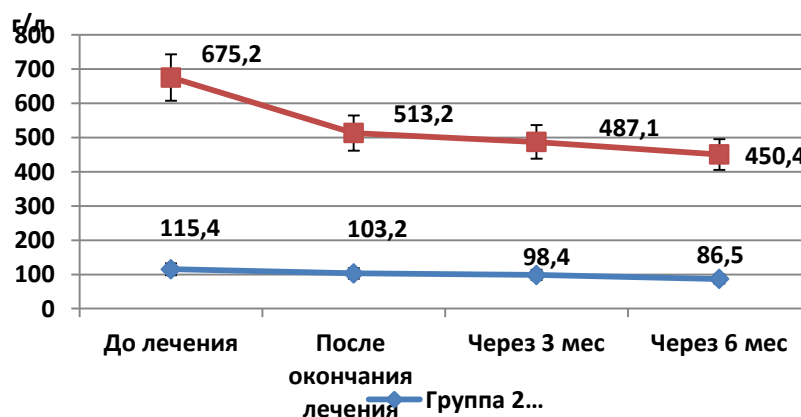
Оценка количества эозинофилов также показала их минимальное значение у контрольной группы 1 -  $7,3 \pm 1,1$  %, в то время как в группах 2 и 3 уровни данного параметра было значимо выше ( $p < 0,05$ ), составив соответственно  $15,5 \pm 2,8$  и  $26,4 \pm 5,1$  %.

Анализ микрофлоры, высеваемой со слизистых оболочек полости носа и зева у обследуемых показал, что *St.Aureus* у ПРРИ и с БА было выше более чем в 10 раз ( $p < 0,05$ ).

**Динамика показателей гуморального иммунитета с бронхиальной астмой и ПРРИ после лечения.** Исследование динамики уровня Ig A показало, что если до начала лечения значимых различий данного показателя выявлено не было, то после его окончания в группе 2 наблюдалось незначительное повышение концентрации этого иммуноглобулина, в то же время в группе 3 отмечалось более выраженное, практически двукратное увеличение его уровня.

Анализ уровней Ig E показал, что до лечения значение показателя в группе 3 почти в 5 раз превышало ( $p < 0,05$ ) соответствующий уровень у ПРРИ. После окончания лечения наблюдалось снижение этого показателя в обеих группах: у ПРРИ до  $103,2 \pm 21,1$  МЕ/мл, у БА – до  $513,2 \pm 32,8$  МЕ/мл (рисунок 10). Последнее значение было значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе ПРРИ, но достоверно меньше, чем до начала лечения.

Через 3 и 6 месяцев в обеих группах наблюдалось снижение концентрации иммуноглобулина E, более выраженное у БА, при этом первоначальное соотношение сохранялось. Так, через полгода уровень этого показателя в группе 2 уровень Ig E снизился до  $86,5 \pm 9,5$  МЕ/мл, в группе 3 - до  $450,4 \pm 16,1$  МЕ/мл, это значение было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) исходного уровня, но выше такового у пациентов с рекуррентными.



**Рисунок 7 - Динамика концентрации IgE у обследуемых пациентов после лечения (M±m)**

**Динамика показателей состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей обследуемых пациентов после лечения.** Исследование динамики относительного количества нейтрофилов в отделяемом слизистой оболочки носа показало, что до лечения его значение в группе 2 (ПРРИ) было значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем с БА. После окончания лечения у ПРРИ значение этого показателя осталось практически на прежнем уровне и составило  $21,4 \pm 2,6$  %, а в 3 снизилось до  $30,2 \pm 3,4$  %, при этом было значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем во второй группе (рисунок 8).

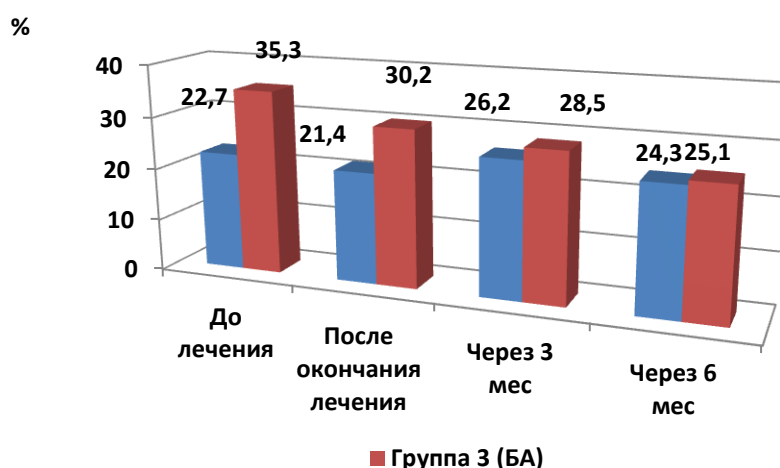


Рисунок 8 - Динамика содержания нейтрофилов в отделяемом слизистой оболочки носа у обследуемых пациентов после лечения (М±m)

**Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между показателями иммунного статуса, свободнорадикального окисления и состояния верхних дыхательных путей у обследуемых пациентов.** Проведенный анализ показал наличие ряда взаимосвязей показателей иммунного статуса и физико-химических характеристик ВДП у ПРРИ (таблица 10).

Таблица 10 - Взаимосвязь показателей иммунного статуса и физико-химических характеристик ВДП у ПРРИ (представлены значимые коэффициенты корреляции Спирмена, R,  $p < 0,05$ )

Показатели	Мин ПН ЭС	ДК ЭС	ДК КВВ	Гидропереки си КВВ
IgM	0,52	0,38		0,35
Ig G		0,50		0,34
IgE	0,72	0,65	0,54	0,59
ИЛ-2	0,55	0,36		0,34
ИЛ-4		0,42	0,36	
ФНО- $\alpha$	0,36		0,44	
ИНФ- $\gamma$	-0,40	-0,33		-0,30
Нейтрофилы слизистой	0,35		0,42	0,37
Эозинофилы слизистой		0,34	0,35	

Анализ взаимосвязей изучаемых показателей у пациентов с БА также позволил установить их наличие, что характеризовалось рядом значимых коэффициентов корреляции, представленных в таблице 11.

Таблица 11 - Взаимосвязь показателей иммунного статуса и физико-химических характеристик ВДП у пациентов с бронхиальной астмой (представлены значимые коэффициенты корреляции Спирмена, R,  $p < 0,05$ )

Показатели	МинПН ЭС	ДК ЭС	ДК КВВ	Уровень гидроперекисей КВВ
IgM	0,46	0,37		0,40
Ig G	0,52		0,35	
IgE	0,76	0,65	0,79	0,57
ИЛ-2			0,40	
ИЛ-4		0,46		0,33
ФНО- $\alpha$		0,38		0,40
Нейтрофилы слизистой		0,36	0,38	
Эозинофилы слизистой	0,41		0,33	0,35

## ВЫВОДЫ

1. Изменения физико-химических характеристик эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и пациентов с бронхиальной астмой проявляются повышением показателей поверхностного натяжения, снижением концентраций суммарных липидов, повышением содержания гидроперекисей и диеновых конъюгат в этих биологических средах. Более выраженными являются эти сдвиги в эндоназальных смывах пациентов с бронхиальной астмой.

2. Нарушения процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и пациентов с бронхиальной астмой проявляются усилением активности процессов свободнорадикального окисления, а также снижением функции антиоксидантной системы. На фоне проведения терапии у этих больных наряду со снижением частоты клинических проявлений патологии наблюдается снижение активности процессов свободнорадикального окисления и активация антиоксидантной системы.

3. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой и проявляются многократным увеличением уровня иммуноглобулина Е и ФНО- $\alpha$ , у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями банальным повышением увеличением уровня Ig E и ФНО- $\alpha$  наряду со снижением уровня ИНФ- $\gamma$ .

4. Локальные изменения иммунореактивности у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и пациентов с бронхиальной астмой проявляются повышением содержания нейтрофилов и эозинофилов в отделяемом слизистой оболочки носа, более выраженными являются эти сдвиги у больных бронхиальной астмой. По данным микробиологических исследований отделяемого слизистых оболочек полости носа и зева, у обследуемых пациентов наблюдается высокая частота высеваемости *St.Aureus*, *Str. Pyogenes* и микстфлоры.

5. При разработке и совершенствовании лечебно-диагностических мероприятий в отношении обследуемых пациентов следует учитывать наличие значимых корреляций между показателями иммунного статуса (концентрациями иммуноглобулинов М, G, E, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ , количеством нейтрофилов и эозинофилов в слизистой оболочке ВДП) и характеристиками состояния верхних дыхательных путей (минимальным поверхностным натяжением эндоназальных смывов, уровнем диеновых конъюгат в эндоназальных смывах и конденсате выдыхаемого воздуха, уровнем гидроперекисей в КВВ), а также параметрами интенсивности процессов свободнорадикального окисления (уровнями диеновых конъюгат и малонового диальдегида) и активности антиоксидантной системы (ферментов СОД и каталазы).

6. Патогенетически обоснованное лечение, включающее нормализацию функции иммунной системы, снижение интенсивности свободнорадикального окисления и повышение активности антиоксидантной системы проявляется снижением частоты жалоб: у пациентов с бронхиальной астмой и часто болеющих пациентов (затруднений дыхания, удушья, одышки, кашля, заложенности носа), а также снижением частоты обострений бронхиальной астмы в 2 раза, а у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями значимым снижением частоты ОРВИ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Исследование поверхностного натяжения КВВ и эндоназальных смывов позволяет оценивать состояние слизистой оболочки верхних дыхательных путей у сравнимых групп пациентов и лиц с разной патологией, выявлять положительную или отрицательную динамику показателей на различных сроках лечения и реабилитации.

2. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий в отношении пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями следует дополнить оптимизацией баланса про- и антиоксидантных систем организма.

3. У больных с бронхиальной астмой и пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями рекомендуется использование в комплексе

иммунодиагностики оценки показателей неспецифической резистентности, локального иммунитета и цитологических характеристик слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1 **Иметова Ж.Б.** -Клеточные и микробиологические показатели слизистой оболочки верхних дыхательных путей у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и бронхиальной астмой [текст] / Ж.Б. Иметова, Б.О. Абдурахманов, Г.В. Белов, Р.К. Калматов // Молодой ученый. - Казань, 2018.- №47. -С.207-211.

2 **Иметова Ж.Б.** – Диагностическая значимость биомаркеров воспалительных процессов дыхательных путей [текст] / Ж.Б. Иметова, Б.О. Абдурахманов, Р.К. Калматов // Научно-практический журнал “Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия естественные и технические науки” .Москва, 2018. -№11. – С.144-148

3 **Иметова Ж.Б.** - Сравнительная характеристика изменений физических параметров биологических сред при заболеваниях респираторного тракта [текст] / Ж.Б. Иметова, Б.О. Абдурахманов, Р.К. Калматов // Научный аспект. Самара, 2018. - № 4. – С.701-709

4 **Иметова Ж.Б.**- Исследование эндозоологии слизистых оболочек верхних дыхательных путей у лиц, подвергающихся воздействию патологических токсических веществ во время профессиональной деятельности [текст] / Ж.Б. Иметова // Вестник Ошского государственного университета. – Ош, 2018.- №4. - С.174-181

### РЕЗЮМЕ

**диссертации Иметовой Жазгул Букарбаевны на тему «Клеточно-молекулярные основы патогенеза и лечения заболеваний дыхательной системы у жителей Баткенской области» на соискание ученой степени PhD (докторы медицины, кандидата медицинских наук) по специальности - патологическая физиология**

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, пациенты с рекуррентными респираторными инфекциями, цитокины, свободнорадикальное окисление

**Объект исследования:** пациенты с рекуррентными респираторными инфекциями, больные бронхиальной астмой

**Цель работы:** патогенетическое обоснование путей оптимизации диагностики и лечения пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями и бронхиальной астмой.

**Методы исследования:** биофизические, биохимические, иммунологические, клинические

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые охарактеризованы изменения физико-химических характеристик назальных смывов и КВВ у ПРРИ и БА, выполнена сравнительная оценка выявленных сдвигов у обследованных контингентов больных. Представлены новые данные о состоянии и динамике показателей иммунного статуса, параметров СРО и АОЗ в сопоставлении с характеристиками локального состояния верхних дыхательных путей у ПРРИ и бронхиальной астмой при проведении патогенетически обоснованного лечения. Впервые описано наличие значимых корреляций между показателями ПА, иммунного статуса и характеристиками состояния верхних дыхательных путей, параметрами интенсивности процессов СРО и активности

антиоксидантной системы (ферментов СОД и каталазы) у обследуемых контингентов больных. Полученные данные позволили обосновать концепцию совершенствования лечебно-диагностических мероприятий в отношении ПРРИ и БА с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патогенеза заболеваний верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы, в основе которой положение о том, что обоснованное лечение должно включать коррекцию изменений иммунной системы, снижение интенсивности СРО и повышение активности АОС у данной категории больных.

**Область применения:** патологическая физиология, аллергология, педиатрия

### SUMMARY

**For the dissertation by Imetova Zhazgul Bukarbayevna on the topic “Cell-Molecular Basis of Pathogenesis and Treatment of Diseases of the Respiratory System among Residents of Batken region” for PhD degree of (Doctor of Medicine, Candidate of Medical Sciences), major: Pathological Physiology**

**Keywords:** bronchial asthma, patients with recurrent respiratory infections, cytokines, free radical oxidation

**Object of study:** patients with recurrent respiratory infections, patients with bronchial asthma

**Objective:** pathogenetic rationale for ways to optimize the diagnosis and treatment of patients with recurrent respiratory infections and bronchial asthma.

**Research methods:** biophysical, biochemical, immunological, and clinical

**The results obtained and their novelty.** A technique has been developed for determining the surface activity (SA) of endonasal swabs, internal ear swabs. For the first time, the changes in the physicochemical characteristics of nasal swabs and EBC of FCIC and BA were characterized, a comparative assessment of the identified shifts in the examined contingents of patients was performed. New data on the state and dynamics of immune status indicators, parameters of FRO and AOS are presented in comparison with the characteristics of the local state of the upper respiratory tract in FCIC and bronchial asthma during pathogenetically based treatment. For the first time, the presence of significant correlations between indicators of SA, immune status and characteristics of the upper respiratory tract, parameters of the intensity of FRO processes and activity of the antioxidant system (enzymes of SOD and catalase) in the examined patients contingent is described. The obtained data allowed to substantiate the concept of improving therapeutic and diagnostic measures in relation to FCIC and BA, taking into account the modern understanding of the molecular-cellular basis of the pathogenesis of infectious-allergic nature of the upper respiratory tract, based on the proposition that sound treatment should include correction of changes in the immune system, reducing the intensity of FRO and increasing the activity of AOS in this category of patients.

**Scope:** pathological physiology, allergology, pediatrics