

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи  
**УДК 638.15-092 (575.2)**

**ТОПЧУБАЕВА ЭЛИДА ТАИРОВНА**

**ВЛИЯНИЕ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО  
ВОЗДУХА НА ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Калматов Романбек Калматович

Бишкек – 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

	стр. с-по
СОДЕРЖАНИЕ.....	2-3
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	4-5
ВВЕДЕНИЕ.....	6-12
<b>ГЛАВА 1. РОЛЬ ЗАГРЯЗНЕНИЙ АТМОСФЕРЫ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ</b> (обзор литературы).....	13-44
1.1 . Загрязнение воздуха: общие сведения о веществах-загрязнителях и возможности их влияния на здоровье человека .....	13-16
1.2 . Загрязнители атмосферы как этиологические факторы развития заболеваний и патологических состояний у населения .....	17-27
1.3 . Особенности патогенеза заболеваний, связанных с воздействием загрязнителей атмосферного воздуха на организм человека.....	27-31
1.4. Взаимосвязь загрязнений атмосферы с различными нозологиями.....	32-42
<b>ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>45-58</b>
2.1. Дизайн исследования .....	45-47
2.2. Общая характеристика обследуемых.....	47-48
2.3. Методы исследования .....	48-48
2.3.1. Клиническое обследование пациентов .....	49-49
2.3.2. Лабораторные исследования .....	49-52
2.3.3. Инструментальные исследования.....	52-53
2.3.4. Оценка качества жизни.....	53-54
2.4. Методы лечения обследуемых пациентов.....	54-54
2.5. Экспериментальная работа .....	55-57
2.6. Статистический анализ результатов.....	57-58
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>59-107</b>
3.1. Гигиеническая оценка атмосферного воздуха.....	59-60

3.2. Характеристика жалоб и анамнеза у обследуемых жителей .....	61-65
3.3. Результаты оценки функции внешнего дыхания .....	65-69
3.4. Характеристика микрофлоры полости носа и зева у обследуемых.....	69-72
3.5. Показатели перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха.....	72-74
3.6. Показатели общего и биохимического анализа крови у обследуемых лиц.....	74-77
3.7. Показатели иммунного статуса у обследуемых .....	78-88
3.8. Качество жизни обследуемых лиц.....	89-90
3.9. Определение прогностических факторов развития воспалительно- аллергических заболеваний дыхательной системы.....	90-93
3.10. Результаты экспериментальной работы.....	93-96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108-109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110-110
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	111-134
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	135-137

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза  
АСТ - аспаргатаминотрансфераза  
АР - аллергического ринита  
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время  
БА - бронхиальная астма  
БД - биодизельное топливо  
ДИ - доверительный интервал  
ДО – дыхательный объем  
ДТ - дизельное топливо  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
ЖС - жизненная сила  
ИЛ - интерлейкин  
ИФН - интерферона-гамма  
КВВ - конденсат выдыхаемого воздуха  
КК - коэффициент киллинга  
ЛОС - летучие органические соединения  
МВЛ – максимальная вентиляция легких  
МЛУ- множественная лекарственная устойчивость  
МОД – минутный объем дыхания  
НСТ - тест с нитросиним тетразолием  
ОЗ - общее состояние здоровья  
ОРИ - острые респираторные инфекции  
ОФВ – объем форсированного выдоха  
ОШ - отношение шансов  
ПАУ - полициклические ароматические углеводороды  
ПДК - предельно допустимая концентрация  
ПЗ - психическое здоровье  
Ровд – резервный объем вдоха

РФ - ролевое функционирование  
СОП - суммарный объемный поток  
СС - суммарное сопротивление  
СФ - социальное функционирование  
Тр - трафик  
ФВД - функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких  
ФИ - фагоцитарный индекс  
ФНО - фактор некроза опухоли  
ФФ - физическое функционирование  
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких  
ЦЗ - цементный завод  
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ШБ - шкала боли  
АЕС - реснитчатые эпителиальные клетки дыхательных путей  
Ig - иммуноглобулин  
IPF - идиопатический фиброз легких  
PALM (pollen-associated lipid mediators) - пыльца, ассоциированная  
липидными медиаторами  
PM - твердые частицы  
NK - естественные киллеры

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно 7 миллионов человек умирают вследствие заболеваний, обусловленных загрязнением атмосферы [World Health Organization, 2020]. По данным ВОЗ, уровень загрязнения воздуха напрямую влияет на количество хронических, острых респираторных и онкологических болезней органов дыхания [Healthrelevance of particulate matter from various sources. 2007. Report on a WHO workshop, Bonn, Germany.]

За последние годы во всем мире, в том числе и в Кыргызской Республике отмечается ухудшение экологической ситуации, в связи с антропогенным воздействием человека на природу. Экосистема Кыргызской Республики отличается большой ранимостью и хрупкостью экологического баланса вследствие горного ландшафта [Р. Р. Тухватшин, 2011]. Из-за географического расположения Кыргызстана проблемам высокогорья и низкогорья посвящены множество актуальных трудов, вызывающих огромный интерес ученых, где затрагиваются значимые аспекты адаптации. [О. Т. Куттубаев, 1998; Г. Ж. Суранова, 2018; Т. Н. Слынько, 2016; Б. А. Какеев 2004; Н. У. Сатаева, 2017; К. М. Мамакеев, 2019; А. С. Шаназаров, 2017; Ж. К. Муратов, 2016]. В настоящее время установлено, что у жителей высокогорья отмечаются более низкие иммунные показатели по сравнению с жителями низкогорья, которые указывают на адаптацию их иммунной системы к специфическим условиям высокогорья [К. А. Собуров, 2011].

Объем выбросов загрязняющих атмосферный воздух от стационарных источников только за 2017 год в Кыргызстане составил 49,6 тысяч тонн [Краткий статистический справочник "Кыргызстан" 2018-2020]

Автомобильный транспорт является значительным источником выбросов выхлопных, парниковых газов и других вредных людей и окружающей среды веществ [Министерство транспорта и дорог Кыргызской Республики, 2020]. Основным источником загрязнения окружающей среды является

автотранспорт, доля которого составила 80% в г. Бишкек и 69% – в г. Ош, где четко установлена высокая связь между болезнями дыхательных путей и загрязнением воздуха [А. А. Шаршенова, 2013].

От болезней, связанных загрязнением окружающей среды Кыргызстана растет заболеваемость и смертность жителей [Ч. К. Рахимова, 2017].

Загрязнение воздуха в настоящее время является важнейшим этиологическим фактором заболеваний органов дыхания, в том числе бронхиальной астмой, респираторными инфекциями, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), туберкулезом, раком легкого [С. И. Лещук и др., 2017; А. Ю. Прокопова, 2015; S. Maheswari et al., 2020; P. E. Pfeffer et al., 2020]. Влияние внешней среды рассматривается как фактор, воздействующего на резистентность слизистой оболочки полости носа [Ч. А. Жолдошева, 2006 ] .

Вещества, загрязняющие воздух, подразделяются на две основные категории: первичные загрязнители (вещества, выбрасываемые непосредственно в атмосферу) и вторичные загрязнители (вещества, которые образуются в самой атмосфере) [E. Gakidou et al, 2017; A. Khosravi et al, 2020; Y. M. Liu, C. K. Ao, 2021]. По данным Европейского агентства по окружающей среде, большинство городских жителей подвергаются воздействию мелких твердых частиц (PM<sub>2,5</sub>), размерами до 2,5 мкм и твердых частиц диаметром ≤10 мкм (PM<sub>10</sub>), уровни которых превышают нормы, определенные в рекомендациях ВОЗ (74% и 42%, соответственно) [Air quality in Europe, 2018].

Концентрации более 0,2 частей на млрд (ppb) вызывают неблагоприятные эффекты у людей, влияют на иммунную систему, в частности, воздействуют на Т-лимфоциты, участвующие в различных иммунных реакциях [P. M. Mannucci et al., 2015]. Эти механизмы усиливают выраженность аллергического воспаления дыхательных путей. В связи с вышеизложенным необходимо учитывать влияние загрязнения воздуха на иммунную систему, как важнейший механизм повышения заболеваемости болезнями органов дыхания [А. Г. Зарифьян и др., 2013; С. Н. Русак и др., 2015; D. Doiron et al., 2019; P. D. Katoto et al., 2021].

Актуальным является углубленное изучение иммунопатогенеза этих заболеваний и связанных с ним нарушений состояния здоровья населения с целью поиска эффективных методов их профилактики и лечения.

Загрязнение воздуха определяют как наличие в воздухе вредных для человека веществ, воздействие которых на организм связано с высоким риском преждевременной смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (например, ишемической болезни сердца и инсультов), хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, пневмонии и злокачественных новообразований [К. М. Монолбаев и др., 2011; A. I. Tiotiu et al., 2020; N. Bougas et al., 2018; Y. Liu, et al., 2019]. Более 80% людей, проживающих в городских районах, где проводится мониторинг загрязнения воздуха, подвергаются воздействию загрязняющих веществ, уровень которых превышает установленные ВОЗ безопасные пределы концентраций [A. I. Tiotiu et al., 2020; N. Bougas et al., 2018].

Исходя из этого, по нашему мнению, остается не раскрытой роль влияния загрязненного воздуха на иммунную систему, как важнейший механизм повышения заболеваемости болезнями органов дыхания [А. Г. Зарифьян и др., 2013; С. Н. Русак и др., 2015; D. Doiron et al., 2019; P. D. Katoto et al., 2021].

Современные исследования не охватывают углубленное изучение иммунопатогенеза воспалительно-аллергических заболеваний легких. Важно оценить эти механизмы на экспериментальных моделях. Актуальность диссертации заключается в отсутствии клинических и экспериментальных данных о влиянии техногенного загрязнения воздуха на животных, что необходимо для разработки эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема инициативная.**

**Цель исследования.** Изучить механизмы развития воспалительно - аллергических заболеваний органов дыхания, вызванным техногенным загрязнением атмосферного воздуха, для усовершенствования профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

**Задачи исследования:**

1. Провести гигиеническую оценку атмосферного воздуха города Ош, села Папан (Карасуйского района), села Гулбаар (Араванского района) Ошской области Кыргызской Республики.

2. Выполнить комплексное клиническое, лабораторно-инструментальное обследование и оценить качество жизни жителей города Ош, села Папан, села Гулбаар.

3. Изучить микробиологическую обсемененность полости носа и зева, активность свободнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха, а также показатели иммунного статуса у жителей города Ош, села Папан, села Гулбаар Кыргызской Республики.

4. Определить прогностические факторы развития заболеваний дыхательной системы у жителей города Ош, села Папан, села Гулбаар Кыргызской Республики.

5. Экспериментально определить влияние загрязнителей воздуха на дыхательную систему.

**Научная новизна полученных результатов:**

Впервые выполнена гигиеническая оценка атмосферного воздуха города Ош, села Папан, села Гулбаар Кыргызской Республики.

Выявлены и описаны новые аспекты изменения иммунного статуса у лиц, проживающих в условиях высокого уровня загрязнения воздуха города Ош, села Гулбаар, где происходит снижение активности CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, указывающий на слабый цитотоксический эффект в ответ на повреждение клеток, вызванное загрязнителями воздуха, что повышает риск развития воспалительно-аллергических заболеваний органов дыхания.

Получены новые данные о влиянии загрязнителей воздуха на процессы перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у людей проживающих в загрязненных районах, что свидетельствует о повреждении клеток при окислительном стрессе и формировании предпосылок для развития воспалительно-аллергических заболеваний органов дыхания.

Впервые предложены иммунологические маркеры (CD3+, CD4 и CD8+ лимфоцитов, уровень иммуноглобулина G, концентрации интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов 6 и 8, фактора некроза опухоли-альфа) как прогностические индикаторы риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы (CD3+, CD4+, CD20+ лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов G и E, уровни циркулирующих иммунных комплексов, концентрации интерлейкинов 4, 6, 8, 17, фактора некроза опухоли-альфа) в периферической крови у лиц, длительно подвергающихся воздействию загрязненного воздуха.

#### **Практическая значимость полученных результатов.**

1. По результатам проведенной работы получены новые сведения о роли иммунного фактора в патогенезе респираторных заболеваний у людей, проживающих в районах с повышенным загрязнением атмосферы.

2. Данные дополняют теорию механизмов аллергическо-воспалительных заболеваний дыхательных путей из-за загрязненного воздуха промышленных источников.

3. Результаты могут использоваться для клинических исследований, улучшения методов лечения и профилактики, а также в лекциях и практических занятиях по патологической физиологии в медицинских вузах.

4. Результаты работы внедрены в медицинскую клинику Ошского государственного университета [акт внедрения от 12.10.2022 г.], в учебный процесс на кафедрах «общей, клинической биохимии и патофизиологии» медицинского факультета и «патологии, базисной и клинической фармакологии» международного медицинского факультета Ошского государственного университета [акт внедрения от 19.01.2023 г.] для чтения лекций на 2-3 курсе.

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

1. В атмосферном воздухе села Гулбаар, где расположен цементный завод, наблюдается превышение предельно допустимых концентраций загрязнителей пыли и твердых выбросов, диоксида серы, окиси азота, окиси углерода и сероводорода. В городе Ош, где наблюдается высокий автомобильный трафик, уровни всех загрязнителей существенно выше предельно-допустимых концентраций. В селе Папан они не превышают предельно-допустимых концентраций.

2. У лиц, проживающих в городе Ош, селе Папан, селе Гулбаар Кыргызской Республики, наблюдаются существенные различия по показателям жалоб, свидетельствующих о патологии верхних дыхательных путей и аллергизации организма. При этом у жителей районов с повышенным уровнем веществ-загрязнителей атмосферного воздуха (в районе цементного завода и в условиях высокой плотности трафика) наблюдаются значительные различия по показателям инструментальных и лабораторных исследований: функции внешнего дыхания, общего анализа крови, иммунного статуса, активности перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха, выраженности воспаления по сравнению с показателями лиц, проживающих в экологически благоприятной зоне.

3. Установлено, что показатели иммунного статуса организма могут быть рассмотрены в качестве маркеров или прогностических факторов развития аллергического ринита и бронхиальной астмы в условиях проживания в загрязненном атмосферном воздухе.

**Личный вклад соискателя.** Автор лично непосредственно участвовал на всех этапах подготовки диссертационной работы, а также при проведении экспериментальной части исследования.

### **Апробации результатов диссертации.**

Основные положения диссертационной работы доложены на научно-практической конференции «Innovations in the field of Medical Education and Science» (Ош, 2022); Международной научно-практической конференции

«Разработка и внедрение инновационных методов в образовании и науке в университетах, финансируемых Европейской комиссией по программе Erasmus Plus» (Алмата, 2022); Международной научной конференции «НИМСИ-ключ к науке» (Джалалабад, 2022).

#### **Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.**

Результаты диссертационной работы отражены в 7 статьях. 1 статья опубликована в журнале индексируемой системой Scopus, 3 статьи опубликованы в периодических научных изданиях, индексируемых системами РИНЦ с импакт-фактором не менее 0,1.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем 137 страниц, включает 30 рисунков и 17 таблиц. Список литературы содержит 212 источников: 65 на русском и 147 на английском языках.

## ГЛАВА 1.

# РОЛЬ ЗАГРЯЗНЕНИЙ АТМОСФЕРЫ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (обзор литературы)

### 1.1. Загрязнение воздуха: общие сведения о веществах-загрязнителях и возможности их влияния на здоровье человека.

Загрязнение воздуха представляет собой один из наиболее серьезных факторов риска развития нарушений состояния здоровья человека, который оказывает влияние на людей разных возрастных групп во многих странах и регионах. Этот фактор в настоящее время является важнейшей причиной преждевременной смерти в мировой популяции населения [Л. М. Бикмухаметова, С. Н. Русак, 2019; 2020; В. П. Иванов, В. С. Марков, 2019; E. Gakidou et al., 2016; S. Greenland, 2015]. Социально-значимые последствия влияния этого фактора на человека характеризуются повышением подверженности организма развитию таких заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, туберкулез, рак легкого, респираторные инфекции, приводящие к развитию пневмонии, сердечно-сосудистые заболевания [А. П. Щербатюк, 2017; 2018]. В частности, Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало выбросы, образующиеся при сжигании угля, как потенциально канцерогенные для человека, что было подтверждено как в экспериментальных исследованиях на животных, так и в наблюдательных клинических исследованиях [А. Г. Чеботарёв, И. Ю. Гибадулина, 2016; F. Barone-Adesi et al., 2012; V. R. Sunil et al., 2013].

Считают, что в настоящее время до 90% представителей городских популяций населения дышат воздухом, загрязненными соединениями, которые

проникают глубоко в ткани организма через дыхательные пути [WHO, 2018; A. I. Tiotiu et al., 2020]. В наибольшей степени подвержены неблагоприятному воздействию этих веществ люди пожилого возраста, младенцы, беременные женщины и лица с сопутствующими заболеваниями. По разным оценкам, до 43% заболеваний легких и 24% инсультов связаны с загрязнением воздуха [P. M. Mannucci et al., 2015].

Вещества, загрязняющие воздух, подразделяются на две основные категории: первичные загрязнители (вещества, выбрасываемые непосредственно в атмосферу) и вторичные загрязнители (вещества, которые образуются в самой атмосфере) [С. Н. Аухатова, 2016; World Health Organization, 2005]. Первичные загрязнители воздуха поступают в атмосферу путем прямых выбросов из таких источников, как выхлопные трубы мобильных транспортных средств, или из стационарных источников, например, заводских дымоходов [С. В. Иванова, И. А. Рябчикова, 2017]. Массы воздуха с повышенным содержанием такого рода веществ могут распространяться ветром в незагрязненные районы [А. Н. Каира и др., 2018].

Влияние загрязнителей на состояние здоровья человека может быть как кратко-, так и долгосрочным [И. И. Березин и др., 2020]. В исследовании, проведенном С. Lin et al. (2019), была установлена сильная корреляция между дозами частиц угля, которые вдыхает человек, и повышением уровня относительного риска развития рака легких. Развитие опухолей наблюдалось в 85% случаев у женщин и у 59% мужчин, подвергающихся действию высоких концентраций этих загрязнителей в атмосфере. Основываясь на этих данных, прогнозируется, что в 2025 г. 1,37 миллиона случаев рака легких будут ассоциированы с выбросами тепловых электростанций, работающих на угле [С. Lin et al., 2019].

Первичные загрязнители воздуха представлены оксидами азота, монооксидом углерода (CO), диоксидом серы (SO<sub>2</sub>), летучими органическими соединениями (ЛОС), а также углеродистыми и неуглеродистыми твердыми частицами (PM).

По данным Европейского агентства по окружающей среде, большинство городских жителей подвергаются воздействию мелких твердых частиц (PM<sub>2,5</sub>), размерами до 2,5 мкм и твердых частиц диаметром ≤10 мкм (PM<sub>10</sub>), уровни которых превышают нормы, определенные в рекомендациях ВОЗ (74% и 42%, соответственно) [Air quality in Europe, 2018].

Из большого количества источников первичных загрязнителей воздуха наиболее значимыми являются автомобильное движение и тепловые электростанции [G. Bowatte et al., 2018]. Повышению степени загрязнения атмосферы способствует также отопление промышленных и жилых зданий, в том числе путем использования энергии сжигания дров, угля, нефтепродуктов [World Health Organization, 2005; M. Guarnieri, J. Balmes, 2014; J. Kravchenko, H. Lysterly, 2018; F. Minichilli et al., 2019].

Вторичные загрязнители воздуха образуются в результате химических реакций в атмосфере с такими природными компонентами, как вода и кислород. Эти загрязнители включают озон (O<sub>3</sub>), оксиды азота и твердые частицы [С. И. Калинин, С. И. Торопова, 2019; World Health Organization, 2005; M. Guarnieri, J. Balmes, 2014;].

Основными загрязнителями представлены такими компонентами, как двуокись азота (NO<sub>2</sub>), двуокись серы (SO<sub>2</sub>), озон (O<sub>3</sub>), окись углерода (CO), двуокись углерода (CO<sub>2</sub>) и тяжелые металлы - свинец или хром (Pb или Cr), а также летучие органические соединения (ЛОС), включая полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). По размеру частиц загрязняющие вещества подразделяют на газообразные и твердые частицы (ТЧ) [De França Souza P. A., 2021; M. Sompornrattanaphan et al., 2020; I. Manisalidis et al., 2020]. Некоторые из них, например NO<sub>2</sub> или SO<sub>2</sub>, вырабатываются различными источниками загрязнения, в то время как другие, например, озон, образуются при взаимодействии оксидов азота и ЛОС с солнечным светом. Загрязняющими веществами, оказывающими наибольшее влияние на здоровье человека, являются твердые частицы, которые обычно используются в качестве меры

оценки качества атмосферного воздуха [А. А. Кокоулина, С. Ю. Балашов, 2018; S. Daniel et al., 2021; I. Manisalidis et al., 2020].

Наблюдается сезонная зависимость уровня загрязнений атмосферы, при этом более высокие среднесуточные уровни диоксида азота (NO<sub>2</sub>), СО, более крупных (PM<sub>10</sub>) и мелких твердых частиц (PM<sub>2,5</sub>) отмечаются в холодное время года, в то время как уровни концентрации О<sub>3</sub>, как правило, выше в теплое время года [F. Bernardini et al. 2019; E. Longhin et al., 2013].

Уровень распространенности бронхиальной астмой (БА) в настоящее время составляет от 1 до 18% населения в разных странах. В ряде исследований представлены доказательства связи между плохим качеством воздуха и заболеваемостью астмой [С. А. Ляпина и др., 2018; М. М. Миррахимов и др., 1987; A. Cardenas et al., 2021; I. Eguiluz-Gracia et al., 2020; L. V. Veremchuk et al., 2018; Н. Khreis et al., 2019]. Полагают, что до 13% глобальной заболеваемости астмой у детей может быть обусловлено повышенным содержанием загрязнителей в атмосфере [GINA, 2020].

Безусловно, специалистам здравоохранения необходимо учитывать влияние загрязнения воздуха на повышение заболеваемости болезнями органов дыхания, в том числе БА. Понимание степени влияния атмосферного загрязнения на состояние здоровья населения должно стать важным стимулом для улучшения деятельности органов здравоохранения и разработки эффективных мер по ограничению воздействия на людей [Р. К. Калматов и др., 2016, Н. В. Краснокутская, 2017, О. А. Маклакова, 2019 Y. Wang et al., 2021].

Таким образом, в настоящее время является общепризнанным существенное влияние загрязнений атмосферы на состояние системы дыхания человека. Установлено, что развитие болезней и патологических состояний, обусловленных загрязнением атмосферы, зависит от уровней содержания этих веществ в воздухе [М. С. Медведева, С. В. Иванов, 2020; I.

Annesi-Maesano et al., 2021; J. Yee et al., 2021; G. Zhai et al., 2021].

## **1.2. Загрязнители атмосферы как этиологические факторы развития заболеваний и патологических состояний у населения.**

**Двуокись серы (SO<sub>2</sub>) и РМ** образуются в процессе сжигания топлива и представляют собой основные компоненты загрязнения воздуха. Основные антропогенные источники SO<sub>2</sub>, как правило, находятся в развивающихся странах [J. Kravchenko, H. Lyerly, 2018]. В помещениях концентрации диоксида серы, как правило, ниже, чем на открытых пространствах, за счет его поглощения стенами, мебелью и вентиляционными системами [WHO, 2005]. В результате процесса окисления SO<sub>2</sub> образуются сернистая и серная кислоты. Высокие уровни этих загрязнителей наблюдаются в крупных мегаполисах, где уголь используется для отопления жилых помещений, а также при плохо контролируемом сжигании в промышленных установках [З. А. Данилова, 2020; WHO, 2005]. Показано, что обострение симптомов заболеваний дыхательной системы часто связано с воздействием SO<sub>2</sub>, выбрасываемого угольными электростанциями.

**Диоксид азота.** Наиболее важным из оксидов азота в отношении влияния на здоровье человека является NO<sub>2</sub>, представляющий собой газ коричневого цвета с сильным запахом. Диоксид азота образуется самопроизвольно при контакте оксида азота с воздухом, является мощным окислителем, который при реакции с водой образует азотную кислоту и оксид азота, поглощает солнечную радиацию, и играет непосредственную роль в глобальном изменении климата.

NO<sub>2</sub> подвергается дальнейшим превращениям и после того, как последовательность фотохимических реакций инициируется его активацией, вызванной солнечным излучением. При этом образуются другие продукты загрязнения, содержащие органические, нитратные и сульфатные частицы, которые квалифицируются как PM<sub>2,5</sub> и PM<sub>10</sub> [Т. И. Виткина и др., 2019]. Образованию оксида азота способствуют молнии, извержения вулканов. Основными антропогенными источниками являются мобильные (двигатели

внутреннего сгорания) и стационарные источники выработки энергии [WHO, 2005; J. Kravchenko, H. Lyerly, 2018].

Показано, что воздействие NO<sub>2</sub> на организм способствует повышенному риску госпитализации пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких [J. Kravchenko, H. Lyerly, 2018]. Проведенный китайскими авторами метаанализ показал наличие положительной корреляции между повышенными уровнями NO<sub>2</sub> в окружающей среде и частотой развития заболеваний органов дыхания. Исследователи установили, что увеличение концентрации NO<sub>2</sub> на 10 мкг/м<sup>3</sup> связано с увеличением на 1,4% смертности вследствие респираторных заболеваний и частоты госпитализаций на 1,0 % [J. Sun et al., 2017].

**Монооксид углерода.** Основным источником СО в окружающей среде является неполное сгорание ископаемого топлива в двигателях внутреннего сгорания, что обуславливает более 50% выбросов в городах, в меньшей степени уровни этого загрязнителя в атмосфере обусловлены производственными процессами [WHO, 2005]. Окись углерода называют «тихим убийцей», что обусловлено токсичностью этого вещества, связанной с его способностью более сильно связывать гемоглобин по сравнению с кислородом, что способствует развитию гипоксии и нередко увеличивает риск смертельных отравлений.

Показано, что частота заболеваемости БА, пневмонией и выявления бронхоэктазов связаны с периодическими воздействиями СО окружающей среды на человека. Так, в исследовании Y. Zhao et al. (2019), проводившимся в течение 4 лет, было показано, что при среднем дневном уровне СО 0,88 мг/м<sup>3</sup> (от 0,40 до 3,13 мг/м<sup>3</sup>) наблюдается повышение обращаемости населения в лечебные учреждения в связи с симптомами респираторных заболеваний. Это влияние является более выраженным в отношении женщин и людей старших возрастных групп.

Установлена положительная корреляция между ежедневным воздействием на организм твердых частиц (PM<sub>2,5</sub>), SO<sub>2</sub> и СО и повышенным

риском смертности от заболеваний дыхательной системы и рака легких. Показано, что при увеличении CO на 1 мг/м<sup>3</sup> и повышении PM<sub>10</sub> на 10 мкг/м<sup>3</sup> общая смертность возрастает на 1,9% и 4,8% соответственно [X. Xue et al., 2018].

**Летучие органические соединения (ЛОС)** представляют собой вещества, содержащие атомы углерода, которые поступают в атмосферу в составе паров [M. Ciganek, J. Neca, 2008]. Основными их компонентами являются углеводороды, оксигенаты, галогенаты и другие соединения углерода [WHO, 2005]. Наличие ЛОС в атмосфере может быть обусловлено как естественными причинами (источники - лесные пожары, растительность и животные), так являться следствием техногенных загрязнений - например, источником их могут выступать двигатели транспортных средств. Доля природных источников ЛОС в целом выше, однако антропогенные источники вносят значительный вклад в снижение качества атмосферного воздуха.

Важнейшими источниками выбросов ЛОС являются промышленные предприятия и сельскохозяйственная деятельность. Изучение образцов дорожной пыли или почвы, показало, что в них, как правило, содержатся такие ЛОС, как бензол, толуол, стирол, этилбензол и ксилол, а также алифатические углеводороды (в основном n-алканы), дихлорметан и дисульфид углерода [M. Ciganek, J. Neca, 2008].

Воздействие низких уровней ЛОС на организм сопровождается окислительным стрессом и нарушениями функций органов дыхания. При повышенных уровнях ЛОС в дыхательных путях нередко развивается воспалительный процесс [В. И. Янькова и др., 2016; J. Kwon et al. 2018].

Исследование C. Billionnet et al. (2011) проведенное специалистами Обсерватории качества воздуха в помещении, показало, что уровни n-ундекана (органическое соединение, углеводород из класса алканов с формулой C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>) и 1,2,4-триметилбензола коррелировали с частотой проявлений БА у обследуемых лиц в 8,6% случаев, в то время как наличие таких ЛОС, как

трихлорэтилен, этилбензол и о-ксилол было связано с повышением частоты развития аллергического ринита (АР).

Во французском поперечном исследовании был продемонстрирован определенный риск воздействия ЛОС на лиц, занятых в сельском хозяйстве. При этом была отмечена вероятность действия этих соединений на человека в условиях работы с сельскохозяйственной техникой, растениями, различными органическими соединениями. У обследованных лиц была отмечена повышенная частота развития респираторных симптомов, таких как одышка, кашель, чихание и хрипы. Эти проявления были выявлены у 44% людей при манипуляциях во время сбора урожая различных культур растений [С. Maesano et al.2019].

**Озон (O<sub>3</sub>)** - химическое соединение, которое образуется в атмосфере в результате ряда сложных реакций. После распада NO<sub>2</sub> образуются атомарный кислород и оксид азота. Атомарный кислород соединяется с кислородом. Далее озон распадается при реакции с оксидом азота, в результате чего образуются NO<sub>2</sub> и кислород. Концентрация озона в окружающей среде зависит от ряда факторов: уровней NO<sub>2</sub> и ЛОС, интенсивности солнечной радиации, атмосферной конвекции и соотношения уровней ЛОС и концентраций оксидов азота [WHO, 2005; M. Guarnieri, J. Balmes, 2014].

Суточные концентрации загрязнителей воздуха выше в прохладное время года, чем в теплое, за исключением O<sub>3</sub>, уровень которого, напротив, выше в теплое время года [N. Wang et al., 2019]. Концентрация озона может увеличиваться в конце весны и в летние месяцы из-за фотохимических реакций. Следует отметить, что высокие концентрации O<sub>3</sub> могут быть связаны с различными локальными, а также далеко происходящими антропогенными выбросами [M. A. Bari, W. B. Kindzierski, 2017].

В США и странах Европейского Союза приземный озон считается одним из самых опасных загрязнителей воздуха, поскольку является сильным окислителем. В последние годы уровни O<sub>3</sub> в атмосфере остаются высокими, что является существенной проблемой для общественного здравоохранения,

особенно в связи с развитием глобального потепления [M. Guarnieri, J. Balmes, 2014; M. Wang et al., 2019].

Воздействие озона на человека ассоциировано с повышенным риском развития болезней органов дыхания, таких как обострение БА, пневмония, муковисцидоз [K. A. Johannson et al., 2014]. Показано, что, поступая в церебральные кровеносные сосуды, это вещество модулирует экспрессию генов, участвующих в вазореактивности мозга, влияет на уровни серотонина и функцию иммунной системы [F. Bernardini et al., 2019].

**Твердые частицы.** По данным ВОЗ, норматив суточной концентрации PM<sub>2,5</sub> составляет 25 мкг/м<sup>3</sup>, среднегодовой - 10 мкг/м<sup>3</sup>. При этом около 92% населения проживает в местах, где уровень PM<sub>2,5</sub> превышает это значение [I. Wang et al., 2019]. Твердые частицы представляют собой сложную смесь, содержащую компоненты с различными физическими и химическими характеристиками [Н. В. Степанова, 2020].

Потенциал травмирования дыхательных путей этими веществами зависит от их химического состава и источника [Н. В. Точилкина, 2016; WHO, 2005]. Обычно частицы классифицируются по аэродинамическому диаметру. Твердые частицы обычно можно разделить на три основные фракции: крупные - с аэродинамическим диаметром более 2,5 мкм, мелкие частицы размером менее 2,5 мкм и сверхмелкозернистые (ультратонкие, «ultrafine») - размером менее 0,1 мкм (100 нм). PM<sub>10</sub> включают в себя и долю более мелких частиц - PM<sub>2,5</sub>, а также так называемую «грубую массу» (различия между PM<sub>10</sub> и PM<sub>2,5</sub> обычно определяются так называемой грубой массой - «coarse mass»). Взвесь PM<sub>10</sub> содержит 40–90% PM<sub>2,5</sub> [M. Guarnieri, J. Balmes, 2014;].

PM с аэродинамическим диаметром 2,5–10 мкм, также известные как грубые твердые частицы, накапливаются в различных тканях, в первую очередь - в верхних дыхательных путях. PM<sub>2,5</sub> обычно накапливается в нижних дыхательных путях, прежде всего альвеолах, в то время как ультратонкие PM (<0,1 мкм) накапливаются в альвеолах [M. Guarnieri, J. Balmes, 2014; L. Liang et al., 2019].

PM<sub>2,5</sub> в основном образуются из газов, мелкие частицы конденсируются вокруг ядра в области низкого давления пара при выбросах продуктов химических реакций в атмосферу или вследствие высокотемпературных испарений [J. Kravchenko, H. Lyerly, 2018]. Основные исходные газы - прекурсоры образования PM - представлены оксидами азота, аммиаком, SO<sub>2</sub> и ЛОС. В то же время колебания концентраций этих соединений могут изменить уровни PM в окружающей среде. В случаях, когда концентрация PM<sub>10</sub> превышает 50 мкг/м<sup>3</sup>, основными соединениями, способствующими образованию PM<sub>10</sub> и PM<sub>2,5</sub>, являются нитраты [WHO, 2005; J. Kravchenko, H. Lyerly, 2018].

Существует множество источников твердых частиц, как антропогенных, так природных. В разных регионах их спектр различается, но более двух третей PM<sub>2,5</sub> связано с индустриальной деятельностью человека в развитых странах. Происхождение PM<sub>2,5</sub> варьирует, эти частицы могут поступать из транспортных средств с последующим образованием пыли, аэрозолей, образующихся при работе транспорта. Также эти частицы могут образовываться вследствие сельскохозяйственной деятельности и сжигания органического топлива для приготовления пищи или обогрева [Y. L. Zhang, F. Cao, 2015]. Фотохимическая конверсия вторичных загрязнителей (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> и NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) составляет 3,7% для PM<sub>2,5</sub> и 2,4% для PM<sub>10</sub> [Y. Lee et al. 2018].

В исследовании Y. Pan et al. (2019) образцы PM<sub>2,5</sub> были собраны из двух мегаполисов (Пекин и Шанхай). Было показано, что уровни загрязнения атмосферы различались в момент исследования осенью 2017 г. При этом концентрации NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> и SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> в дни с более высоким уровнем загрязнения были в 2-4 раза выше, чем в дни, которые характеризовались более низкими уровнями загрязнения атмосферы (p<0,01).

Сезонные колебания концентраций PM<sub>2,5</sub> в атмосферном воздухе были описаны в разных регионах мира. Так, в канадском исследовании, проведенном с мая 2009 по декабрь 2015 г., было показано, что значения этих показателей сравнительно выше зимой, чем летом [M. A. Bari, W. B. Kindzierski, 2017].

Китайские исследователи установили, что значительная сезонная изменчивость уровней PM<sub>2,5</sub> проявляется тем, что более высокие уровни этих частиц обнаруживаются весной и осенью, когда увеличивается в атмосфере содержание пыли и начинается сезон сжигания биомассы в сельском хозяйстве [Y. L. Zhang, F. Cao, 2015]. Также показано, что минимальные и максимальные концентрации PM<sub>2,5</sub> часто наблюдаются соответственно в дневные и вечерние часы [K. A. Johannson et al., 2014].

**Продукты сжигания биомассы** также представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения [B. Valcan et al., 2016]. Уголь и органическое топливо используют до 3 млрд человек во всем мире [M. Nsoh et al., 2019], при этом для отопления и приготовления пищи применяются такие виды топлива как «дымный уголь» (битуминозный), «бездымный уголь» (антрацит) и дерево [F. Barone Adesi et al., 2012].

Установлено, что после неполного сгорания твердого топлива образуется значительное количество токсичных компонентов. Так, при сжигании дымного угля образуются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), метилированные ПАУ и гетероциклические ароматические соединения, содержащие азот. При поступлении в дыхательные пути человека эти вещества вызывают проявления ряда респираторных симптомов, включающие кашель, заложенность носа, голосовую дисфункцию, ринорею, спазм гортани. Также могут отмечаться симптомы поражения нижних дыхательных путей - одышка, хрипы и кашель [M. Nsoh et al., 2019].

К настоящему времени установлено, что с воздействием веществ, представленных в дымах, образующихся при сжигании твердого топлива, связано развитие таких заболеваний, как рак легких, хроническая обструктивная болезнь легких и респираторные инфекции. В исследовании F.Barone-Ades et al. (2012) было отмечено, что смертность от рака легких выше в популяциях людей, которые употребляют на протяжении жизни «дымный» древесный уголь, чем у тех, кто использует бездымный древесный уголь. В масштабных популяционных исследованиях, проведенных этими авторами,

было выявлено, что 9962 человека использовали бездымный уголь, 27310 - дымный («битумный») уголь. Показано, что абсолютный риск смерти от рака легких у лиц, употреблявших дымный уголь, несколько выше у женщин (20%), чем у мужчин (18%). В то же время доля лиц, у которых развился рак легких, использовавших бездымный древесный уголь, составила 0,5% [F. Barone-Adesi et al., 2012].

Установлено, что нарушения функция органов дыхания начинают проявляться через 15 лет постоянного воздействия дыма на организм, при этом вероятность развития патологии возрастает с увеличением продолжительности воздействия. В сельской местности женщины, как правило, подвергаются большему воздействию вследствие особенностей своего образа жизни. В исследовании «случай-контроль» из 115 женщин, подвергавшихся регулярному воздействию дыма от сжигания биомассы, у 23,8% выявлялись признаки заболеваний органов дыхания легкой степени тяжести, 19,1% имели признаки обструкции дыхательных путей, у 17,3% были выявлены определенные нарушения функции легких [B. Balcan et al., 2016].

Большинство людей в западных странах проводят почти 80% своего времени в помещении, что обуславливает важность оценки качества воздуха в нем [J. Molloy et al., 2017; J. J. Yepes-Nunez et al., 2018]. При этом состав воздуха в помещении определяется целым рядом факторов, включающим внешние загрязнители, характеристики вентиляции, наличие внутренних аллергенов, а также отопление, приготовление в нем пищи и курение обитателей.

Различные вещества, такие как диоксид азота (NO<sub>2</sub>), монооксид углерода (CO) или некоторые летучие органические соединения (VOC) (например, формальдегид), также являются основными загрязнителями помещений [J. M. Logue et al., 2014]. NO<sub>2</sub> внутри помещений в основном вырабатывается газовыми приборами для приготовления пищи и обогрева, и его уровни в европейских домохозяйствах могут достигать 2500 мкг/м<sup>3</sup>. Средняя

концентрация NO<sub>2</sub> в помещениях в Европе колеблется от 10-15 мкг/м<sup>3</sup> в Скандинавии до 65 мкг/м<sup>3</sup> в Польше.

Качество воздуха в помещениях нежилых зданий (например, школ) также играет важную роль в состоянии здоровья людей, в частности, может способствовать развитию патологии органов дыхания [О. В. Клепиков и др., 2018; Г. Е. Косяченко, 2015; И. С. Серёгина, Е. Д. Кожевина, 2019; М. Такаока et al., 2017; J. M. Gaffin et al., 2018].

В рамках проекта «Загрязнение и здоровье в помещениях школ: сеть наблюдений в Европе» (SINPHONIE) было оценено состояние воздуха внутри помещений в школах 23 стран и его влияние на состояние здоровья детей [Е. А. Csobod et al., 2018]. Исследования показали высокую частоту обнаружения частиц PM<sub>2.5</sub>, а также некоторых ЛОС (например, формальдегида), радона и аллергенов [Е. А. Csobod et al., 2018]. Было установлено, что от 66 до 78% детей, посещающих школы в Норвегии, Швеции, Дании, Франции и Италии, подвергаются воздействию PM<sub>10</sub> в концентрациях более 50 мкг/м<sup>3</sup> и двуокиси углерода на уровне свыше 1000 ppm, соответственно [M. Simoni et al., 2010].

В другом исследовании было показано наличие жизнеспособных плесневых грибов в воздухе учебных помещений, которое превышало максимально допустимый уровень 300 КОЕ/м<sup>3</sup> на 33% в классных комнатах [M. Simoni et al., 2011]. Данные результаты были подтверждены в исследовании, проведенном в Италии. При этом было продемонстрировано, что концентрация веществ, обусловленная промышленными выбросами, была значительно выше в школах, расположенных в городских/промышленных районах, по сравнению с сельскими районами. Эти результаты означают, что проникновение внешних загрязнителей еще больше ухудшает качество воздуха внутри помещений [S. Ruggieri et al., 2019].

Внешние загрязнения воздуха. В ряде эпидемиологических исследований было показано, что длительное воздействие загрязнений атмосферного воздуха (например, обусловленных транспортом, объектами промышленности)

отрицательно влияет на состояние здоровья, в частности, состояние органов дыхания [G. D. Thurston et al., 2017]. Выхлопные газы автомобилей содержат: продукты неполного сгорания жидкого топлива (СО, сажа, углеводороды, др); продукты окисления азота воздуха - различные оксиды азота; полициклические ароматические углеводороды (в том числе бенз(а)пирен) [О. Ю. Зайцева, 2010]. Многоцентровое исследование, в котором было обследовано 5 европейских когорт детей школьного возраста (ESCAPE), показало, что воздействие РМ и оксидов азота было связано с нарушениями функции легких [U. Gehring et al., 2013; A. Molter et al., 2015].

Повторный анализ этих когорт, в период, когда обследуемым было 14-16 лет, выявил связь между заболеваемостью БА и уровнем NO<sub>2</sub>, отношение шансов (ОШ) составило 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,02-1,25, а также концентрацией РМ<sub>2,5</sub> (ОШ=1,29; 95% ДИ 1,00-1,66). Эти ассоциации были наиболее сильными у школьников с бронхиальной астмой (БА) [U. Gehring et al., 2015].

Мета-анализ данных наблюдательных эпидемиологических исследований, опубликованных в период с 1999 по 2016 гг., показал ассоциацию между уровнем транспортных загрязнений и заболеваемостью БА у детей (ОШ=1,03-1,08; 95% ДИ: 1,01–1,05) [H. Khreis et al., 2017]. Аналогичные связи были продемонстрированы и других крупных исследованиях [H. H. Hsu et al., 2015; H. Sbihi et al., 2016]. В рамках проекта ESCAPE были проанализированы данные пяти европейских когорт (около 7500 участников). Установлено, что более высокие уровни NO, NO<sub>2</sub> и РМ<sub>10</sub> от транспортных выхлопов связаны с нарушениями функции легких в зрелом возрасте. [M. Adam et al., 2015; Y. Cai et al., 2017; H. Tanaka et al., 2018].

Помимо загрязнения от транспорта, промышленности и источников энергии, выбросы от животноводства также способствуют появлению загрязнителей в атмосфере, включая органическую пыль, токсины микроорганизмов, аммиак и метан. Эти вещества влияют на дыхательную

систему напрямую или служат предшественниками других загрязняющих частиц [F. Vorlee et al., 2017].

### **1.3. Особенности патогенеза заболеваний, связанных с воздействием загрязнителей атмосферного воздуха на организм человека.**

Дыхательный эпителий состоит из слоя реснитчатых эпителиальных клеток дыхательных путей (АЕС), среди которых располагаются бокаловидные клетки, продуцирующие слизь [J. A. Whitsett, T. Alenghat, 2015; C. M. Weng et al., 2018]. В одном из исследований было проведено сравнение реакций АЕС мыши и человека на вещества, присутствующие в атмосфере, образующиеся при движении транспортного потока - частицы PM<sub>2,5</sub> и PM<sub>10</sub>. Было установлено, что PM<sub>10</sub> вызывает усиление секреции интерлейкина (ИЛ)-6 и хемокина CXCL1 в клетках АЕС. Этот эффект авторы приписывают высокому содержанию богатых железом частиц геологического происхождения в PM<sub>10</sub>, присутствующих в выхлопах транспортных средств [R. K. Kumar et al., 2015].

В свою очередь усиление секреции цитокинов, опосредованных PM<sub>10</sub>, зависит от нуклеотид-связывающего домена, белка с высоким содержанием лейцина 3 (NLRP-3) - компонента инфламмосомы. Показано, что опосредованная PM<sub>10</sub> активация инфламмосомы индуцирует активацию реакций врожденного иммунитета, что в свою очередь способствует усилению сенсibilизации и создает предпосылки к развитию БА, что было показано в экспериментальных исследованиях на мышах [J. A. Hirota et al., 2015]. Эти данные подтверждают, что PM<sub>10</sub> вызывает активацию различных механизмов воспаления, которые могут независимо друг от друга вносить вклад в патогенез БА. При этом показано, что клетки эпителия верхних дыхательных путей пациентов с тяжелой БА усиливают секрецию цитокинов при воздействии PM или выхлопных газов дизельного топлива (ДТ) [C. M. Weng et al., 2018; V. Jain et al., 2018; Y. Mitamura et al., 2018; L. Perez et al., 2013].

В то же время не было установлено усиления высвобождения медиаторов воспаления при воздействии аллергенов на организм субъектов с атопией, подвергающихся воздействию частиц ДТ [С. М. Weng et al., 2018; С. F. Rider et al., 2016]. Эти данные свидетельствуют, что влияния загрязнителей атмосферы на клетки дыхательных путей проявляются так называемым «эффектом адьюванта», то есть могут зависеть от частоты и количества повторных воздействий. Так, в одном из исследований на мышах было выполнено сравнение эффектов двухчасового воздействия частиц ДТ или менее токсичного биодизельного топлива (БД) [J. M. de Brito et al., 2018]. Было установлено, что оба продукта, представленные в выхлопных газах, вызывают развитие нарушений в сердечно-сосудистой системы и признаки воспаления легких у животных. При этом воздействие БД вызывало увеличение количества нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Известно, что окружающая среда воздействует на геном, вызывая эпигенетические изменения, которые способствуют дальнейшим патофизиологическим сдвигам в организме. Установлено, что эпигенетическая модификация вызывает изменения структуры ДНК, приводящие к изменениям экспрессии генов, вызывая в дальнейшем развитие заболеваний. В ряде исследований были обследованы выборки педиатрических пациентов Нью-Йорка, при этом была продемонстрирована взаимосвязь между наличием загрязнений в виде угольных частиц и соответствующими эпигенетическими изменениями в генах, регулирующих реакции иммунитета [К. Н. Jung et al., 2017].

Не нужно забывать и о некоторых особенностях влияния высокогорья на работу иммунной системы. В исследовании ученого из института горной физиологии национальной академии наук Кыргызской Республики К. А. Собурова были изучены показатели иммунитета и неспецифической резистентности организма у 559 постоянных жителей разных горных регионов Тянь-Шаня и Восточного Памира. У жителей Бишкека (760 м) и Иссык-Куля (1700 м) иммунный статус с активированными клеточным и гуморальным

звеньями проявлялся увеличением Т-лимфоцитов за счёт активации Т-хелперов и снижением Т-супрессоров, а также ростом сывороточных IgA, IgM и IgG. У жителей п. Конезавод (2300 м) иммунный статус отличался с подавлением Т-клеточного и некоторых гуморальных показателей. У этих людей отмечается снижение Т-клеток в крови и низкий уровень сывороточного IgM. У жителей г. Талас (1200 м) иммунный статус отличался подавлением Т-клеток и активацией гуморального иммунитета. У этих людей наблюдается снижение Т-лимфоцитов в крови и повышение уровней сывороточных IgA и IgG, при этом В-клетки работают более активно. Было установлено, что у горцев высокогорья иммунный статус по ряду показателей ниже, чем у жителей низких высот. Это свидетельствует о том, что их иммунная система адаптировалась к условиям высокогорья и установила новую «норму», соответствующую окружающей среде [К. А. Собуров, 2011].

В исследовании Jung K.H. et al. (2017) были изучены образцы слизистой оболочки полости рта у людей, подвергающихся воздействию частиц черного угля. У обследованных были отмечены сниженные уровни метилирования ДНК в гене ИЛ-4, что, возможно, обуславливало более высокий уровень экспрессии этого гена [К. Н. Jung et al., 2017].

Установлено, что некоторые загрязнители воздуха не только оказывают прямое воздействие на дыхательную систему, но, взаимодействуя с растениями и грибами, способствуют усилению аллергенности пыльцы, в частности амброзия, кипарис, споры грибов [С. Ziello et al., 2012]. Показано, что амброзия в городских районах с высокими концентрациями CO<sub>2</sub> растет быстрее, цветет раньше и интенсивнее, что приводит к продукции большого количества пыльцы [Т. Н. Donders et al., 2014].

Недавно было показано, что загрязнители могут также способствовать высвобождению аллергенов за счет прямого цитотоксического действия [М. М. Миррахимов и др., 1987; К. Reinmuth-Selzle et al., 2017]. Пыльцевые частицы и споры грибов содержат ряд биологически активных соединений, которые могут обладать провоспалительной и проаллергенной активностью [Н. Garcia-Mozo,

2017; A. Carsin et al., 2017]. В экспериментах *in vitro* было показано, что несколько видов пыльцы, ассоциированных с липидными медиаторами (pollen-associated lipid mediators - PALM) активируют клетки Th2, способствуя синтезу IgE [S. Gilles-Stein et al., 2016]. Следует отметить, что пыльца, собранная возле магистралей с интенсивным движением, содержит большее количество PALM [K. Reinmuth-Selzle et al., 2017].

Аналогичное исследование, проведенное в Германии, показало, что береза, подвергшаяся воздействию более высоких концентраций озона, вырабатывает более высокие уровни аллергена березы (Bet v1) и PALM, содержащихся в березовой пыльце, по сравнению с деревьями, не подвергающимися действию озона. При этом инъекция аллергенного экстракта с деревьев вызвали значительно больший диаметр волдырей у пациентов с АР по сравнению с экстрактами пыльцы березы, полученными от деревьев, не подвергшихся воздействию озона [I. Beck et al., 2013].

Показано, что загрязнители могут также вызывать окисление или нитрирование аллергенов, что приводит к изменениям их конформации или стабильности. Подобные химические модификации повышают иммуногенность аллергенов, влияют на их взаимодействие с рецепторами иммунных клеток [K. Reinmuth-Selzle et al., 2017]. В ряде исследований было продемонстрировано, что нитрированные споры грибов и пыльца березы, амброзии и граба обладают повышенной способностью стимулировать Т-клетки и индуцировать увеличение концентрации IgE [C. Ackaert et al., 2014; F. Zhao et al., 2016].

Таким образом, имеющиеся на сегодня данные позволяют предположить, что образование соединений загрязнителей воздуха с азотом может играть определенную роль в повышении чувствительности организма к аллергенам, хотя клиническое значение этих феноменов остается неясным [H. Garcia-Mozo, 2017; S. Baldacci et al., 2015].

В экспериментах на животных было однозначно продемонстрировано, что загрязнение воздуха способствует усилению воспалительных реакций в

тканях и органах системы дыхания. Известно, что для тканей легких характерна высокая активность окислительно-восстановительных процессов и развитие окислительного стресса в условиях воздействия загрязнителей атмосферы. При этом нарушения окислительно-восстановительного баланса усиливают окислительный стресс, что в свою очередь повышает активность воспаления в дыхательных путях и приводит к развитию различных заболеваний [R. S. Gangwar et al., 2020].

Установлено, что компоненты РМ способствуют усилению генерации свободных радикалов, что впоследствии приводит к увеличению уровня медиаторов воспаления в легких [A. Valavanidis et al., 2013]. В исследовании S. Edwards et al. (2020), было показано, что у крыс, подвергающихся воздействию загрязнителей, обусловленных выхлопами городского транспорта, по сравнению с крысами контрольной группы, наблюдается усиление экспрессии генов, связанное с окислительным стрессом, воспалением, а также с проявлениями фиброза в тканях сердца.

X. Zheng et al. (2019) показали, что после воздействия частиц дизельного топлива у мышей наблюдались проявления окислительного стресса в легких. В работе Q. Sun et al. (2015) на мышах было установлено, что вдыхание животными частиц PM<sub>2,5</sub> усиливает степень атеросклероза, снижает вазомоторный тонус и вызывает признаки воспаления сосудистой стенки у мышей, которые хронически подвергались воздействию низких концентраций PM<sub>2,5</sub> [R. S. Gangwar et al., 2020]. Кроме того, у мышей после интратрахеального воздействия PM<sub>2,5</sub> наблюдались фиброз и обратимая сердечная дисфункция [R. Gangwar et al. 2020]. Также показано, что признаки окислительного стресса в миокарде усиливаются у животных, подвергавшихся воздействию ультрамелких частиц [E. Cozzi et al. 2021].

У крыс при воздействии озона, показано повышенное содержание 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) и гемоксигеназы-1 (HO-1) в макрофагах, что приводит к развитию нарушений функции дыхательной системы [V. R. Sunil et al., 2013; A. Valavanidis et al. 2013].

#### **1.4. Взаимосвязь загрязнений атмосферы с различными нозологиями.**

**Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА)** - заболевания, имеющие ряд общих патофизиологических механизмов [S. R. Del Giacco et al., 2017; C. Rondon et al., 2017]. Распространенность АР и БА в последние годы неуклонно увеличивается, что во многом связано с особенностями образа жизни населения экономически развитых стран [C. Colas et al., 2017; M. Belhassen et al., 2017].

Дыхательные пути представляют собой один из барьеров, на который оказывает воздействие окружающая среда, в первую очередь за путем влияния на гомеостаз слизистых оболочек дыхательных путей [I. Agache et al., 2019]. При этом важнейшую роль в нарушениях состояния системы дыхания и развитии БА и АР играют особенности климата и состав атмосферы городского жилища [И. В. Тихонова и др., 2020; M. J. Abramson, Y. Guo, 2019; L. Cecchi et al., 2018; G. Morici et al., 2020]. Так, продемонстрирована положительная корреляция между уровнем NO<sub>2</sub> в помещении и наличием/обострением симптомов астмы у детей. Ряд веществ, образующихся при эксплуатации таких источников, как строительные материалы или потребительские товары (чистящие средства, косметика, освежители воздуха и др.), выступают в качестве загрязнителей воздуха в помещениях [А. Г. Сыса и др., 2016; G. P. Bălă et al., 2021; H. Li et al., 2021]. Имеются сообщения о том, о влиянии подобных загрязнителей на дебют астмы или обострение ее симптомов, как у детей, так и у взрослых [U. B. Nurmatov et al., 2015], в частности, у детей наличие хрипов и признаков сенсibilизация, как правило, сочетается с наличием признаков бронхиального воспаления и нарушениями функции легких [S. Ruggieri et al., 2017].

Следует отметить, что домашние аллергены вызывают более тяжелые фенотипы аллергии дыхательных путей, чем сезонные аллергены на открытом воздухе [M. A. Calderon et al., 2015]. В 10-15% случаев в домашних хозяйствах происходит заселение жилищ плесенью, что сопровождается в дальнейшем

аллергической сенсибилизацией их жителей [С. Н. Katelaris, P. J. Beggs, 2018; J. D. Thacher et al., 2017]. Помимо аллергических механизмов, плесень может способствовать воспалению верхних и нижних дыхательных путей, вызванных такими микотоксинами.

В ряде исследований была подтверждена связь между загрязнением окружающей среды и частотой обострений БА [Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин, 2006; Г. Ж. Суранова и др., 2018]. Исследование APNEКОМ, в котором анализировались данные из 10 европейских городов, продемонстрировало, что загрязнение воздуха является причиной до 15% всех обострений астмы [L. Perez et al., 2013].

При анализе причин аллергического ринита было установлено, что проживание в городском жилище связано с более высоким риском этой патологии по сравнению с загородным проживанием.

Воспаление в дыхательных путях может быть вызвано определенными загрязнителями (O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub>), при этом показано, что гиперреактивность дыхательных путей, вероятно, вызвана воздействием O<sub>3</sub> и NO<sub>2</sub> [К. Johansson et al., 2014; J. Kravchenko, H. Lyerly, 2018]. Установлено, что в высоких концентрациях загрязнители воздуха оказывают прямое воспалительное действие на нейрорецепторы дыхательных путей и на клетки эпителия. Кроме того, различные вещества, присутствующие в атмосфере (O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub>), способствуют усилению окислительного стресса [В. П. Чащин и др., 2014; К. Johansson et al., 2014].

Исследование EGЕА, проведенное с участием 204 взрослых пациентов с БА, позволило выявить роль окислительного стресса в патогенезе развития заболевания под действием загрязнителей атмосферного воздуха. Было установлено, что уровни биомаркеров активации процессов перекисного окисления увеличиваются при воздействии PM<sub>10</sub> и O<sub>3</sub>, при этом увеличивается риск развития персистирующей формы БА [А. Navet et al., 2019].

Загрязнение воздуха представляет собой важнейший фактор, способствующий высокой заболеваемости БА в детской популяции, что

характерно для ряда регионов Европы, Карибского бассейна, стран Африки [G. Cadelis et al., 2014; M. Akpınar-Elci et al., 2015]. В частности, одним из факторов, способствующих этому, является пыль из Сахары, содержащая частицы PM10 и PM2,5, которое имеют минеральное происхождение, состоят из частиц глины, кварца, оксида кремния, карбонатов, а также содержат органические вещества, бактерии, споры или частицы пыльцы [G. Cadelis et al., 2014; M. Akpınar-Elci et al., 2015].

В исследовании, которое проводилось в 10 европейских городах, было установлено, что заболеваемость БА среди детей составила 14%. Было установлено, что проявления заболевания коррелировали с кратковременным воздействием атмосферных частиц PM2,5 и PM10, особенно у детей с аллергической чувствительностью [M. Guarnieri, J. R. Balmes, 2014].

В когортном исследовании, проведенном Bowatte G. et al. (2018), было установлено, что воздействие загрязнений воздуха, обусловленных интенсивным движением транспорта, проявляется симптомами БА у взрослых. Проживание на расстоянии менее 200 м от магистрали коррелировало с большей вероятностью развития астмы у людей среднего возраста, хотя этого не наблюдалось в возрасте 45 лет. В то же время у контингента пациентов с БА, развившейся в возрасте 45-53 года, был отмечен повышенный риск хронического заболевания, если они жили на расстоянии менее 200 м от дороги, по сравнению с астматиками, проживающими дальше 200 м от крупной магистрали.

**Хроническая обструктивная болезнь легких** - представляет собой полиэтиологическое состояние, характеризующееся прогрессирующей хронической обструкцией дыхательных путей, которая является неполностью обратимой и связана с аномальной воспалительной реакцией легких в ответ на попадание в них загрязнителей атмосферы - твердых частиц или газов [Л. В. Веремчук и др., 2018; D. Singh et al., 2019]. К настоящему времени установлено, что загрязнение атмосферного воздуха способствует повышению заболеваемости и смертности от этой патологии. Результаты системного

анализа свидетельствуют, что уровень заболеваемости ХОБЛ коррелирует даже с краткосрочным увеличением загрязнения воздуха [S. D. Adar et al., 2014; S. Zhang et al., 2016; Y. Tian et al., 2018].

В исследовании, проведенном в Пекине, в 2017 г. было отмечено снижение средней концентрации PM<sub>2,5</sub> до уровня 58 мкг/м<sup>3</sup> по сравнению с 2013 г., когда средняя концентрация составляла 87 мкг/м<sup>3</sup>. Несмотря на значительное снижение величины этого показателя, тем не менее она оставалась высокой, учитывая нормативное значение, определенное ВОЗ - 10 мкг/м<sup>3</sup>. В течение 4-летнего периода наблюдения в изучаемом регионе было зарегистрировано 161613 госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, при этом большинство пациентов составили мужчины старше 65 лет. Влияние уровня загрязнения атмосферы коррелировало с частотой посещений медицинских учреждений по поводу ХОБЛ, при этом пациенты нередко поступали для оказания неотложной помощи, что высокой частотой госпитализации и повышенным уровнем смертности этого контингента пациентов [L. Liang et al., 2019].

В популяционном исследовании с участием 3941 некурящего взрослого человека, проведенном в Тайване, ХОБЛ была выявлена у 791 обследуемого. Установлено, что влияние PM<sub>2,5</sub> в концентрациях выше 38,98 мкг/м<sup>3</sup> проявлялось повышенной предрасположенностью обследуемых к ХОБЛ в обследуемой популяции [H. Huang et al., 2019].

Представлены данные о содержании и соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) в период обострения, где цитокиновый баланс был смещен в провоспалительное направление и наблюдаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в крови [М. И. Китаев, 2012].

**Рак легких** - одно из наиболее распространенных онкозаболеваний. Важнейшим фактором риска развития этой опухоли является активное курение. В качестве других факторов риска рассматривается воздействие

профессиональных канцерогенов окружающей среды, а также бытового радона [O. Raaschou-Nielsen et al., 2013].

Несмотря на наличие установленной связи между раком легких и длительным воздействием загрязнителей атмосферы, корреляция между смертностью от этой опухоли и краткосрочным воздействием загрязненного воздуха на организм четко не установлена.

Полагают, что заболеваемость раком легких увеличивается вследствие постоянного воздействия на человека загрязнений атмосферы, обусловленного массовой индустриализацией, а также старением населения и сохраняющейся высокой распространенностью курения [N. Wang et al., 2019]. Установлено, частицы PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, а также молекулы O<sub>3</sub> способствуют активации окислительного стресса в тканях дыхательной системы, что в свою очередь вызывает развитие воспаления в дыхательных путях и может инициировать механизмы канцерогенеза [D. Xing et al., 2019]. В этом отношении именно PM<sub>2,5</sub> считается наиболее значимым загрязнителем атмосферы [G. В. Namra et al., 2014]. В 2010 г. на рак трахеи, бронхов или легких, вызванный воздействием PM<sub>2,5</sub>, приходилось примерно 7% от общей смертности от опухолей системы дыхания. В основе патогенеза этой патологии - взаимосвязь между влиянием на ткани частиц PM<sub>2,5</sub> и раком легких, в основе которого лежат вызываемые воздействием этих веществ нарушения в структуре ДНК и изменения клеточного цикла [E. Longhin et al., 2013].

Установлена корреляция между аэродинамическим диаметром мелких частиц в среде  $\leq 2,5$  (PM<sub>2,5</sub>), а также заболеваемостью и смертностью от рака легких. В рамках метаанализа данных 18 исследований была изучена корреляция между уровнями PM<sub>2,5</sub> и PM<sub>10</sub> в атмосфере, заболеваемостью и смертностью от рака легких. При этом установлено, что риск развития онкозаболевания, связанный с воздействием обоих видов частиц на организм составляет 1,09, риск аденокарциномы, связанный с воздействием PM<sub>10</sub> - 1,29, а для PM<sub>2,5</sub> - 1,4 [G. В. Namra et al., 2014].

В исследовании Ahsmong-2 было показано, что увеличение атмосферных концентраций PM<sub>2,5</sub> на каждые 10 мкг/м<sup>3</sup> способствовало повышению заболеваемости раком легких. При этом доминирующим типом рака была аденокарцинома, доля которой в структуре опухолей легких составила 66,4% [L. Gharibvand et al., 2017].

L. Wang et al. (2019) предположили, что канцерогенные эффекты PM<sub>2,5</sub> различаются в зависимости от пола, а также от среды обитания людей. При этом было отмечено, что для молодых людей характерна более низкая чувствительность к воздействию этих загрязнителей, чем для пожилых. Также было продемонстрировано, что женщины имеют более высокий, чем мужчины, риск развития рака легких при действии на организм PM<sub>2,5</sub> [H. Wang et al., 2019].

**Идиопатический фиброз легких (IPF)** определяется как специфическая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной причины, возникающей в основном у пожилых людей. Это прогрессирующее заболевание легких сложной этиологии, характеризующееся постепенным усилением одышки и нарушениями функции легких, для него характерен плохой прогноз [K. A. Johannson et al., 2018; G. Raghu et al., 2011].

В настоящее время имеется недостаточное количество сообщений, в которых было бы однозначно подтверждено влияние атмосферных загрязнений на развитие интерстициальной патологии легких. Однако установлено, что обострения IPF ассоциированы с превышениям в окружающем воздухе нормативных значений таких веществ, как O<sub>3</sub> и NO<sub>2</sub> [K. A. Johannson et al., 2014].

Одним из потенциальных механизмов влияния загрязнений окружающего воздуха на развитие интерстициальных заболеваний легких является окислительный стресс, обусловленный образованием избыточного количества активных форм кислорода, таких как гидроксид-радикал и супероксид-анион. При этом у пациентов с IPF наблюдается снижение активности антиоксидантной системы [K. A. Johannson et al., 2015].

При увеличении концентрации PM10 отмечается снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Выявлена значимая взаимосвязь между воздействием частиц PM10 на организм и степенью выраженности уменьшения величины ФЖЕЛ, хотя для частиц PM2,5 подобной закономерности установлено не было, что свидетельствует об обратной зависимости между размером диаметра частицы и способностью их проникновения в дыхательные пути.

Показано, что увеличение концентрации PM2,5 в окружающем воздухе на 5 мкг/м<sup>3</sup> в жилых помещениях соответствовало дополнительному увеличению потребления организмом кислорода на 1,15 л/год в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT) у больных с данным заболеванием [C. J. Winterbottom et al., 2018]. При этом не выявлено значимых взаимосвязей между еженедельными изменениями уровней загрязнителей воздуха и одновременными колебаниями показателя ФЖЕЛ и других параметров функции внешнего дыхания.

Установлено, что у пациентов с IPF средняя экспозиция таких загрязнителей NO<sub>2</sub>, PM2,5 и PM10 была связана с более низким уровнем показателя ФЖЕЛ. Полученные данные указывают на то, что загрязнение воздуха может влиять на тяжесть рассматриваемой патологии [K. Johannson et al., 2018].

Респираторные инфекции. В перекрестное исследование M. Nsoh et al. (2019) было включено 1849 пациентов, у которых в 2013-2016 гг. были диагностированы острые респираторные инфекции (ОРИ). Среди них более 70% обследованных использовали для приготовления пищи какой-либо из видов твердого топлива. Установлено, что в домах с недостаточным уровнем вентиляции (значения PM2,5 были в 13,2 раза выше, чем рекомендует ВОЗ) результатом этого явилось наличие признаков раздражения дыхательных путей и конъюнктивы глаз, повышенный риск развития онкозаболеваний, обусловленный длительным вдыханием воздуха таких помещений. Вероятность развития ОРИ была в 3,62 раза выше для людей, подвергающихся воздействию продуктов приготовления пищи в помещении, по сравнению с теми, кто не

подвергался воздействию этих веществ. При этом вероятность развития ОРВИ была в 1,91 раза выше при приготовлении пищи на открытом огне, чем у тех, кто не подвергается подобному воздействию. Кроме того, показано, что сухая погода и пыль также увеличивают риск развития ОРВИ [M. Nsoh et al., 2019].

Исследование, проведенное в Китае, показало, что с повышением концентраций соединений PM<sub>2,5</sub> и PM<sub>2,5–10</sub> значительно увеличивается количество посещений медицинских учреждений по поводу инфекций верхних дыхательных путей и пневмонии [Z. Zhang et al., 2019].

В исследовании P. Zheng et al. (2017) была предложена сезонная модель развития респираторных инфекций, при этом отмечено преобладание этих заболеваний в период с более низкими температурами. Концентрации загрязнителей воздуха PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> и SO<sub>2</sub> имели более низкие значения в более теплый период. При этом известно, что маленькие дети имеют более высокую степень восприимчивости к длительным воздействиям загрязнителей воздуха нижних дыхательных путей, чем люди старшего возраста, вследствие незрелости их иммунной системы, меньших диаметров дыхательных путей, более высокой частоты дыхания [P. Zheng et al., 2017].

**Бронхоэктатическая болезнь** представляет собой хроническое респираторное заболевание, с частыми обострениями, в процессе развития которого происходит снижение функции дыхательной системы [I. Garcia-Olivé et al., 2018]. Нередко в областях бронхоэктазов локализуются инфекционные патогены, которые, как правило, не идентифицируются. Исследования о связи между степенью загрязненности атмосферы и частотой развития бронхоэктазов единичны. Так, в работе C. Goeminne et al. (2018) 432 пациентами была проведена компьютерная томография высокого разрешения, по результатам которой были выявлены признаки бронхоэктазии. При этом показано, что увеличение PM<sub>10</sub> и NO<sub>2</sub> на 10 мкг/м<sup>3</sup> повышает вероятность развития обострения на 4,5% и 3,2%. Результаты субанализа полученных данных показали значительно более высокие относительные риски обострений этого

заболевания весной и летом вследствие увеличения воздействия загрязнений окружающей среды на организм человека [С. Goeminne et al., 2018].

В ретроспективном наблюдательном исследовании, проведенном в Бадалоне, была продемонстрирована роль SO<sub>2</sub> в увеличении частоты госпитализаций, обусловленных бронхоэктатической болезнью [I. Garcia-Olivé et al., 2018].

**Туберкулез.** По данным Глобального отчета ВОЗ о туберкулезе (2019), примерно 10 млн человек в мире заболели туберкулезом в 2018 г. В масштабах мировой популяции населения туберкулез считается 10-й по значимости причиной смерти. Общеизвестно, что распространенность заболевания связана с социально-экономическими факторами риска, среди которых в городских условиях важнейшую роль играет воздействие загрязнений воздуха [M. Jassal et al., 2012].

Установлена прямая зависимость между качеством воздуха и заболеваемостью туберкулезом. Осадки, атмосферное давление и относительная влажность влияют на заболеваемость туберкулезом, косвенно уменьшая количество вдыхаемых концентраций PM и SO<sub>2</sub>. В то же время ветер играет важную роль в увеличении заболеваемости туберкулезом из-за более интенсивного распространения патогенов [С. Y. Zhang, A. Zhang, 2019]. Мелкодисперсные частицы и другие загрязнители атмосферы, связанные с дорожным движением также повышают риск развития туберкулеза. Возможно, подобная связь обусловлена не прямым воздействием, а нарушениями иммунного статуса человека [T. C. Lai et al., 2016].

I. Porović et al. (2019) в систематическом обзоре показали, что чаще всего загрязнителем, выступающим причиной туберкулеза, являются PM<sub>2,5</sub>. Исследование, проведенное в Китае, подтвердило, что воздействие атмосферных PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> и SO<sub>2</sub> ассоциировано с увеличением заболеваемости туберкулезом [S. Zhu et al., 2018]. В работе Lai et al. (2016) было продемонстрировано, что повышенный риск активного туберкулеза связан с воздействием на дыхательные пути мелких твердых частиц PM<sub>2,5</sub>.

Кроме того, воздействие на организм загрязнителей воздуха, связанных с дорожным движением, включая двуокись азота, азот и окись углерода, также связано с риском повышения заболеваемости туберкулезом. При этом было установлено, что воздействие частиц PM10 не связано с повышением риска развития туберкулеза, а уровень O<sub>3</sub> имел отрицательную корреляцию с риском возникновения этого заболевания [Т. С. Lai et al., 2016]. Это подтвердили результаты исследования, в которых было показано, что уровни O<sub>3</sub> значимо не коррелировали с положительными результатами исследований на кислотоустойчивые бациллы (AFB) [M. S. Jassal et al., 2012].

Были проанализированы данные 196 больных с выявленным туберкулезом. Из них у 111 пациентов был отмечен положительный мазок, в 85 случаях мазок был отрицательный. При этом обнаружена выраженная корреляция наличия PM<sub>2,5</sub> в атмосфере и вероятностью положительного результата исследования на наличие возбудителя.

Связь между концентрацией PM<sub>2,5</sub>, в частности увеличение уровней этого загрязнителя на 10 мкг/м<sup>3</sup>, и повышением частоты диагностики активного туберкулеза также была отмечена в исследовании, проведенном в 2014-2017 гг. в Ляньюньгане. Установлена статистически значимая связь между увеличением концентрации PM<sub>10</sub> на 10 мкг/м<sup>3</sup>, концентрацией SO<sub>2</sub> и частотой выявления активного туберкулеза. Исследование, проведенное в северо-восточном регионе - в провинции Цзянсу, Китай, показало наличие потенциальной корреляции между относительно длительным воздействием PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub> и NO<sub>2</sub> на открытом воздухе и вероятностью развития активного туберкулеза. В то же время по результатам оценки влияния высоких уровней PM<sub>10</sub> и NO<sub>2</sub> в окружающей среде не было отмечено значимости пола или возраста на риск заболеваемости туберкулезом [Т. С. Li et al., 2019].

Продемонстрировано влияние загрязнений атмосферы и на вероятность развития лекарственной устойчивости к туберкулезу, при этом было показано, что воздействие на организм PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, O<sub>3</sub> и CO связано с развитием лекарственно-устойчивого туберкулеза, включая устойчивость к препаратам

первого ряда, полирезистентности и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Эти взаимосвязи были подтверждены как с помощью одно-, так и в многофакторного регрессионного анализа [Z. Li et al., 2019].

В ретроспективном исследовании L. Yao et al. (2019), проведенное течение 2014-2015 гг., было проанализировано 752 новых случая туберкулеза. Была установлена широкая распространенность устойчивости возбудителя у обследуемых пациентов к различным схемам химиотерапии в условиях воздействия атмосферных загрязнителей - PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, O<sub>3</sub> и CO. При этом наиболее сильные и значимые связи были характерны для PM<sub>2,5</sub>.

Во всей выборке обследуемых у 18,8% пациентов была выявлена лекарственная устойчивость к препаратам первого ряда, при этом чаще всего - к стрептомицину (15,3%). У 13% пациентов обнаружена устойчивость ко второй линии препаратов, чаще всего - к фторхинолоном (11,3%). В 3,3% случаях была отмечена множественная лекарственная устойчивость к возбудителю туберкулеза [L. Yao et al., 2019].

В целом полученные к настоящему времени данные подтверждают, что такие загрязнители атмосферы, как NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, твердые частицы PM<sub>2,5</sub> диаметром <2,5 мкм, твердые частицы PM<sub>10</sub> диаметром <10 мкм, O<sub>3</sub>, CO увеличивают риск развития ХОБЛ, идиопатического фиброза легких, туберкулеза и бронхоэктатической болезни у лиц, подвергающихся регулярному их воздействию.

### **ВЫВОДЫ ПО ПЕРВОЙ ГЛАВЕ**

В условиях стремительного глобального роста урбанизации, промышленного производства, авиации и дорожного движения сохранение хорошего качества воздуха становится все более сложной задачей. Механизмы, посредством которых различные загрязнители атмосферы вызывают патологию системы дыхания, весьма разнообразны. Последние данные показывают, что в основе патогенеза ряда заболеваний лежат эпигенетические изменения в клетках респираторного эпителия, нарушения функции иммунной системы, изменения состава микробиоты дыхательных путей, а так же хроническая

гипоксия. Немаловажную роль играет адаптация организма к гипоксии. Ученые из стран СНГ также уделяли большое внимание исследованиям в этом направлении, прежде всего необходимо отметить работы Н. А. Агаджаняна, В. А. Березевского, Ф. З. Меерсона. Учеными Кыргызской Республики выполнены основополагающие теоретические и клинические работы по адаптации к высокогорной гипоксии. Классическими считаются труды академиков М. М. Миррахимова, К. М. Монолбаева, Р. Р. Тухватшина. В то же время пагубные последствия загрязнения воздуха и изменений климата для здоровья человека в значительной степени могут быть предотвращены за счет своевременного принятия необходимых законодательных норм. Следует отметить важность информирования населения об особенностях загрязнения атмосферы. Эта информация должна быть бесплатной и легкодоступной, особенно в случаях, когда необходимым является снижение активности людей на открытом воздухе в периоды повышенных уровней загрязнения воздуха [A. I. Tiotiu et al., 2020]. В то же время при повторе подобных предупреждений люди все меньше принимают их во внимание. Эти предупреждения следует повторять как можно чаще, они должны представлять особый интерес для пациентов с сердечно-легочной патологией. Безусловно, подобная информация является важной и для здоровых лиц, у которых впоследствии могут развиваться хронические заболевания.

Одним из приоритетных направлений государственной политики должны стать мероприятия по снижению степени загрязнения воздуха [C. Carlsten et al., 2020; G. D. Thurston et al., 2017]. Важнейшим аспектом является планирование развития городов, при котором необходимо предусматривать, что степень загрязнения атмосферы не должна влиять на качество жизни населения.

Крайне важной в решении рассматриваемой проблемы является роль также медицинского персонала, который, например, должен разъяснять больным бронхиальной астмой необходимость избегания или снижения контакта с аэроаллергенами. Пациентов с хроническими заболеваниями

сердечно-сосудистой системы и болезнями органов дыхания необходимо также информировать о степени загрязнения воздуха и влиянии этих загрязнений атмосферы на состояние их здоровье. Пациентов необходимо обучить возможности сверяться с индексом качества воздуха (AQI), в том числе и для того, чтобы своевременно отказаться от занятий на свежем воздухе при низких значениях этого показателя.

Необходимо также отметить и возможность применения средств индивидуальной защиты, в частности масок, что обеспечивает снижение вдыхания вредных веществ. В то же время не все маски являются одинаково эффективными, что определяется как типом этого средства защиты, так имеющимся в ней фильтром [В. А. Капцов, А. В. Чиркин, 2019; С. Carlsten et al., 2020; К. М. Shakya et al., 2016].

Таким образом, в настоящее время является общепризнанным существенное влияние загрязнений атмосферы на состояние системы дыхания человека, признана роль большого числа веществ в качестве этиологических факторов развития ряда заболеваний. В большом количестве исследований показано, что развитие болезней и патологических состояний, обусловленных загрязнением атмосферы, зависит от видов веществ-загрязнителей, их физико-химических характеристик, в частности, размеров частиц и концентраций в окружающей среде. Загрязнение воздуха увеличивает заболеваемость респираторными заболеваниями. Важно регулярно контролировать состав атмосферы и качество воздуха, а также предпринимать меры по его улучшению. Разработка соответствующих организационных и медицинских мероприятий поможет улучшить здоровье населения.

## ГЛАВА 2.

### МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования.

Для решения поставленных в работе задач в период с 2019 по 2022 гг. на базе кафедры общей, клинической биохимии и патофизиологии медицинского факультета ОШГУ проведено обследование проживающих в городе Ош, селе Папан Карасуйского района и селе Гулбаар Араванского района Ошской области Кыргызской Республики. Сравнили различные клинические, лабораторные и инструментальные показатели с целью выявления определенных клинических и лабораторных маркеров, ассоциированных с загрязнением атмосферного воздуха, которые могут являться прогностическими факторами в отношении развития персистирующего аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Исследование носило характер открытого проспективного неинтервенционного (наблюдательного) исследования в параллельных группах.

**Объект исследования:** обследовано 212 человек. В число участников исследования включали жителей трех районов Кыргызской Республики в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха:

Группа 1 (контроль) – 68 обследуемых, проживающих в районе, благополучном по показателям атмосферного воздуха (село Папан, Карасуйского района Ошской области Кыргызской Республики);

Группа 2 (ЦЗ) – 74 обследуемых, проживающих в районе цементного завода Араванского района (село Гулбаар, Араванского района Ошской области Кыргызской Республики);

Группа 3 (Тр) – 70 обследуемых, проживающих в районе с высокой плотностью трафика (город Ош, Ошской области Кыргызской Республики).

Все обследуемые дали добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании и выразили готовность соблюдать все правила и проходить все предусмотренные процедуры, обследования и оценки.

**Предмет исследования:** изучение механизмов развития воспалительно-аллергических заболеваний дыхательной системы при воздействии загрязнителей атмосферного воздуха, установление иммунологических маркеров повышенного риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у лиц, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха.

Анализ гигиенических характеристик атмосферного воздуха в изучаемых районах – города Ош, села Папан и села Гулбаар Кыргызской Республики проводился в строгом соответствии с нормативной и методической документацией, разработанной регуляторными органами Кыргызской Республики в сфере надзора за санитарно-гигиеническими условиями жизни граждан – гигиеническими нормативами «Предельно допустимые концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест», утвержденными Постановлением Правительства Кыргызской Республики № 201 от 11 апреля 2016 г.

Гигиеническая оценка атмосферного воздуха села Гулбаар Араванского района проводилась на базе международно-аккредитованной лаборатории Межрайонного Кадамжайского Центра профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора г. Кадам-жай. Исследование запыленности воздуха проводилось аспирационно-весовым методом, а загазованность атмосферного воздуха исследовали фотоколлориметрическим и электрохимическим методами. Параллельно от нашего исследования правительственный орган - Госинспекция по экологической и технической безопасности, так же исследовал атмосферный воздух на уровень загрязненности села Гулбаар, где результаты некоторых веществ так же превышали ПДК. Так же имеется достоверная информация о том, что в последствии пылеулавливающие оборудования заменили на «российское оборудование», которое предотвращает выбросы пыли в

атмосферу. Кроме того, правительственными органами по экологической безопасности в 2021г. проводился мониторинг, где загрязнения окружающей среды не было выявлено [Р. Юсупов, 2021]. Основываясь на данные мониторинга, не было необходимости перепроверять состояние атмосферного воздуха в с. Гулбаар Араванского района. Подробный анализ проведенного нами гигиенических характеристик атмосферного воздуха в изучаемых районах Кыргызской Республики представлен в разделе 3.1 Главы 3.

Все участники исследования прошли комплексное обследование, которое включало подробный сбор анамнеза жизни и медицинского анамнеза, в особенности анамнеза респираторных заболеваний, физическое обследование, расширенное лабораторное исследование, включая оценку ряда иммунологических параметров, инструментальное исследование функции дыхательной системы, а также оценку качества жизни.

Данные, полученные в ходе обследования участников исследования, были подвергнуты комплексному статистическому анализу, который включал описательную статистику, сравнительный анализ подгрупп, по результатам которого для дополнительной проверки возможного взаимного влияния факторов, продемонстрировавших свою значимость в анализе подгрупп, был проведен многомерный логистический регрессионный анализ.

## **2.2. Общая характеристика обследуемых.**

Группы исследования были сопоставимы по половозрастному составу. Средний возраст обследованных пациентов составил  $58,4 \pm 5,3$  года в группе контроля. В группе 2 (ЦЗ) средний возраст был несколько выше и равен  $61,8 \pm 4,9$  года, в то время как в группе 3, напротив, несколько ниже –  $55,7 \pm 4,3$  года (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 – Средний возраст жителей г.Ош, с. Папан, с. Гулбаар,  $M \pm m$

Показатель	Группа 1 с.Папан (контроль) (n=68)	Группа 2 с.Гульбаар (ЦЗ) (n=74)	Группа 3 г.Ош (Тр) (n=70)
Возраст, лет	58,4±5,3	61,8±4,9	55,7±4,3

Доля мужчин была несколько выше в основных группах исследованиях 2 и 3 – среди участников, проживающих вблизи цементного завода и в районе с высоким трафиком, – 54,1% (n=40) и 52,9% (n=37), соответственно, в то время как в контрольной группе участников, проживающих в благополучном по характеристикам атмосферного воздуха районе, доля мужчин была несколько ниже и составила только 47,1% (n=32) (Таблица 2.2.2). Доли женщин в группах 1, 2 и 3 были равны 52,9% (n=36), 45,9% (n=34) и 47,1% (n=33). Статистически значимых межгрупповых различий по половому составу групп исследования выявлено не было.

Таблица 2.2.2 – Пол обследуемых жителей г.Ош, с. Папан, с. Гулбаар,  $M \pm m$ ,

Пол	Группа 1 с.Папан (контроль) (n=68)		Группа 2 с.Гульбаар (ЦЗ) (n=74)		Группа 3 г.Ош (Тр) (n=70)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	32	47,1	40	54,1	37	52,9
Женщины	36	52,9	34	45,9	33	47,1

## **2.3. Методы исследования.**

### **2.3.1. Клиническое обследование пациентов.**

Все участники исследования проходили комплексное клиническое обследование, которое начиналось с подробного расспроса и сбора анамнеза жизни и медицинского анамнеза.

Во время сбора медицинского анамнеза собирались данные о вредных привычках, острых и хронических заболеваниях, а также уточнялся объем и характер постоянно применяемой терапии.

Особое внимание уделяли жалобам, связанным с респираторной системой, которые могут свидетельствовать о наличии персистирующего аллергического ринита и бронхиальной астмы: таким как заложенность носа, затрудненное дыхание, дискомфорт в области околоносовых пазух, одышка, приступы удушья, кашель, наличие мокроты и прочее.

Далее всем обследуемым проводилось полное физическое обследование дыхательной системы, причем особое внимание уделялось оценке носового дыхания и обследованию респираторной системы.

### **2.3.2. Лабораторные исследования.**

Все лабораторные исследования проводились на базе диагностической лаборатории медицинской клиники ОшГУ совместно с лабораторией зарубежных партнеров, согласно договору о сотрудничестве. Всем обследуемым, включенным в исследование, был выполнен сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) по методу Белова Г.В. и др. (2005) на базе лаборатории медицинской клиники ОшГУ, в котором определяли показатели активности перекисного окисления липидов (уровни суммарных липидов, гидроперекисей, диеновых конъюгат, а также оценивали окислительный индекс) методом спектрофотометрии. КВВ получали утром натощак,

химически чистую стеклянную колбу помещали в емкость со льдом, и обследуемых в течение 10 минут выдыхал в нее через загубник и соединительную трубку воздух, не форсируя дыхание, собирали 2-5 мл конденсата.

Всем участникам исследования также производили стандартный набор лабораторных исследований в объеме общего и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи с использованием автоматических гемоанализаторов и автоматического анализатора мочи в лаборатории медицинской клиники ОшГУ. В стандартный биохимический анализ крови входили следующие параметры:

- Уровень глюкозы;
- Общий холестерин;
- Общий белок;
- Общий билирубин;
- Активность печеночных трансаминаз - аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ);
- Сывороточный креатинин.

Кроме этого, всем участникам исследования определялась коагулограмма (уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время и тромбиновое время, время кровотечения по Duke) с использованием автоматического коагулометра Sysmex CA-620 (Япония). Проводился посев отделяемого из носоглотки, ротоглотки либо мокроты (при наличии) на питательные среды стандартными микробиологическими методами согласно локальной практике для определения наличия патогенов на базе микробиологической лаборатории Государственного санитарно-эпидемиологического надзора по г. Ош и Ошской области.

В дополнение к этому всем обследуемым проводились следующие исследования показателей иммунного статуса.

*1. Иммунофенотипирование T-лимфоцитов с определением основных субпопуляций* методом проточной цитофлуориметрии с использованием

диагностических наборов Beckman Coulter IQTest (США) на лазерном проточном цитометре Beckman Coulter Cytomicx FC 500 (США).

2. *Определение параметров гуморального иммунитета (Ig A, Ig M, Ig G, Ig E)* определяли стандартным методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере Mindray MR-96A (Китай).

3. *Оценка активации системы комплемента* – определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации 3,5% полиэтиленгликолем 6000 (-Sigmall, США) с последующим измерением оптической плотности с помощью спектрофотометрии.

4. *Определение уровней воспалительных биомаркеров* – интерферона-гамма, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-альфа – иммуноферментным методом (ИФА). Была использована тест-система ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Исследования проводились с помощью фильтра при длине волны 450нм. Полученные величины выражались в пг/мл.

5. *Оценка функциональной активности нейтрофилов* в спонтанном и стимулированном тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест), в котором оценивается способность нейтрофилов к кислородному взрыву путем анализа восстановления ими нитросинего тетразолия в нативном виде и после активации нейтрофилов *in vitro* с использованием эндотоксинов методом цитометрии на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomicx FC 500 (США).

6. *Оценка эффективности фагоцитоза* – определение фагоцитарного индекса (ФИ) и коэффициента киллинга (КК) в тесте фагоцитарной активности с использованием тестового штамма Staphylococcus №209 методом лазерной поточной цитометрии на лазерном проточном цитометре Beckman Coulter Cytomicx FC 500 (США).

Расчет показателей ФИ и КК производился с использованием следующих формул (а) и (b), соответственно:

$$a. \quad \text{ФИ} = \frac{\text{число нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз}}{\text{общее число нейтрофилов}} \times 100\%;$$

$$b. \quad \text{КК} = \frac{\text{число убитых бактерий}}{\text{число фагоцитированных бактерий}} \times 100\%.$$

7. *Определение С-реактивного белка и антистрептолизина-О* определяли стандартным иммуноферментным анализом.

### **2.3.3. Инструментальные исследования.**

Основными методами инструментального обследования были: оценка функции внешнего дыхания оценивали с помощью спирометра – «МАС2-Б», риноманометрия – с помощью аппарата риноманометра «Ринолан – ланамедика» на базе диагностического центра медицинской клиники ОшГУ.

**Оценка функции внешнего дыхания** проводилась неинвазивным методом спирометрии, при этом для стандартизации результатов всем пациентам спирометрия проводилась в утренние часы в условиях покоя в состоянии пациента натощак после отмены в день исследования любой бронхолитической терапии. В ходе исследования обследуемый сначала спокойно дышал в мундштук спирометра в течение 2-3 минут, в течение которых проводилась регистрация показателей спокойного дыхания. Затем испытуемый делал глубокий вдох и резкий выдох до конца (насколько это возможно) в мундштук спирометра, который производил измерения объемов и скоростей воздушного потока при форсированном выдохе в течение времени от начала выдоха.

В ходе спирометрии проводилась регистрация следующих показателей:

1. ЧДД – количество дыхательных движений в 1 минуту, дв./мин;
2. ДО – дыхательный объем, л;
3. МОД – минутный объем дыхания, л (рассчитывается как ЧДД, умноженный на ДО);

4. РОВд – резервный объем вдоха, л (объем воздуха, который человек может вдохнуть дополнительно к объему, вдыхаемому при спокойном дыхании);

5. РОвыд – резервный объем выдоха, л (объем воздуха, который человек может выдохнуть дополнительно к объему, выдыхаемому при спокойном дыхании);

6. ОФВ1 – объем форсированного выдоха, % (объем воздуха, выдохнутого при форсированном выдохе) за первую секунду выдоха при максимально возможной скорости выдоха, показатель бронхиальной проходимости);

7. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, л;

8. МВЛ – максимальная вентиляция легких (МОД при форсированном дыхании), л/мин.

Также в ходе оценки ФВД производили пробы Штанге и Генчи по классической методике. Пробу Штанге выполняли с произвольной задержкой дыхания на вдохе, пробу Генчи с произвольной задержкой дыхания после максимального выдоха.

**Риноманометрия** проводилась с целью объективной оценки носового дыхания. Во время исследования испытуемый после очистки носовой полости закрывал одну ноздрю специальным obturatorом, а через вторую совершал дыхательные движения в специальную маску, с применением которой производится регистрация воздушных потоков и внутриносового давления. После этого процедура повторялась для второй ноздри.

По результатам риноманометрии автоматизированным методом с помощью программного обеспечения для проведения данного метода на персональном компьютере рассчитывались параметры суммарного объемного потока (СОП) и суммарного сопротивления (СС).

#### **2.3.4. Оценка качества жизни.**

Оценка качества жизни испытуемых проводилась с применением стандартного опросника качества жизни SF-36.

Данный опросник SF-36 содержит вопросы, касающихся физического и психологического самочувствия человека, ответы на которые суммируются по восьми шкалам опросника, которые, в свою очередь, позволяют по отдельности охарактеризовать физическую активность, ограничение жизнедеятельности за счет физических факторов и за счет эмоциональных факторов, выраженность боли, общее состояние на момент тестирования, субъективную оценку пациентами собственного физического состояния, удовлетворенность собственной социальной активностью и психологическое благополучие.

По результатам заполнения опросника и суммирования баллов по шкалам определялись следующие оценки:

- физическое функционирование (ФФ);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФ);
- интенсивность по шкале боли (ШБ);
- общее состояние здоровья (ОЗ);
- жизненная сила (ЖС);
- социальное функционирование (СФ);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭФ);
- психическое здоровье (ПЗ).

При интерпретации результатов анализа качества жизни по данным опросника SF-36 использовались популяционные референсные значения, полученные в ходе валидации опросника на русскоязычной популяции по данным многоцентрового исследования «МИРАЖ» [В. Н. Амирджанова, 2008].

#### **2.4. Методы лечения обследуемых пациентов.**

Данное исследование носило наблюдательный характер, в связи с чем пациенты не получали никакой экспериментальной терапии. Все, у кого выявились отклонения, направлены семейным врачам по месту жительства.

## 2.5. Экспериментальная работа.

В экспериментальной части работы использовали 30 беспородных белых крыс-самцов, которые были разделены на 3 группы средней массой 150-250 гр, предварительно прошедшие 2-недельный карантин. Данное количество животных было минимальным с точки зрения биоэтических принципов (где рекомендовано по 8-10 грызунов в каждой группе). Строго соблюден принцип сокращения по отношению гуманного обращения с животными и биоэтики, и в то же время достаточным с точки зрения минимального объема выборки для статистического анализа.

Животные были разделены на 3 группы:

1-группа (n=10) - контрольные животные - здоровые животные (контрольная группа) содержались в обычных контейнерах в благополучном по показателям атмосферного воздуха в селе Папан.

2-группа (n=10) животные подвергались воздействию пыли. Пыль собиралась с помощью пылесборников, которые учитывая направление ветра, были установлены в с.Гулбаар, вблизи цементного завода. Аспираторы размещались на высоте 1,5-2 метра, соответствующей высоте дыхательных путей человека, для получения точных данных о воздействии на здоровье. Скорость аспирации была 20 л/мин. Осевшие частицы собирались ежедневно в герметичных контейнерах для лабораторного анализа Кадамжайского ЦГСЭН . Массу частиц определяли гравиметрическим методом, размеры ситовым анализом, а состав и концентрацию пыли — рентгенофлуоресцентным методом с использованием XRF-методики и аппарата XL3t-960, состав которого описан в разделе 3.1.2 главы 3. Животных помещали в затравочно-пылевую камеру и подвергали воздействию собранной пыли по 4 часа в день 5 дней в неделю на протяжении 4 недель. Затравку произвели на обновленной камере Ф. В. Бабчинского и З. Лабунковой, объем которой составляет 127,85 дм<sup>3</sup>. Пылевую массу подавали концентрацией 50 мг/м<sup>3</sup> с размером частиц до 5 микрон, которые способны проникать в глубокие ветви бронхиального дерева. Запыление осуществлялось в прерывистом режиме, который включал

чередование шести 20-минутных периодов подачи воздушно-пылевой смеси и шести 20-минутных перерывов с подачей чистого воздуха. Концентрации пыли в воздухе затравочной камеры измерялось гравиметрическим методом. Пылевая масса заполняется в стеклянный распылитель на  $\frac{3}{4}$  объема. Воздух подается в распылитель со скоростью 0,8–25 л/мин, а отвод воздуха из камеры осуществляется со скоростью 50 л/мин. Для измерения скорости подачи и отводимого воздуха применяется стеклянный ротаметр. Каждые 30 минут осуществляется отбор проб воздуха для контроля концентрации вещества на фильтрах АФА-ВП-10 с использованием аспирационного устройства АЭРА.

3-группа (n=10) животные подвергались воздействию выхлопного газа в ингаляционной камере «НОЕ». Функции:

1. Двухкамерная конструкция экспозиционной башни.
2. Каждый слой снимается для легкой очистки.
3. Нержавеющая сталь
4. Мониторинг и контроль аэрозолей
5. Показатели мониторинга: температура, влажность, концентрация кислорода, концентрация углекислого газа, давление, концентрация препарата, гранулометрический состав аэрозоля (опционально) и т.д.
6. Автоматическое управление
7. Очистка выхлопных газов

Опыты проводились с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации от 2013 г. Животные, в свободное время от затравки, содержались в стандартных условиях вивария на протяжении 30 дней.

Для получения ВГД использовали двигатель Д-21 топливо марки АИ-92, используемое для автотранспорта. ВГД вводились через штуцеры в смеситель, где они смешивались с приточным атмосферным воздухом при вихреобразном движении в смесителе и дополнительно внутри камеры вентилятором С 4-70. Для предотвращения утечки вредных газов из камеры создавали в ней отрицательное давление 1-2 мм вод.ст. Химический контроль за состояние газовой смеси осуществлялся по ведущему компоненту - оксиду

углерода - автоматическим анализатором ГМК-3 непрерывного действия, на самописце ИП-23. Концентрация основных компонентов ВГД была следующей (иг/и3): оксид углерода – 21; диоксид азота - 1,54; диоксид серы - 0,073, что соответствовало 7 ПДК атмосферного воздуха по оксиду углерода. Определение диоксида серы и диоксида азота осуществлялось еженедельным отбором проб на твердопленочные сорбенты с последующим химическим анализом.

Температура воздуха в камерах поддерживалась на уровне 20-22°C. относительная влажность колебалась в пределах 50-60. Контрольных животных содержали воздействия ВГД и пыли, с подачей чистого воздуха.

После окончания эксперимента, животные умерщвлялись гексоналовым наркозом. Забиты с соблюдением всех биоэтических норм, после остановки дыхания приступали к вскрытию. Для гистологических исследований кусочки органов животных (bronхи, легкие), фиксировали в 10 %-ом нейтральном формалине с последующей заливкой материала в парафин. Срезы 54 толщиной 4-5 микрон окрашивали гематоксилин-эозином. Окрашенные микроскопические срезы, были исследованы с использованием цифрового микроскопа БИОМЕД-6. Получены микрофотографии.

## **2.6. Статистический анализ результатов.**

Статистический анализ данных, собранных в ходе исследования проводился с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Office 2017.

Для представления количественных данных, таких как возраст, лабораторные параметры, результаты оценки функции внешнего дыхания, качества жизни и т.д., рассчитывались показатели описательной статистики – среднее значение и стандартная ошибка среднего, медиана и квартили. Для представления категориальных переменных, таких, как распределение по полу, оценка частоты различных симптомов и т.д., определялись абсолютное число

наблюдений и доля пациентов в процентах от общего числа участников в группе для каждой категории признака.

Для сравнительного анализа подгрупп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для количественных параметров и критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера для категориальных переменных. Клинические, лабораторные и инструментальные факторы, показавшие статистически значимую ассоциацию с загрязнением воздуха, были включены в многомерный логистический регрессионный анализ для оценки их взаимного влияния и независимой прогностической значимости в развитии персистирующего аллергического ринита или бронхиальной астмы. Пороговое значение статистической значимости составило 0,05.

## ГЛАВА 3.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Гигиеническая оценка атмосферного воздуха.

Проведено исследование характеристик атмосферного воздуха в трех местностях Кыргызской Республики:

- в районе с. Папан Карасуйского района Ошской области КР;
- в районе с. Гулбаар Араванского района Ошской области КР;
- в районе города Ош Ошской области КР .

Как видно из таблицы 3.1.1 в атмосферном воздухе с. Папан концентрации различных веществ не превышала уровни предельно допустимых концентраций, указанные в нормативной документации. Результаты измерений показателей атмосферного воздуха в с. Гулбаар Араванского района показали, что концентрации всех загрязнителей существенно превышали ПДК. Так, уровень пыли и твердых выбросов составило 5,5 мг/м<sup>3</sup>, концентрация диоксида серы – 7,0 мг/м<sup>3</sup>, окиси углерода – 7,5 мг/м<sup>3</sup>, окиси азота 0,63 мг/м<sup>3</sup>. Результаты оценки состава атмосферного воздуха в г. Ош приведены в таблице 3.1.3. Как видно, уровни всех загрязнителей существенно превышали ПДК: уровень пыли и твердых выбросов составил 4,5 мг/м<sup>3</sup>, концентрация диоксида серы – 9,5 мг/м<sup>3</sup>, окиси азота – 0,7 мг/м<sup>3</sup>, окиси углерода - 8,8 мг/м<sup>3</sup>, диоксид серы 9,5 мг/м<sup>3</sup>, двуокись азота 0,097 мг/м<sup>3</sup>.

Таблица 3.1.1 – Результаты измерений показателей атмосферного воздуха г. Ош, с. Гулбаар, с. Папан Кыргызской Республики (мг/м<sup>3</sup>)

Наименование ингредиента, вещества	Группа 1 с. Папан	Группа 2 с.Гулбар	Группа 3 г.Ош	ПДК, мг/м <sup>3</sup>
Концентрация пыли и твердые выбросы	0,3	5,5*	4,5 *	0,5
Диоксид серы	-	7,0 *	9,5*	5,0
Окись азота	-	0,63 *	0,7*	0,4
Окись углерода	0,03	7,5 *	8,8*	5,0
Двуокись азота	-	-	0,097*	0,085

Примечание: \* - обнаруженные концентрации превышают ПДК

Таблица 3.1.2 – Химический состав выбросной пыли цементного завода “Синжи-Пирим” расположенный в селе Гулбаар.

<i>№п/п</i>	<i>№ проб</i>	<i>Mn</i>	<i>Ni</i>	<i>Co</i>	<i>Ti</i>	<i>V</i>	<i>Cr</i>	<i>Mo</i>	<i>W</i>
1	1	12.10 <sup>-2</sup>	7.10 <sup>-3</sup>	1,210 <sup>-3</sup>	3.10 <sup>-1</sup>	0.9.10 <sup>-3</sup>	15.10 <sup>-3</sup>	0.9.10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>

<i>Cu</i> *	<i>Pb</i> *	<i>Bi</i>	<i>Zn</i>	<i>Cd</i> *	<i>Sn</i>	<i>Ge</i>
40.10 <sup>-3</sup>	70.10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup>	>100.10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-2</sup>	9,10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>

<i>Ga</i>	<i>P</i>	<i>Be</i>	<i>Sr</i> *	<i>Ba</i>	<i>Li</i>	<i>Ta</i>
0.5.10	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup>	3,10 <sup>-2</sup>	12.10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-1</sup>

<i>SiO<sub>2</sub></i>	<i>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></i>	<i>MgO</i>	<i>Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub></i>	<i>CaO</i>	<i>Na<sub>2</sub>O</i>	<i>K<sub>2</sub>O</i>
> 59%	7%	3%	8,4%	15%	1.2%	0.15%

Примечание: \* тяжелые токсические элементы.

### 3.2. Характеристика жалоб и анамнеза у обследуемых жителей.

Анализ жалоб обследуемых лиц показал, что наиболее частыми из них были одышка, заложенность носа и кашель. Так, в группах 2 и 3 о периодическом появлении одышки сообщили соответственно 23 (31,1%) и 15 (21,4%) человек. Показателя в обеих группах обследуемых достоверно превышали ( $p < 0,05$ ) соответствующие уровень в контрольной группе, где об одышке сообщили только 5 обследуемых (7,4%) (таблица 3.4).

7 человек (9,5%) из второй группы и 4 обследуемых из группы 3 (5,7%) сообщили о приступах удушья и периодическом возникновении затруднения дыхания, в то время как в первой группе подобных жалоб отмечено не было.

Жалобы на кашель были отмечены у 7 обследуемых (10,3%) из контрольной группы, при этом в группах обследуемых, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой интенсивностью траффика, значения этих показателей составили соответственно 26 (35,1%) и 15 (21,4%) случаев и достоверно превышали ( $p < 0,05$ ) таковое в контроле.

В результате обследования выяснилось, что проблемы с заложенностью носа наблюдаются у значительной части пациентов. В группе 2 почти половина обследуемых (46,5%, или 33 человека) отметили эту жалобу, тогда как в группе 3 этот показатель составил 35,7% (25 человек). Эти значения значительно превышают показатели группы 1, где заложенность носа наблюдалась только у 16,2% (11 случаев), с разницей, которая была статистически значимой ( $p < 0,01$ ).

Что касается ощущения тяжести в области околоносовых пазух, то в группе 1 эту жалобу отметили всего 4 человека (5,9%). В группе 2 этот показатель значительно возрос и составил 20,3% (15 случаев) с достоверным статистическим различием ( $p < 0,05$ ). В группе 3 количество жалоб на тяжесть составило 14,3% (12 обследуемых), однако разницы с группами 1 и 2 не выявлено. Таким образом, у пациентов второй и третьей групп наблюдаются более выраженные симптомы заложенности носа и тяжести в области околоносовых пазух по сравнению с первой группой.

Таблица 3.2.1 – Частота жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у жителей г.Ош, с.Папан, с.Гулбаар КР.

Жалобы	Группа 1 Контроль – с.Папан (n=68)		Группа 2 ЦЗ – с.Гулбаар (n=74)		Группа 3 Тр – г.Ош (n=70)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Одышка	5	7,4	23	31,1*	15	21,4*
Затруднение дыхания, удушье	-	-	7	9,5	4	5,7
Кашель	7	10,3	26	35,1*	15	21,4*
Заложенность носа	11	16,2	33	46,5*	25	35,7*
Ощущения тяжести в области околоносовых пазух	4	5,9	15	20,3*	12	14,3

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.1 (кр. $\chi^2$ )

Таблица 3.2.2 – Частота выявления заболеваний органов дыхания у жителей г.Ош, с.Папан, с.Гулбаар КР.

Заболевания	Группа 1 контроль с.Папан (n=68)		Группа 2 ЦЗ с.Гулбаар (n=74)		Группа 3 Тр г.Ош (n=70)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аллергический ринит	9	13,2	28	39,4*	32	45,7*
Хронический бронхит	5	7,4	22	29,7*	25	35,7*
Бронхиальная астма	-	-	13	17,6	18	25,7
ХОБЛ	-	-	6	8,1	5	7,1
Хронический синусит	5	7,4	16	21,6*	14	20,0*

Примечание: \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию  $\chi^2$

Оценка частоты выявления заболеваний органов дыхания в выборках обследуемых показала, что чаще всего у них был диагностирован аллергический ринит: у 9 человек (13,2%) из группы контроля, при этом у обследуемых из групп 2 и 3 этот показатель был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), составив соответственно 39,4% (28 случаев) и 45,7% (32 случая) (таблица 3.2.2).

На втором месте по частоте в структуре этих заболеваний был хронический бронхит, признаки которого были отмечены у 22 обследуемых (29,7%) первой группы и у 25 человек (35,7%) второй группы (таблица 3.2.2). Величины этих параметров были статистически больше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле - 5 случаев (7,4%).

Бронхиальная астма была выявлена у 13 обследуемых (17,6%) группы 2 и 18 человек (25,7%) группы 3, тогда как в первой группе ни у кого из обследуемых это заболевание не диагностировано (таблица 3.2.2).

Аналогично ХОБЛ также не наблюдалась ни у кого из обследуемых контрольной группы, в то время как в группах лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, эта патология была диагностирована в 6 (8,1%) и 5 (7,1%) случаях (таблица 3.2.2).

Хронический синусит был отмечен у 16 человек (21,6%) из второй группы и у 14 обследуемых (20,0%) из третьей группы, оба эти значения были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) его уровня в контроле, где было 5 подобных случаев (7,4%) (таблица 3.2.2).

В целом в контрольной группе приходилось 0,3 установленных диагноза на одного обследуемого, во второй группе - 1,14 диагноза, в группе 3 значение этого показателя было максимальным и составило 1,34.

Сравнение частоты рецидивов и обострений заболеваний органов дыхания, а также частота поступления обследуемых на стационарное лечение по поводу этих болезней в течение 3 лет, показало следующее. В контрольной группе было зафиксировано 14 обострений заболеваний органов дыхания, в то время как в группах 2 и 3 значение этого показателя составило соответственно

63 (85,1%) и 57 (81,3%) случаев, что более чем в 4 раза ( $p<0,001$ ) превышало соответствующее значение в контроле 20,6% (рисунок 3.2.3)

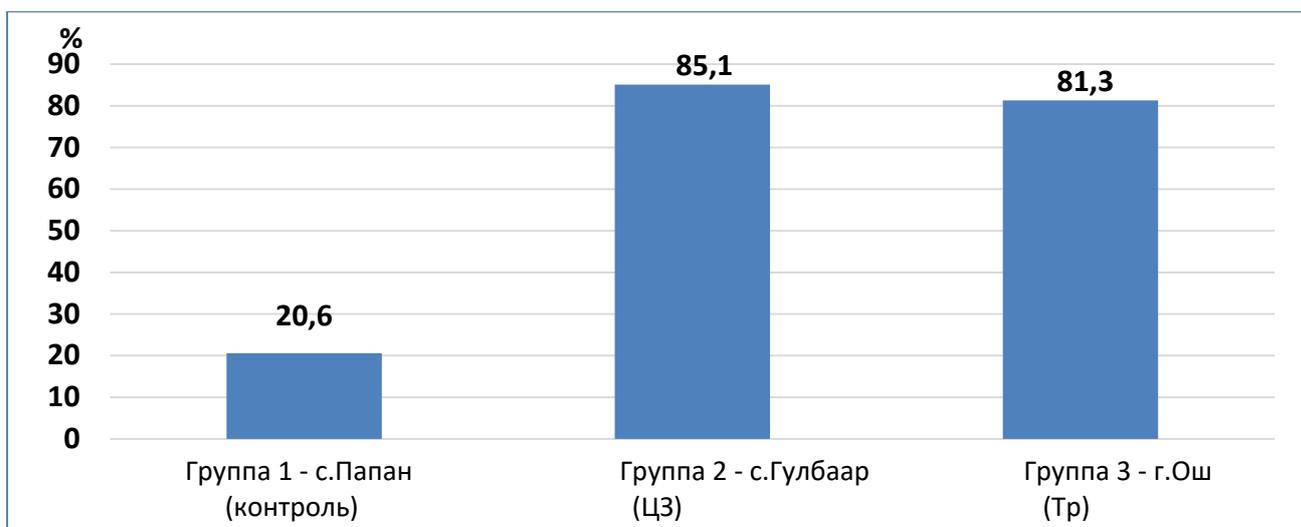


Рисунок 3.2.3– Частота обострений заболеваний органов дыхания у жителей г.Ош, с.Папан, с.Гулбаар КР.

Количество рецидивов в группах 2 и 3 составило 48 (64,9%) и 39 (55,7%) соответственно, тогда как в группе контроля было отмечено лишь 4 случая (5,9%) рецидивов заболеваний органов дыхания, то есть значение показателя было в 10-12 раз ниже ( $p<0,001$ ) по сравнению с соответствующим уровнем у лиц, проживающих в условиях отсутствия загрязнений атмосферного воздуха (рисунок 3.2.4).

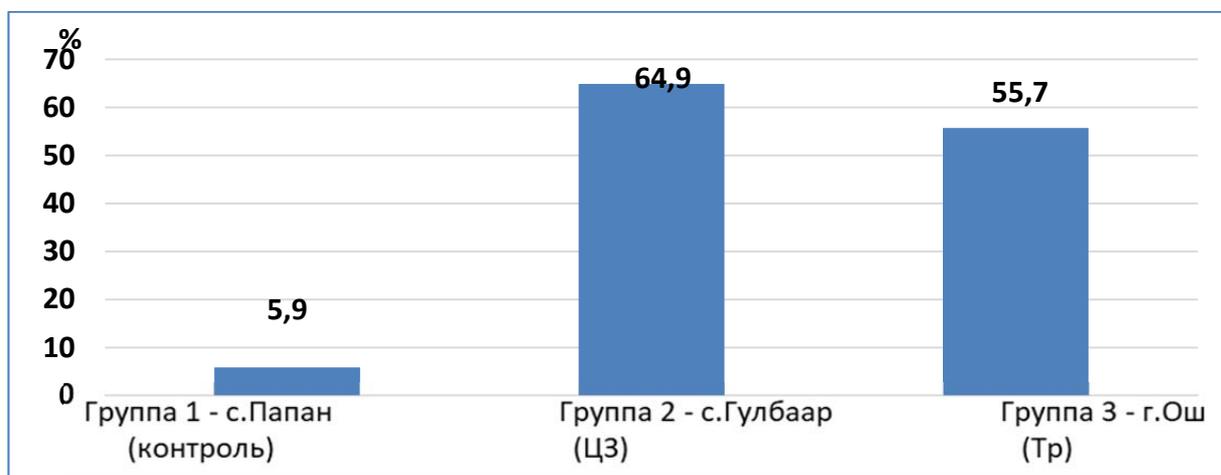


Рисунок 3.2.4 – Частота рецидивов заболеваний органов дыхания у жителей г.Ош, с.Папан, с.Гулбаар КР.

В контрольной группе частота госпитализаций по поводу патологии органов дыхания составила лишь 11,8% (8 случаев) в течение трехлетнего периода наблюдения, тогда как в группе 2 было 36 (48,6%) подобных случаев, а в третьей группе - 33 (47,1%) госпитализации (рисунок 3.2.5). Значения показателей обследуемых в группах 2 и 3 были достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем в группе 1.

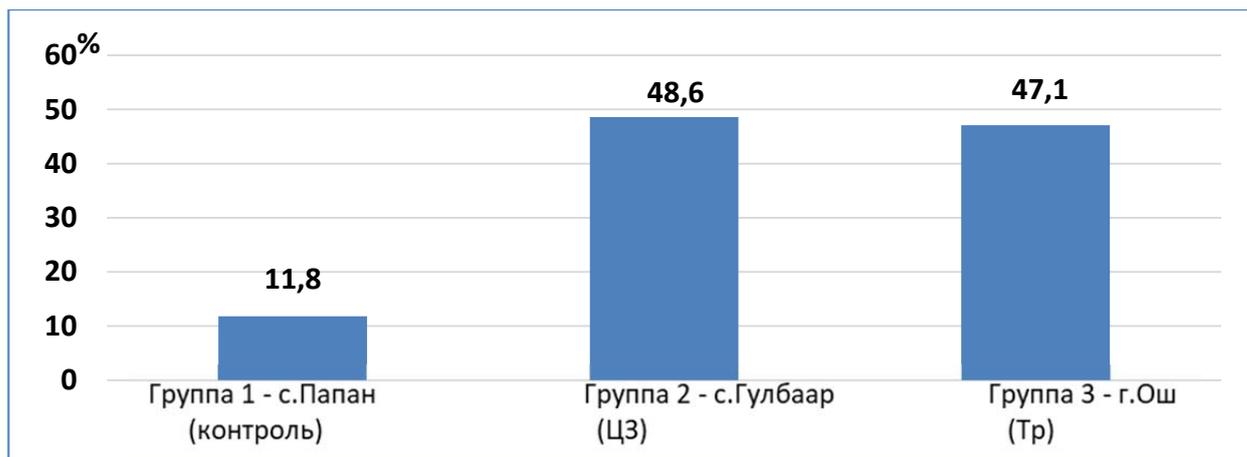


Рисунок 3.2.5 – Частота госпитализаций по поводу заболеваний органов дыхания у жителей г.Ош, с.Папан, с.Гулбаар КР.

### 3.3. Результаты оценки функции внешнего дыхания.

Результаты оценки пробы Штанге и Генчи представлены в таблице 3.3.1. Как видно, величина показателя пробы Штанге составила  $38,5 \pm 4,5$  с в контрольной группе, тогда как в группах 2 и 3 значение этого показателя было статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), соответственно  $28,2 \pm 3,8$  и  $31,6 \pm 2,0$  с по сравнению с контрольной группой. При этом значение в группе 3 было статистически значимо выше, чем в группе 2. Сравнение показателей пробы Генчи свидетельствовало об аналогичном соотношении длительности задержки дыхания после выдоха: у обследуемых групп 2 и 3 значение данного показателя было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) такового в группе 1. При этом в группе 3 уровень показателя был выше, чем в группе 2, хотя выявленные различия не достигали статистической

значимости. В условиях загрязненного воздуха показатели проб Штанге и Генчи могут изменяться из-за нарушения газообмена и снижения общей резервной емкости легких.

Таблица 3.3.1 – Результаты пробы Штанге и Генчи у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР, ( $M \pm m$ ).

Пробы	Группа 1 с.Папан (n=68)	Группа 2 с.Гулбаар (n=74)	Группа 3 Г.Ош (n=70)
Проба Штанге (сек)	38,5±4,5	28,2±3,8*	31,6±2,0*#
Проба Генчи (сек)	34,0±2,1	23,6±4,1*	25,7±3,9*

Примечание:\* -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.1 (кр.Манна-Уитни); # -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.2 (кр.Манна-Уитни)

Сравнение показателей ФВД у обследуемых показало, что частота дыхания в группах лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью трафика, была значимо выше, чем в контрольной группе ( $10,42 \pm 0,91$ ), составив во второй группе  $14,21 \pm 1,22$  ( $p < 0,001$ ) и  $12,40 \pm 2,31$  ( $p = 0,003$ ) в третьей группе обследуемых (таблица 3.3.2), что можно говорить о компенсаторной реакции на загрязненный воздух;

Уровень показателя МОД составил в группах 2 и 3 был несколько выше, чем в контрольной группе, хотя отмеченные различия не достигали статистической значимости, что может указывать на усиленную вентиляцию легких в ответ на загрязнение воздуха.

Уровень ЖЕЛ в группе 2 составил  $3,95 \pm 0,31$  л, у обследуемых третьей группы был несколько выше -  $4,39 \pm 0,27$  л. Оба значения данного параметра были достоверно ниже соответствующей величины у лиц контрольной группы -  $5,06 \pm 0,28$  ( $p < 0,01$ ;  $p = 0,032$ ) (таблица 3.3.2).

Оценка ОФВ1 свидетельствовала о наличии выраженных отличий значения данного параметра у обследуемых групп 2 и 3 по сравнению с уровнем в

контрольной группе, где он составил  $4,22 \pm 0,14$  л. Так, у лиц из первой группы величина данного показателя составила  $3,19 \pm 0,16$  л ( $p < 0,001$ ), у обследуемых лиц, проживающих в местности с высокой плотностью траффика –  $3,76 \pm 0,22$  л. Последнее значение было статистически значимо ниже, чем в контроле, но при этом превышало уровень в группе 2 ( $p < 0,05$ ).

Оценка ОФВ1 свидетельствовала о наличии выраженных отличий значения данного параметра у обследуемых групп 2 и 3 по сравнению с показателем контрольной группы, где он составил  $4,22 \pm 0,14$  л. Так, у лиц из первой группы значение этого показателя составило  $3,19 \pm 0,16$  л ( $p < 0,001$ ), у обследуемых лиц, проживающих в местности с высокой плотностью траффика –  $3,76 \pm 0,22$  л. Последнее значение было достоверно ниже, чем в контроле, но при этом превышало уровень в группе 2 ( $p < 0,05$ ).

Показатель дыхательного объема также был ниже у обследуемых групп 2 и 3, чем в контрольной группе, его величина составила  $0,69 \pm 0,03$  и  $0,72 \pm 0,06$  л соответственно, но в обоих случаях достоверных отличий от контрольного значения ( $0,84 \pm 0,10$  л) выявлено не было (таблица 3.3.2).

Сравнение величин РО вдоха показало, что у лиц из второй группы величина этого показателя составила  $1,32 \pm 0,17$  л, у лиц из группы 3 –  $1,36 \pm 0,16$  л, что в обоих случаях было достоверно ( $p = 0,022$ ;  $p = 0,008$ ) ниже, чем у обследуемых первой группы ( $1,81 \pm 0,18$  л).

Оценка РО выдоха не выявила значимых межгрупповых отличий у обследуемых, хотя было отмечено, что у лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, значения этого параметра были выше, чем в контроле.

Уровень показателя ИТ составил в контрольной группе составил  $76,3 \pm 3,6$  %, во второй и третьей группах его величина были достоверно меньше ( $p < 0,05$ ): соответственно  $59,3 \pm 3,8$  и  $65,2 \pm 4,3$  %, где можно судить о возможных обструктивных изменениях (таблица 3.3.2).

Таким образом, оценка функции внешнего дыхания у лиц, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха, показала, что значения

большинства параметров значимо отличались от таковых у обследуемых, проживающих в более благоприятных условиях - значимо выше был показатель ЧДД, несколько повышен уровень МОД, тогда как показатели ЖЕЛ, РО вдоха, ОФВ1 и ИТ были достоверно снижены.

Таблица 3.3.2 – Результаты исследования функции внешнего дыхания у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР ( $M \pm m$ ).

Показатели	Группа 1 с.Папан (контроль) (n=68)	Группа 2 с.Гулбаар (ЦЗ) (n=74)	Группа 3 г.Ош (Тр) (n=70)
ЧД, кол/мин	10,42±0,91	14,21±1,23*	12,40±2,31*#
МОД, л/мин	9,23±0,35	11,42±1,84	10,54±1,16
ЖЕЛ, л	5,06±0,28	3,95±0,31*	4,39±0,27*
ДО, л	0,81±0,10	0,69±0,03	0,72±0,06
РО вд, л	1,81±0,18	1,32±0,17*	1,36±0,16*
Ровыд, л	1,39±0,08	1,46±0,11	1,42±0,13
ОФВ1, л	4,22±0,14	3,19±0,16*	3,76±0,22*#
ИТ, %	76,3±3,6	59,3±3,9*	65,2±4,3*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.1 (кр.Манна-Уитни) # -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.2 (кр.Манна-Уитни)

Оценка данных риноманометрии свидетельствовала о наличии выраженных различий этих показателей в группах обследуемых. Так, значение показателя суммарного объемного потока (СОП) у обследуемых контрольной группы составило  $572 \pm 151$  усл. ед., тогда как у лиц из группы 2 его уровень был в 2 раза ниже -  $287 \pm 18$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ), а у обследуемых из третьей группы был достоверно выше, чем в группе 2 -  $321 \pm 36$  усл. ед., при этом значение данного показателя было достоверно ниже такового в контроле ( $p = 0,009$ ) (таблица 3.3.3).

Значение другого показателя риноманометрии - суммарного сопротивления (СС) - у лиц контрольной группы было на уровне  $0,37 \pm 0,08$  Па/см<sup>3</sup>/с, тогда как у

обследуемых, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, величина данного параметра составила соответственно –  $0,62 \pm 0,11$  и  $0,47 \pm 0,09$  Па/см<sup>3</sup>/с. Оба значения были достоверно выше такового в контроле ( $p < 0,05$ ), при этом значение показателя в группе 2 статистически превышало соответствующий уровень в группе 3 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.3.3 – Результаты риноманометрии у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР ( $M \pm m$ )

показатели	Группа 1 (контроль) с.Папан (n=68)	Группа 2 (ЦЗ) с.Гулбаар (n=74)	Группа 3 (Тр) г.Ош (n=70)
СОП, усл. ед.	$572 \pm 151$	$287 \pm 18^*$	$331 \pm 36^{* \#}$
СС, Па/см <sup>3</sup> /с	$0,37 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,11^*$	$0,47 \pm 0,09^{* \#}$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.1 (кр.Манна-Уитни)

# -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.2 (кр.Манна-Уитни)

#### 3.4. Характеристика микрофлоры полости носа и зева у обследуемых.

Изучение особенностей микрофлоры полости носа и зева показало, что наиболее часто выявляемым возбудителем у обследуемых из группах 2 и 3 были *St. Aureus* и *Str. Pyogenes* (рисунок 3.4.1). Частота обнаружения *St. Aureus* во второй группе составила 50,0% (37 случаев), в третьей группе - 60,0% (42 случая), тогда как в контрольной группе этот возбудитель был выявлен только у 3 обследуемых (8,8%), что было статистически значимо ниже ( $p < 0,001$  в обоих случаях) величин у обследуемых групп 2 и 3.

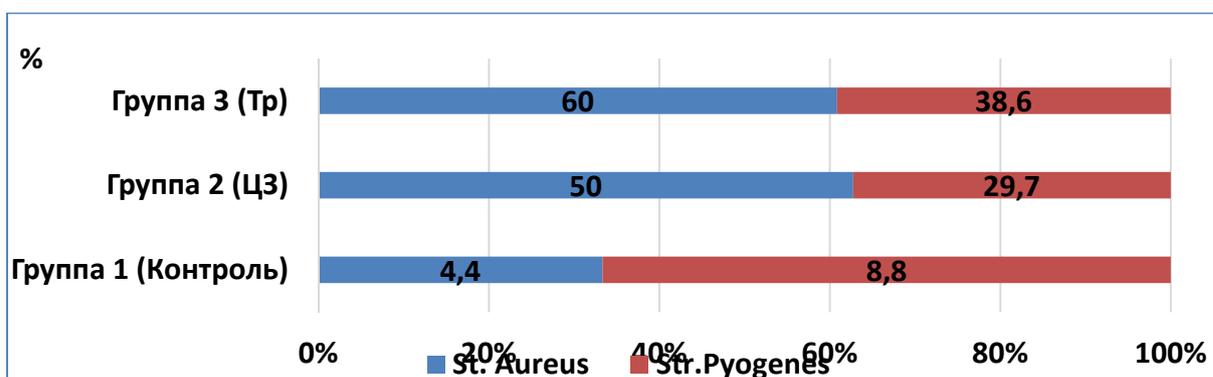


Рисунок 3.4.1 – Частота высеваемости *St. Aureus* и *Str. Pyogenes* у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

*Str. Pyogenes* был высеян у 22 человек (29,7%) из второй группы и у 27 обследуемых (38,6%) из третьей группы, что в обоих случаях было достоверно выше чем в контрольной группе ( $p=0,026$  и  $p=0,014$  соответственно), где этот возбудитель был выявлен только у 6 человек (8,8%).

В контрольной группе наиболее часто выявлялся *Enterococcus faec.* - у 9 обследуемых (13,2%), однако эта величина была меньше таковых в группах 1 и 2, где значение данного показателя составило соответственно 16 (21,6%) и 13 (18,6%) случаев ( $p>0,05$ ) (рисунок 3.4.2).

Возбудитель *Klebsiella pneum.* обнаружен у 11 человек (14,9%) из второй группы и у 10 (14,3%) из третьей, что достоверно выше ( $p=0,015$  и  $p=0,008$ ) по сравнению с группой 1, где зарегистрировано только 2 случая (2,9%).

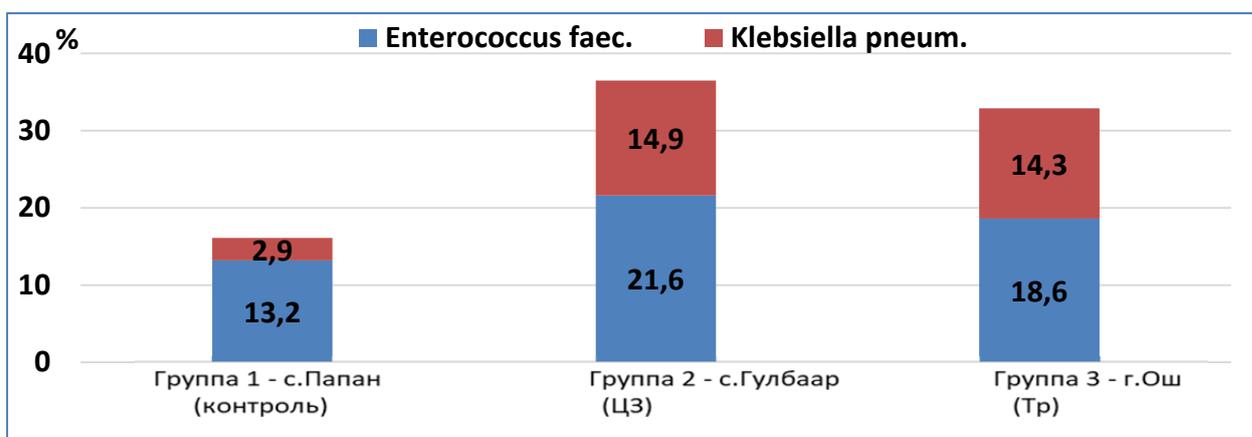


Рисунок 3.4.2 – Частота высеваемости *Enterococcus faec.* и *Klebsiella pneum.* при микробиологическом исследовании полости носа и зева у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Еще реже выявлялись *Candida albicans* - в 8 случаях (10,8 и 11,4%) в группах 2 и 3, но только в одном случае (1,5%) в группе 1 (рисунок 3.4.3). При этом отмечены статистически значимые различия уровней показателя в группах 2 и 3 относительно такового в контроле.

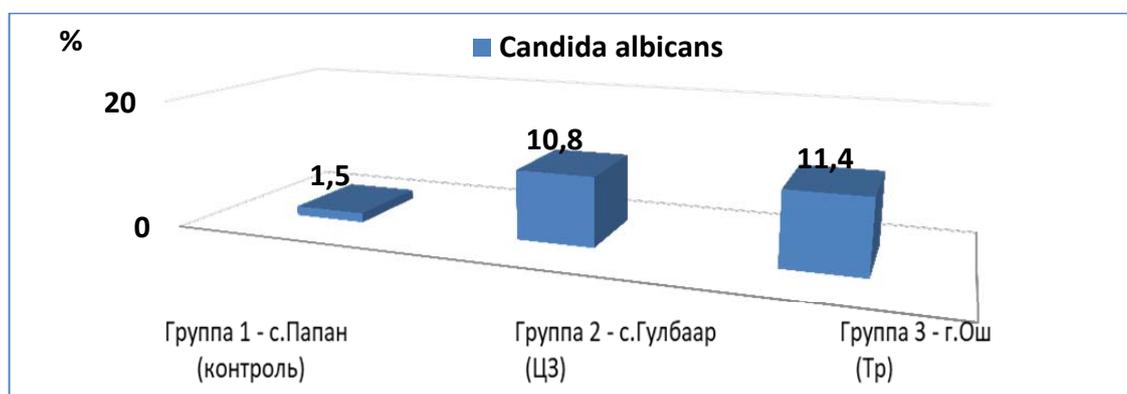


Рисунок 3.4.3 – Частота высеваемости *Candida albicans* при микробиологическом исследовании полости носа и зева у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Исследование показало, что монофлора выявлялась у 37 обследуемых (52,9%) третьей группы, статистически значимо чаще ( $p=0,035$ ), чем в контроле - 15 (22,1%) случая (рисунок 3.4.4). В группе 2 значение показателя составило 28 (37,8%) и достоверно не отличалось от уровней в группах 1 и 3. Во второй группе наиболее часто выявлялась микстфлора - у 46 обследуемых (62,2%), в третьей группе величина показателя была ниже - 47,1% (33 случая), но эти значения были достоверно выше, чем в группе 1 - 11,7% (8 случаев).

Таким образом, результаты показывают, что третья группа имеет значительное количество случаев монофлоры, в то время как во второй группе наблюдается преобладание микстфлоры. Это может указывать на различия в патогенезе инфекционных процессов между группами и необходимость индивидуализированного подхода к лечению и профилактике.

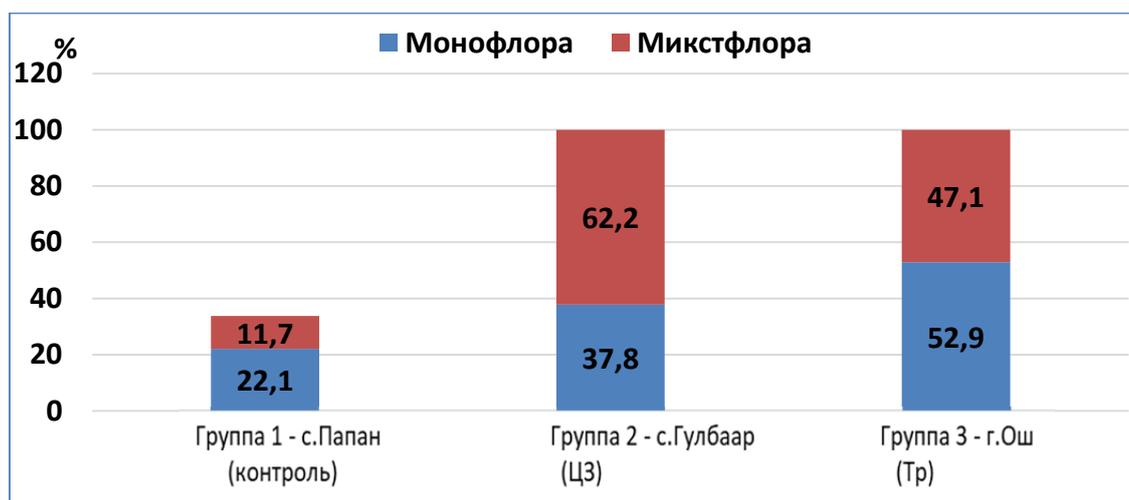


Рисунок 3.4.4 – Частота высеваемости моно- и микстфлоры при микробиологическом исследовании полости носа и зева у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Не выявлено никаких возбудителей у 45 обследуемых (66,2%) контрольной группы, в группах лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, таких случаев не установлено, у всех обследуемых выявлялись какие-либо возбудители респираторных заболеваний.

### 3.5. Показатели перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха.

Результаты оценки перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у обследуемых представлены в таблице 3.5.1. Уровень суммарных липидов в контроле составил  $0,105 \pm 0,004$ , тогда как в группах 2 и 3 значение данного параметра было ниже, соответственно  $0,091 \pm 0,007$  и  $0,089 \pm 0,012$ , хотя при этом достоверных межгрупповых отличий отмечено не было.

Уровень гидроперекисей у обследуемых, проживающих в условиях загрязненного воздуха, был значительно повышен и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышал соответствующие значения в группе контроля, что свидетельствовало об активации процессов СРО у этих лиц.

Аналогичным было и соотношение концентраций диеновых конъюгатов в конденсате выдыхаемого воздуха в группах обследуемых. Выявленные изменения перекисного окисления липидов в этом субстрате подтверждались и величинами окислительного индекса. Так, у обследуемых группы 1 значение этого показателя было на уровне  $0,480 \pm 0,021$ , тогда как в группах 2 и 3 были статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) -  $0,572 \pm 0,039$  и  $0,684 \pm 0,040$ , соответственно. При этом у лиц, проживающих в районах с интенсивным трафиком (группа 3), окислительный индекс был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) такового у обследуемых, проживающих в районе цементного завода (группа 2).

Таблица 3.5.1 – Показатели перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у жителей г. Ош, с. Папан и с. Гулбаар ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 контроль(с.Папан) (n=68)	Группа 2 с.Гулбаар (n=74)	Группа 3 г.Ош (n=70)
Суммарные липиды, мг/л	$0,105 \pm 0,004$	$0,091 \pm 0,007$	$0,089 \pm 0,012$
Гидроперекиси, мг/л	$0,052 \pm 0,010$	$0,074 \pm 0,005^*$	$0,076 \pm 0,003^*$
Диеновые конъюгаты, мг/л	$0,016 \pm 0,004$	$0,032 \pm 0,009^*$	$0,027 \pm 0,005^*$
Окислительный индекс	$0,480 \pm 0,021$	$0,572 \pm 0,039^*$	$0,684 \pm 0,040^* \#$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.1 (кр.Манна-Уитни); # -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.2 (кр.Манна-Уитни).

Уровень суммарных липидов в первой группе был выше, чем во второй и третьей группах с загрязнённой средой, но без статистически значимых различий. У людей, живущих в загрязнённых условиях второй и третьей групп, уровень гидроперекисей значительно повысился, свидетельствующий о

накоплении реактивных форм кислорода и активации свободно радикального окисления, что, в свою очередь, может вызывать нарушения в метаболизме липидов. Окислительный индекс в первой группе оказался ниже, чем во второй и третьей группах с загрязнением, при этом у третьей группы, проживающей рядом с интенсивным трафиком, он был наивысшим.

У обследуемых, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха, наряду со снижением уровня суммарных липидов в КВВ, что может отражать изменения слизистой оболочки дыхательных путей вследствие изменения метаболизма или в структуре клеток дыхательных путей. Увеличение уровней гидроперекисей, диеновых конъюгат и окислительного индекса, отражающие выраженность воспаления в дыхательных путях и состояние сурфактантной системы, что свидетельствует об активации окислительного стресса, при котором свободные радикалы повреждают клеточные мембраны, следовательно может усиливаться воспалительный ответ и повреждение тканей. Дальнейшее повышение данных показателей могут указывать на прогрессирование заболеваний.

### **3.6. Показатели общего и биохимического анализа крови у обследуемых лиц.**

Оценка показателей общего анализа крови у обследуемых, проживающих в разных районах Кыргызской Республики, показала что количество лейкоцитов в периферической крови обследуемых группы 1 составило -  $4,87 \pm 0,89 * 10^9 / \text{л}$ , в группе 2 -  $5,17 \pm 0,65 * 10^9 / \text{л}$ , в третьей группе -  $5,52 \pm 0,42 * 10^9 / \text{л}$ , при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (таблица 3.6.1).

Таблица 3.6.1 – Показатели общего анализа крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР. (M±m)

Показатели	Группа 1 контроль (n=68)	Группа 2 ЦЗ (n=74)	Группа 3 Тр (n=70)
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	4,87±0,89	5,17±0,65	5,52±0,42
Лимфоциты, %	22,7±2,8	37,6±5,2*	43,1±6,7*
Эозинофилы, %	2,3±0,6	5,1±0,7*	7,1±1,8*#
Нейтрофилы, %	77,0±13,5	70,1±5,2	72,0±7,6
СОЭ, мм/ч	5,8±2,2	10,6±2,9 *	8,1±1,7*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.1 (кр.Манна-Уитни); # -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.2 (кр.Манна-Уитни).

Сравнение относительного количества лимфоцитов показало, что значение данного показателя у лиц первой группы было на уровне 22,7±2,8%, тогда как в группах лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), составив соответственно 37,6±5,2 и 43,1±6,7 %.

Количество эозинофилов составило 2,3±0,6% у лиц первой группы, в группе 2 было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) - в 5,1±0,7%, в третьей группе - 7,1±1,8%, что было достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем в группах 1 и 2.

Относительное количество нейтрофилов в группах не различалось.

Значение СОЭ в контроле составило 5,8±2,2 мм/ч, в группах 2 и 3 величина этого показателя была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле, составив соответственно 10,6±2,9 и 8,1±1,7 мм/ч. Повышение уровней лейкоцитов, лимфоцитов и СОЭ при воздействии загрязненного воздуха говорит о том, что организм реагирует на вредные вещества, вызывая воспалительный ответ, что может способствовать ухудшению здоровья и развитию различных заболеваний, особенно хронических респираторных.

Анализ показателей свертывающей системы крови у обследуемых, проживающих в разных районах Кыргызстана, показал, что среднее значение уровня фибриногена в контрольной группе 1 составило 2,34±0,89 г/л, в группе 2 значение этого показателя было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) - 3,42±0,69

г/л (рисунок 3.6.2). В третьей группе концентрация фибриногена была на уровне  $3,76 \pm 1,06$  г/л, что достоверно превышало ( $p < 0,05$ ) такую в контроле.

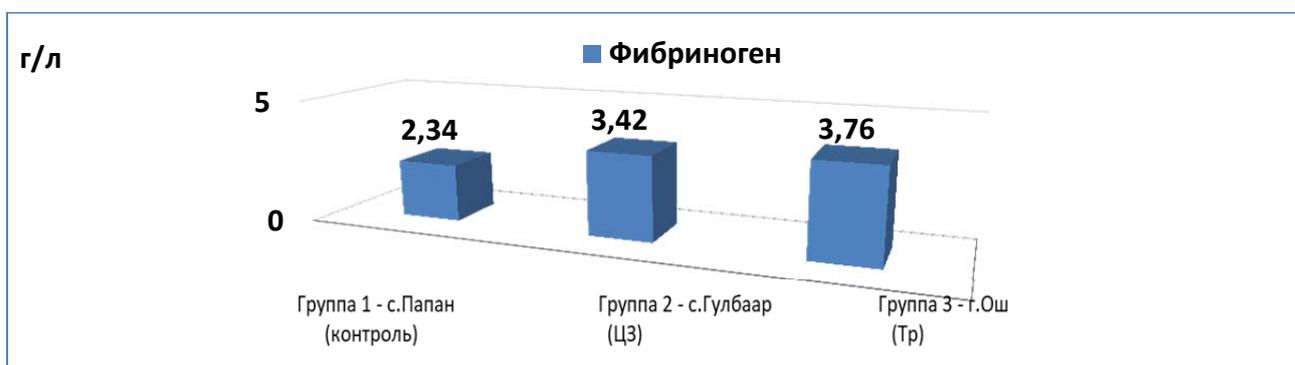


Рисунок 3.6.2 – Уровень фибриногена в плазме крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Величина параметра АЧТВ у лиц контрольной группы составила  $39,7 \pm 5,6$  с, во второй группе значение показателя было несколько ниже -  $35,0 \pm 3,9$ , в третьей группе -  $32,7 \pm 3,1$  с (рисунок 3.6.3). Протромбиновое время в первой, второй и третьей группах составило соответственно  $14,0 \pm 2,5$ ;  $12,4 \pm 1,9$  и  $13,1 \pm 3,0$  с ( $p > 0,05$ ). Данные изменения, возможно связано с воспалением или изменением функции тромбоцитов в ответ на загрязняющие вещества.

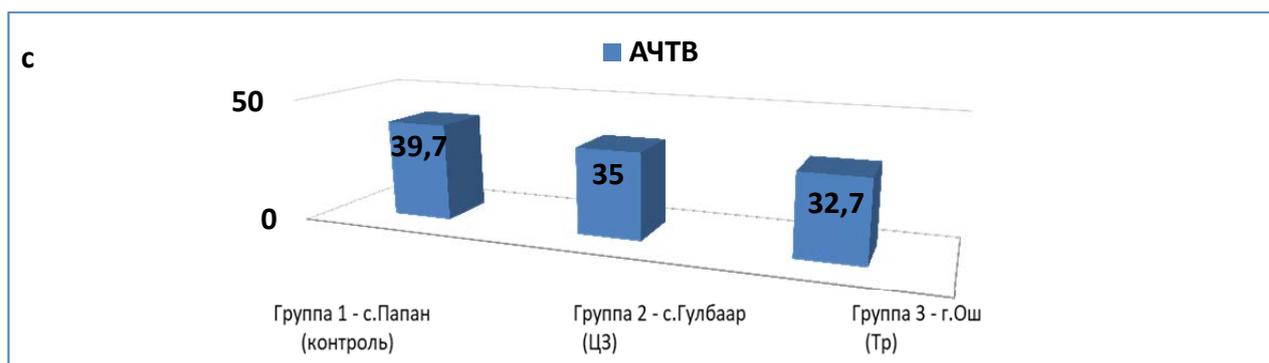


Рисунок 3.6.3 – Значение АЧТВ у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Оценка тромбинового времени свидетельствовала о том, что значение этого показателя было на уровне  $17,6 \pm 3,3$  с в группе контроля, в группах 2 и 3 -  $17,0 \pm 2,1$  и  $16,3 \pm 1,5$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 3.6.4).

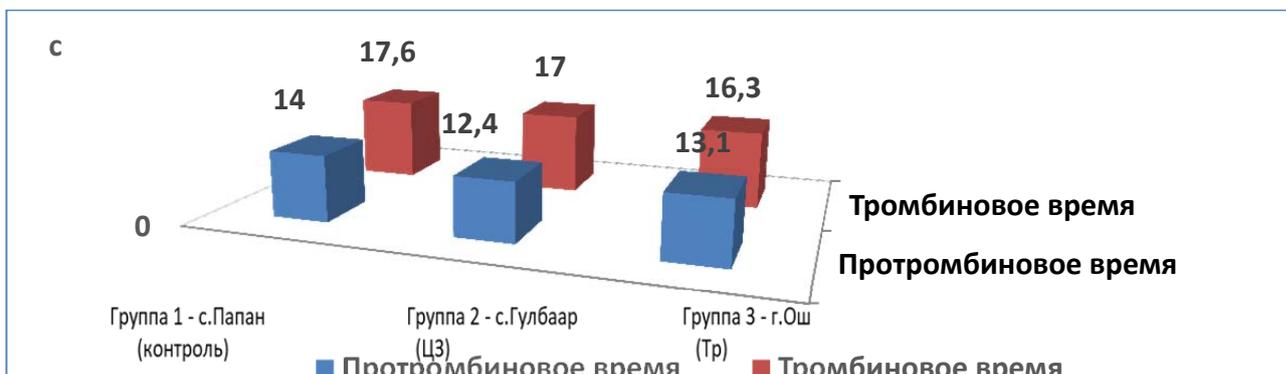


Рисунок 3.6.4 – Величины протромбинового и тромбинового времени у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Величина показателя время кровотечения по Duke в контрольной группе составила  $4,33 \pm 0,51$  мин, тогда как во второй и третьей группах величина данного параметра была статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.6.5).

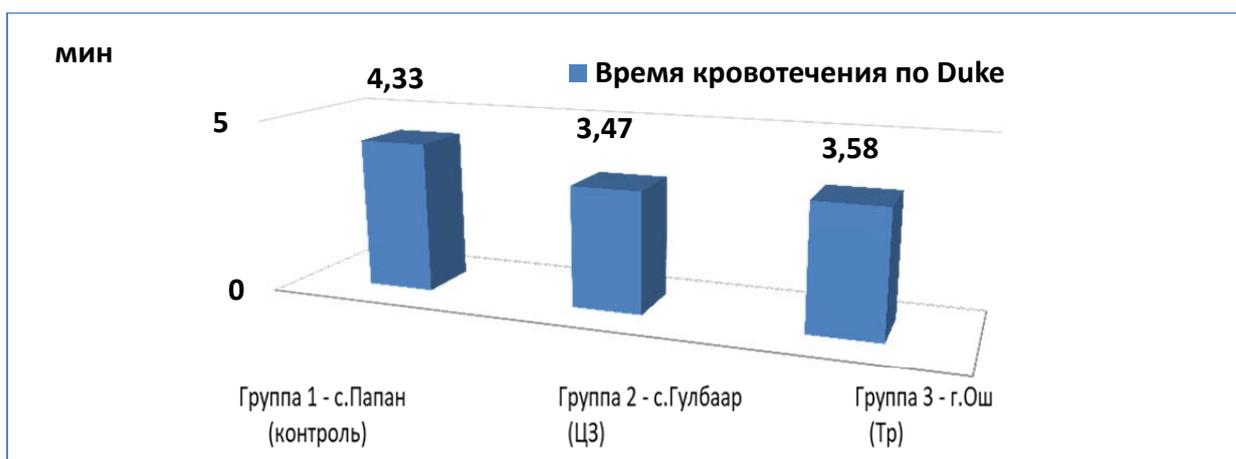


Рисунок 3.6.5 – Время кровотечения по Duke у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Анализ показателей биохимического анализа крови у обследуемых, проживающих в разных районах Кыргызской Республики, показал отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по всем показателям: уровням общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, активности АЛТ и АСТ.

### 3.7. Показатели иммунного статуса у обследуемых.

Изучение клеточного звена иммунного статуса обследуемых лиц показало, что относительное количество CD3+ лимфоцитов (общих) в группе контроля было на уровне  $64,0 \pm 4,1\%$ , тогда как в группах лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, значения данного показателя были статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) и составили соответственно  $74,5 \pm 3,2$  и  $76,8 \pm 3,0\%$  (рисунок 3.7.1). Так как CD3+лимфоциты играют ключевую роль в иммунном ответе, их повышение указывает на активацию иммунной системы. Это говорит о реакции организма на хроническое воздействие факторов окружающей среды, а не о патологическом состоянии. Таким образом, несмотря на активность иммунной системы, показатели остаются нормальными, что возможно подразумевает адаптивные механизмы организма к условиям среды.

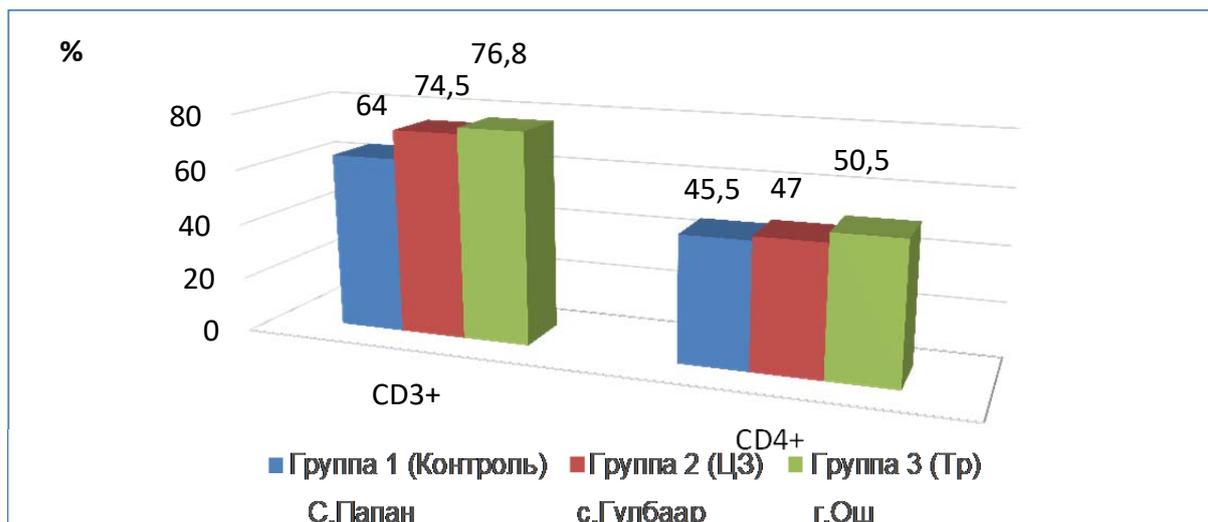


Рисунок 3.7.1 – Количество CD3+ CD4+ лимфоцитов в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Уровень CD4+ -лимфоцитов (хелперов) у обследуемых групп 2 и 3 составил соответственно  $47,0 \pm 2,9\%$  и  $50,5 \pm 2,8\%$  и был достоверно больше ( $p < 0,05$ ) величины в контроле -  $45,5 \pm 5,0\%$ . CD4+ -лимфоциты координируя иммунный ответ, их повышение может свидетельствовать о том, что организм пытается активно бороться с воспалением или повреждением, вызванными

загрязняющими веществами. Параллельно CD4+ -лимфоциты участвуя в развитии аллергических реакций, помогают активировать другие клетки иммунной системы и способствуя высвобождению медиаторов воспаления.

Оценка количества CD8+-лимфоцитов (цитотоксических) показала, что если контрольной группе значение данного параметра составило  $34,4 \pm 2,7\%$ , то в группах 2 и 3 его уровни были статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), соответственно  $22,5 \pm 1,5$  и  $24,0 \pm 4,0\%$  (рисунок 3.7.2). Таким образом, несмотря на то что значения могут оставаться в пределах диапазонов, снижение относительно контрольной группы может свидетельствовать о неблагоприятных изменениях в иммунной системе у жителей загрязнённых районов. CD8+ лимфоциты отвечающие за уничтожение инфицированных и опухолевых клеток, их снижение может указывать на ослабление цитотоксической активности иммунной системы, что делает организм более уязвимым к инфекциям и другим патологиям, что требует дополнительного внимания к состоянию здоровья населения, проживающего в загрязнённых районах.

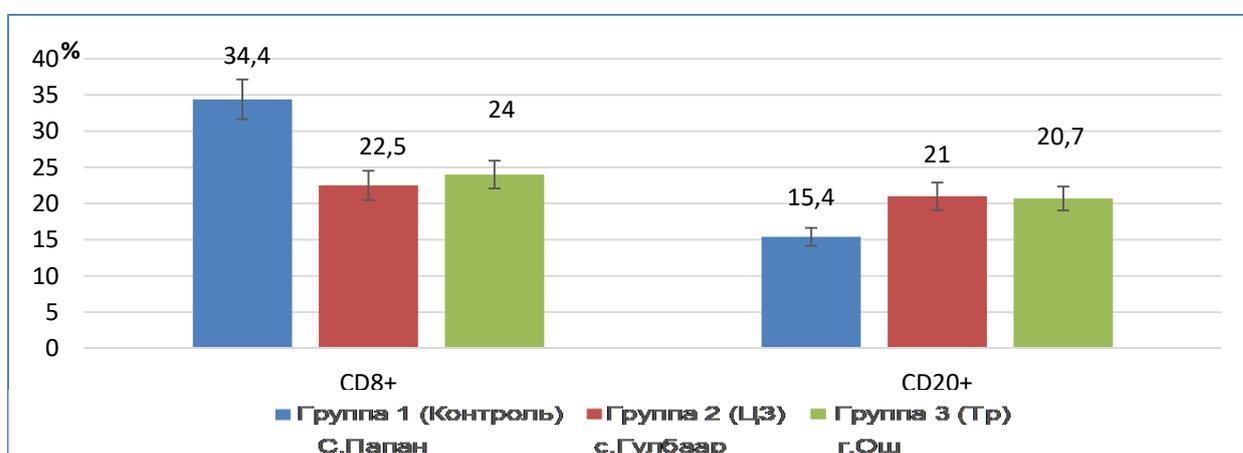


Рисунок 3.7.2 – Количество CD8+ CD20+ лимфоцитов в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Изучение содержания CD20+ -лимфоцитов в периферической крови обследуемых также показало, что его уровни в группах 2 и 3 были достоверно выше, чем в контроле. Это указывает на активацию гуморального иммунного ответа. Увеличение CD20+ лимфоцитов может свидетельствовать о том, что

организм активно реагирует на инфекционные агенты или антигены, возможно, связанные с загрязнением окружающей среды. Так как CD20+ -лимфоциты играют ключевую роль в процессе производства антител, которые могут указывать на защиту организма от потенциально вредных воздействий.

Величина индекса CD4/CD8, который показывает на активность иммунного ответа существенно различалась в группах обследуемых лиц. В первой группе его уровень составил  $1,32 \pm 0,22$  и свидетельствует о нормальной функционировании иммунной системы. Во второй группе он был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) -  $2,09 \pm 0,16$ , что может свидетельствовать о более активной иммунной реакции, с преобладанием Т-хелперов, что может быть связано с воздействием загрязнителей атмосферы. В группе 3 значение цитотоксического индекса было максимальным и составило  $2,81 \pm 0,14$ , что было достоверно больше ( $p < 0,05$ ) таковых в группах 1 и 2, может указывать на значительное преобладание Т-хелперов, возможно, в ответ на хроническое воспаление или другие стрессы, связанные с условиями окружающей среды или же, может быть защитной реакцией организма, но без перехода в патологические рамки. Даже если значения индекса находятся в пределах нормы, постоянная активация иммунной системы может привести к истощению ее ресурсов, что может повышать риск развития аутоиммунных заболеваний или аллергий. Анализ относительного показателя CD16+ - NK-клеток показал, что в первой группе его величина составила  $6,5 \pm 1,7\%$ , в то время как в группах лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, значения параметра были значимо выше ( $p < 0,05$ ) и составили соответственно  $14,0 \pm 2,9$  и  $12,8 \pm 1,6$  (рисунок 3.7.3). В условиях загрязненной атмосферы CD16+ могут активироваться в ответ на воспалительные процессы, вызванные токсичными веществами, что может способствовать развитию или ухудшению заболеваний дыхательной системы.

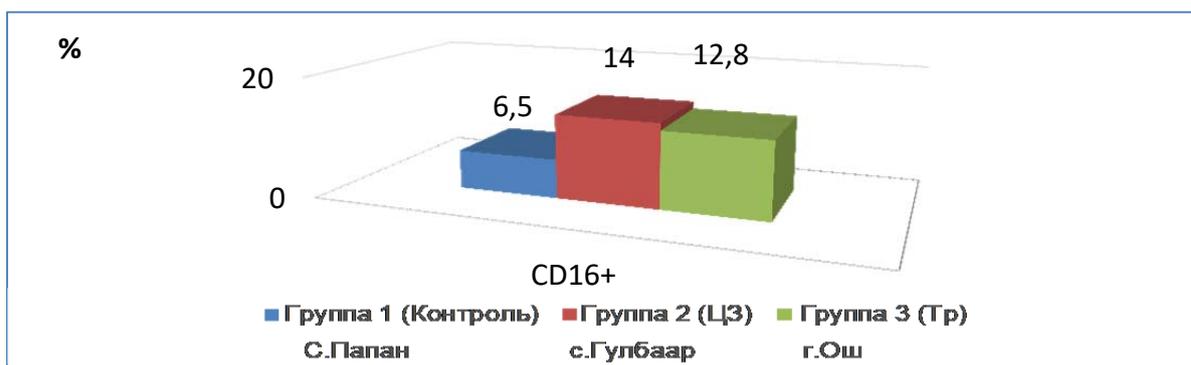


Рисунок 3.7.3 – Количество CD16+ лимфоцитов в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Оценка показателей гуморального иммунитета у обследуемых показала, что концентрация Ig A составила  $2,6 \pm 0,3$  г/л в контроле и  $2,9 \pm 0,4$  г/л во второй группе (таблица 3.7.4); тоже время у лиц третьей группы уровень этого иммуноглобулина достигал  $3,6 \pm 0,2$  г/л относительно показателей контрольной группы. У обследуемых третьей группы значение концентрации Ig A превышало, что может свидетельствовать о попытке организма усилить защиту в слизистых оболочках дыхательных путей.

Таблица 3.7.4 – Показатели гуморального иммунитета у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР. (M $\pm$ m)

Показатели	Группа 1 контроль (n=68)	Группа 2 ЦЗ (n=74)	Группа 3 Тр (n=70)
Ig A, г/л	$2,6 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,2^*$
Ig M, г/л	$1,5 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,1$
Ig G, г/л	$11,4 \pm 1,4$	$12,6 \pm 2,4$	$17,9 \pm 1,8^* \#$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.1 (кр.Манна-Уитни); # -  $p < 0,05$  по сравнению с гр.2 (кр.Манна-Уитни).

Уровни Ig M существенно не различались в обследованных, составляя от 1,5 до 1,8 г/л. Значение концентрации Ig G составило в группе 1 -

11,4±1,4 г/л, во второй группе было практически на том же уровне - 12,6 ±2,4 г/л, тогда как у обследуемых третьей группы было на уровне 17,9±1,8 г/л, при этом величина данного показателя была достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем в группах 1 и 2.

Анализ концентрации Ig E общего показал, что в контрольной группе значение данного показателя составило 22,3±2,8 МЕ/мл, в то же время у обследуемых второй группы составило 72,6±8,3 МЕ/мл и было статистически значимо выше ( $p<0,05$ ), чем в контроле (рисунок 3.7.5). Величина уровня этого иммуноглобулина была наибольшей в третьей группе, значение ее составило 103,5±9,2 МЕ/мл, что было достоверно выше ( $p<0,05$ ) таковых, чем в группах 1 и 2. Загрязнители воздуха стимулируя иммунный ответ через Ig E, активируя аллергические процессы, могут повышать риск развития аллергических заболеваний.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов у обследуемых в группе 2 был статистически значимо выше ( $p<0,05$ ) контрольного уровня.

В третьей группе уровень ЦИК составил 174,9±15,4 Ед/мл, величина этого показателя статистически значимо ( $p<0,05$ ) превышала таковые в группах 1 и 2. Увеличение ЦИК может свидетельствовать о том, что иммунная система активно реагирует на воспалительные процессы или инфекционные агенты. Это может быть связано с воздействием загрязняющих веществ или другими стрессовыми факторами. Так же может указывать на дисфункцию иммунной системы, когда она становится гиперактивной и свидетельствовать о различных патологических процессах: активации иммунной системы, хроническом воспалении, повышении риска развития аутоиммунных заболеваний и др., что свидетельствует о значимой роли в патогенезе воспалительных процессов бронхолегочных заболеваний.

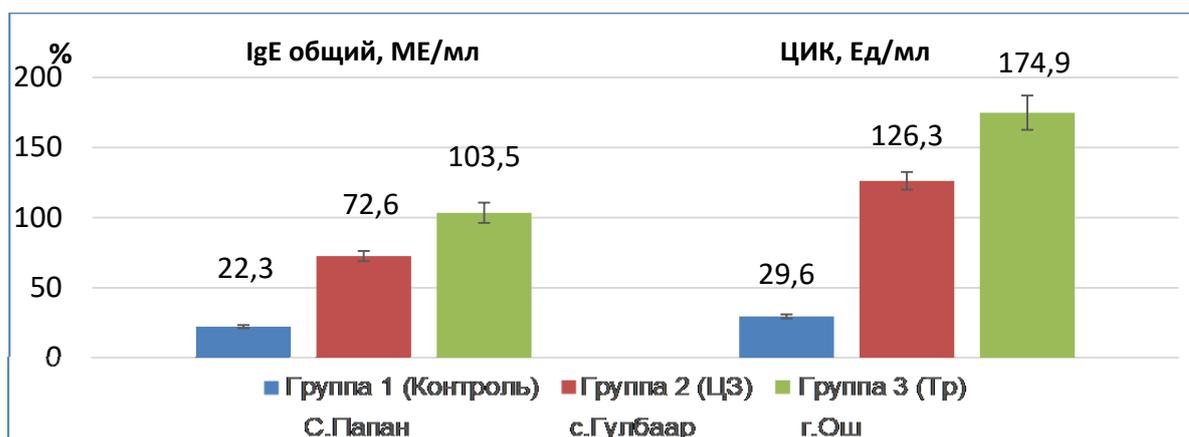


Рисунок 3.7.5 – Количество IgE и ЦИК в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Проведенные исследования цитокинового профиля обследуемых лиц показали, что уровень интерферона-гамма (ИНФ- $\gamma$ ) у обследуемых контрольной группы составил  $0,34 \pm 0,05$  пг/мл, при этом в группе 2 значение данного показателя было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) -  $2,5 \pm 0,3$  пг/мл (рисунок 3.7.6). Максимальным был уровень данного параметра у обследуемых третьей группы, где значение этого показателя составило  $13,2 \pm 1,4$  пг/мл и было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) таковых в первой и второй группах. Участвуя в регуляции воспалительного ответа, превышение ИНФ- $\gamma$  говорит о наличии воспаления в дыхательных путях и попытке самообороны организма с загрязнителями атмосферного воздуха.

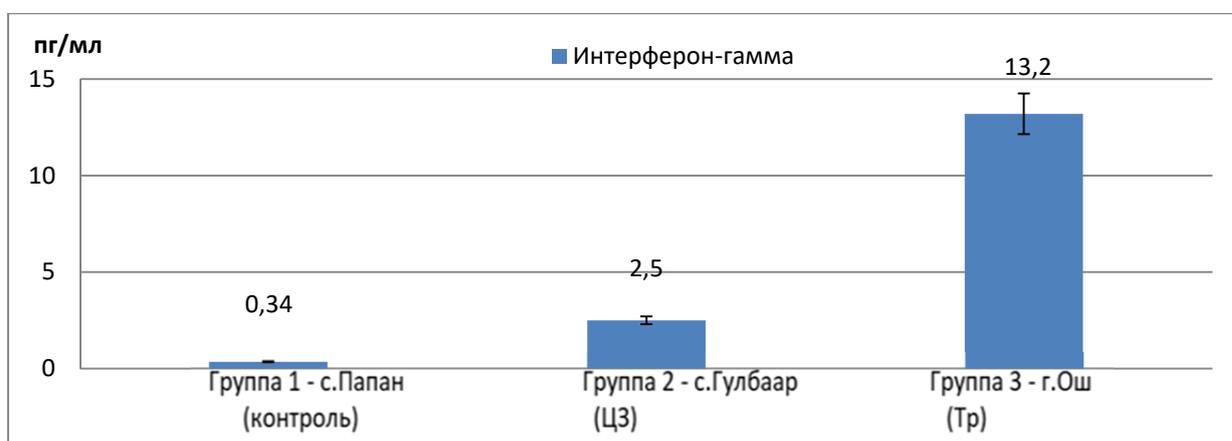


Рисунок 3.7.6 – Уровни интерферона-гамма в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Величина концентрации ИЛ-4 была на уровне  $16,3 \pm 3,1$  пг/мл в контрольной группе, у обследуемых 2 и 3 групп его уровень был существенно выше ( $p < 0,05$ ) и составил  $66,7 \pm 17,8$  и  $52,4 \pm 7,1$  пг/мл (рисунок 3.7.7). Стимулируя производство IgE, повышает риск развития аллергических реакций и усиливает воспалительные процессы в дыхательных путях, таким образом ИЛ-4 играет ключевую роль в переходе иммунного ответа от воспаления.

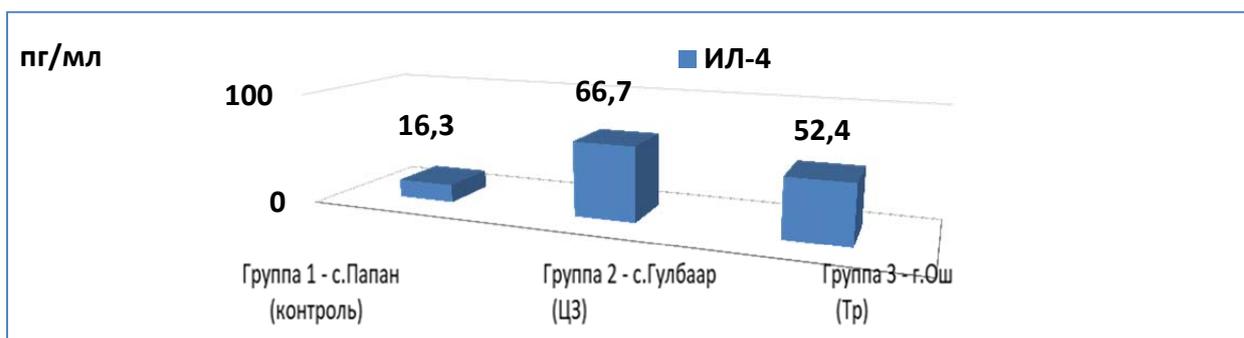


Рисунок 3.7.7 – Уровни интерлейкина-4 в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Уровень интерлейкина-6 составил  $121,7 \pm 10,4$  пг/мл у обследуемых 3 группы, в то время как во второй группе его значение было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) -  $96,7 \pm 4,8$  пг/мл. В 1 группе величина данного параметра составила  $74,8 \pm 5,6$  пг/мл, что было достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем в группах 2 и 3. Повышение данного параметра, свидетельствует об активации воспалительных процессов.



Рисунок 3.7.8 – Уровни интерлейкина-6 в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Изучение уровня ИЛ-8 позволило установить, что значение этого показателя составило в контрольной группе  $23,5 \pm 4,5$  пг/мл, в группах 2 и 3 его уровни были статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) -  $87,5 \pm 5,1$  и  $65,4 \pm 5,5$  пг/мл. ИЛ-8 активируя иммунные клетки, усиливает воспалительные процессы в дыхательных путях.

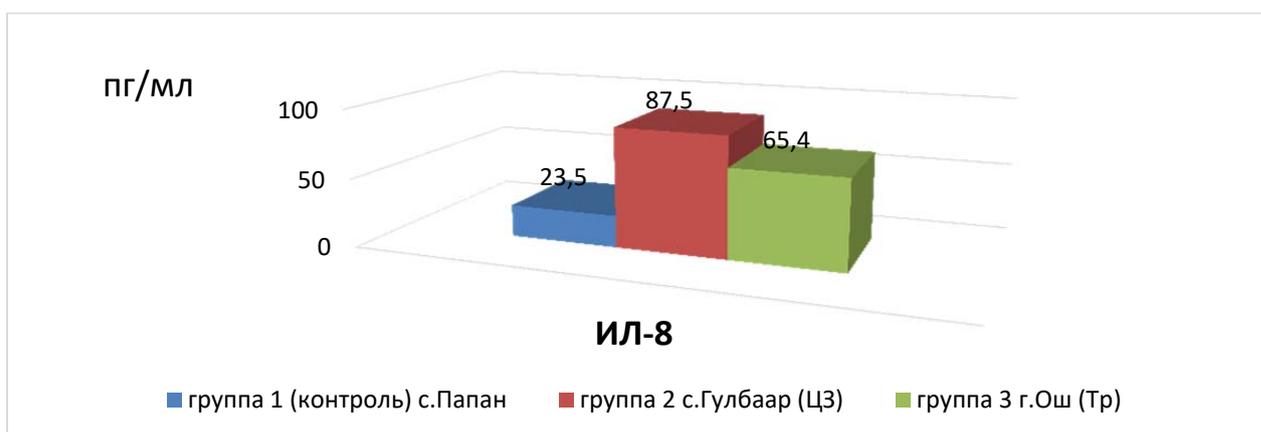


Рисунок 3.7.9 – Уровни интерлейкина-8 в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Концентрация ИЛ-17 у обследуемых контрольной группы была на уровне  $91,7 \pm 3,1$  пг/мл, в то время как в группе 2 значение этого цитокина составила  $116,3 \pm 10,2$  пг/мл, то есть достоверно превышала таковую ( $p < 0,05$ ) в контроле (рисунок 3.7.10). Уровень данного показателя в группе 3 был несколько ниже 2 группы, составив  $112,4 \pm 8,6$  пг/мл, но при этом его величина была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) таковой в контроле.

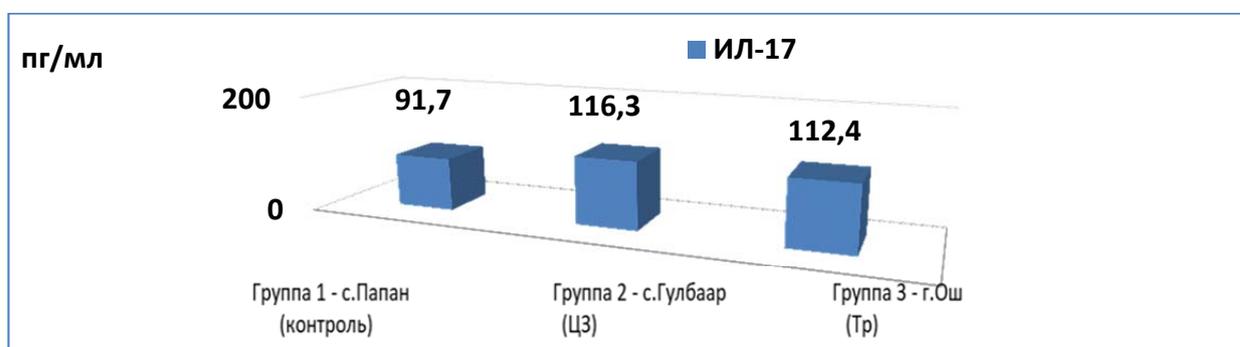


Рисунок 3.7.10 – Уровни интерлейкина-17 в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Уровни ФНО-альфа также существенно различались в группах обследованных. Как видно из рисунка 3.7.11, в контрольной группе значение данного показателя было на уровне  $11,2 \pm 2,7$  пг/мл, то в группе 2 концентрация ФНО составила  $31,4 \pm 4,6$  пг/мл и была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле. В третьей группе уровень данного показателя составил  $52,4 \pm 9,2$  пг/мл, его значение было достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем в первой и второй группах. Данные показатели могут свидетельствовать об активации воспаления, окислительного стресса в клетках дыхательных путей, повреждение эпителиальных клеток, переход в хроническое воспаление.

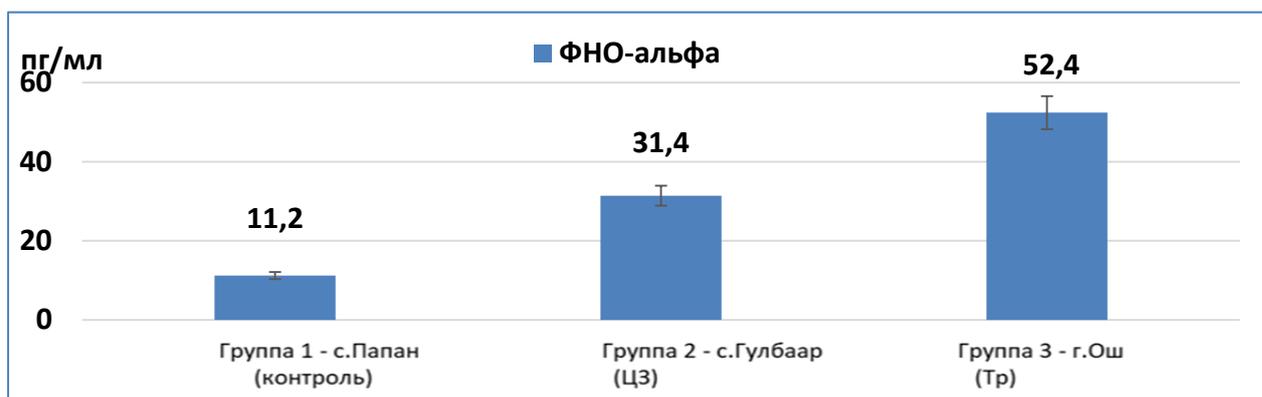


Рисунок 3.7.11 – Уровни фактора некроза опухоли - альфа в периферической крови у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Оценка показателей неспецифической резистентности у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики показала, что значения показателя спонтанного НСТ-теста у них составили в группе 1 -  $13,83 \pm 1,7$  %, у лиц второй группы величина этого параметра была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) -  $27,2 \pm 2,8$ %, в третьей группе величина этого показателя составила  $21,3 \pm 2,0$ %, что было статистически значимо больше ( $p < 0,05$ ), чем в обеих остальных группах (рисунок 3.7.12). Данные результаты свидетельствуют о базальной активации нейтрофилов, где идет фоновое

повышение активности нейтрофилов, вырабатывая реактивные формы кислорода, что указывает на повышение окислительного стресса и дополнительную стимуляцию выработки провоспалительных цитокинов. Таким образом, возможны наличие скрытого воспалительного процесса или хроническая активация иммунной системы у обследуемых лиц второй и третьей группы.

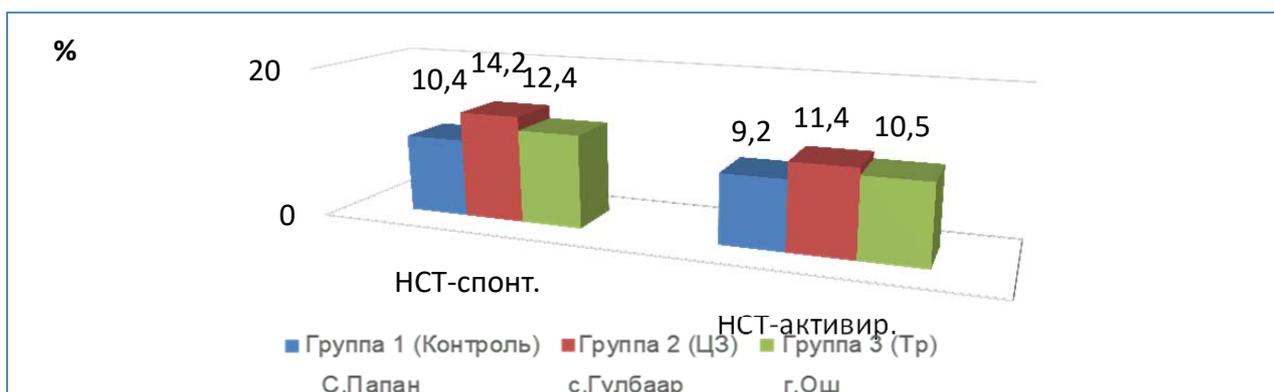


Рисунок 3.7.12 – Показатели НСТ-теста у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Сравнение показателей активированного НСТ-теста показало, что уровни этого показателя достоверно не различались. Уровень фагоцитарного индекса составил  $72,8 \pm 1,5$  % у обследуемых группы 1, в группах 2 и 3 значение данного показателя было статистически значимо ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ), составив соответственно  $62,2 \pm 4,6$  и  $58,9 \pm 5,9$  % (рисунок 3.7.13).

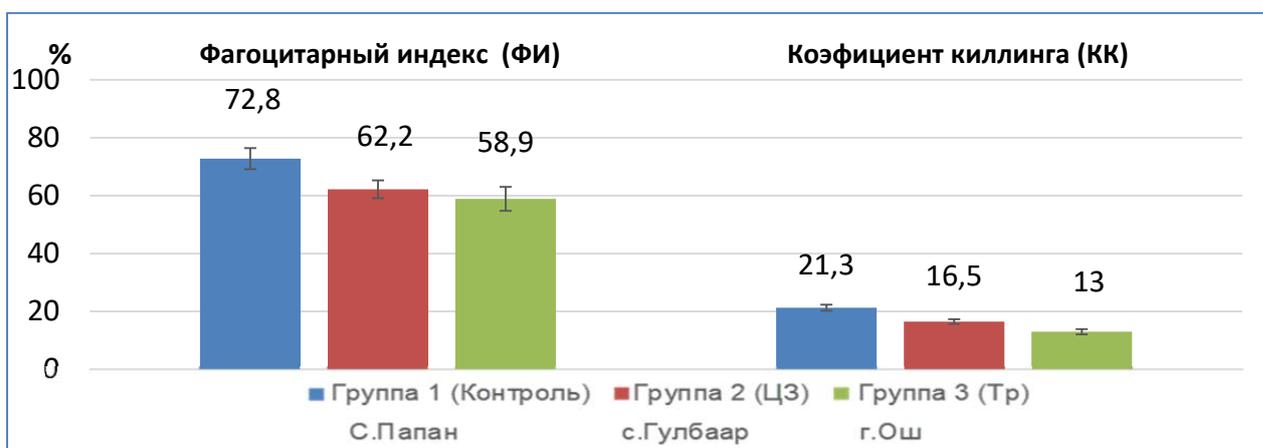


Рисунок 3.7.13 – Характеристики фагоцитоза у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Значение коэффициента киллинга было на уровне  $41,3 \pm 4,4\%$  в группе 1, тогда как в группах 2 и 3 величина показателя была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) относительно контрольного значения, составляя  $16,5 \pm 3,1$  и  $13,0 \pm 3,9\%$ . Эти данные свидетельствуют об ослаблении иммунной системы.

Оценка концентраций С-реактивного белка в плазме крови у обследуемых группы 1 его значение было на уровне  $4,6 \pm 0,3$  мг/мл, во второй и третьей достоверно превышали ( $p < 0,05$ ) контрольное значение, составив соответственно  $14,3 \pm 3,2$  и  $11,4 \pm 1,3$  мг/мл (рисунок 3.7.14).

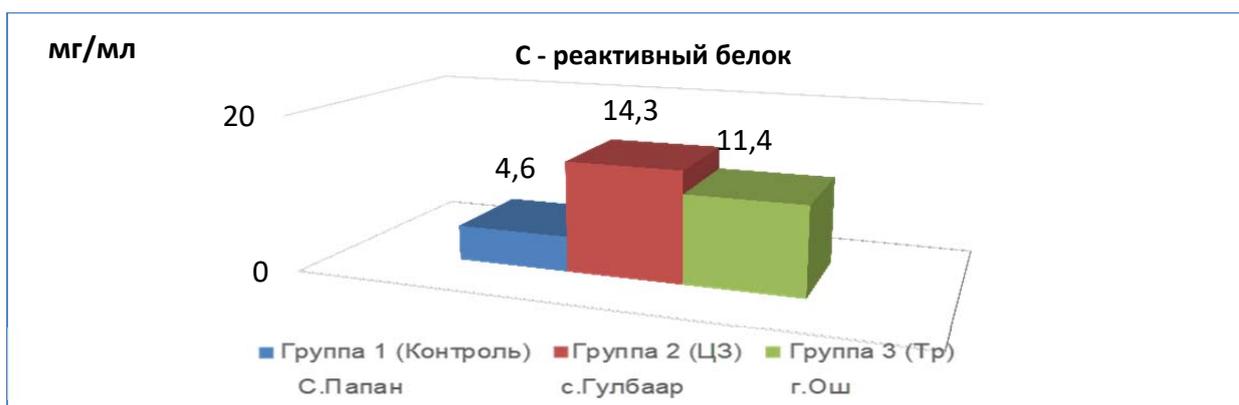


Рисунок 3.7.14 – Уровни С-реактивного белка у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

Исследование уровня антистрептолизина О в плазме крови показало его повышение у жителей второй и третьей групп  $154 \pm 31$  и  $281 \pm 19$  МЕ/мл и в обоих случаях статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышали в контрольной группе -  $72 \pm 12$  МЕ/мл. (рисунок 3.7.15). Являясь белком острой фазы, свидетельствует об активации воспалительного процесса.

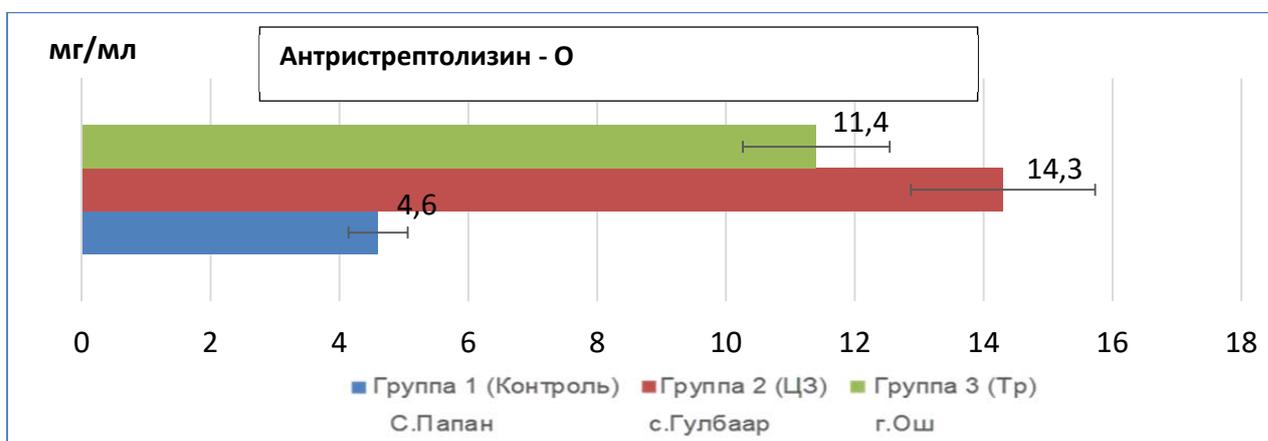


Рисунок 3.7.15 – Уровни антистрептолизина О у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР.

### 3.8. Качество жизни обследуемых лиц.

Изучение качества жизни обследуемых лиц свидетельствовало о том, что большинство параметров опросника SF-36 у обследуемых групп 2 и 3 были существенно снижены по сравнению с таковыми у обследуемых контрольной группы (таблица 3.8.1).

Показатель «Роловое функционирование» у обследуемых из первой группы составил  $65,7 \pm 3,3$  балла. В то время как у лиц из второй группы он был значительно ниже —  $55,2 \pm 3,1$  ( $p=0,012$ ), а в третьей группе —  $58,1 \pm 2,6$  ( $p<0,01$ ). Это говорит о том, что лица из второй и третьей групп испытывают более выраженные ограничения в выполнении повседневных ролей, что может свидетельствовать о снижении качества жизни и функциональных возможностей.

Уровень «Шкалы боли» в контрольной группе составил  $76,2 \pm 3,9$  балла, что указывает на относительно низкий уровень болевых ощущений. У лиц из группы 2 уровень боли оказался значительно ниже —  $66,7 \pm 2,8$  балла ( $p=0,021$ ), что указывает на наличие болевого синдрома. В группе 3 уровень боли был немного выше —  $68,9 \pm 4,2$  балла, однако достоверных отличий от контрольной группы не наблюдалось ( $p=0,258$ ).

Аналогичные соотношения были характерны и для параметра «Общее здоровье».

Таблица 3.8.1 – Результаты оценки качества жизни у жителей г. Ош, с. Папан, с. Гулбаар КР по результату опросника SF-36, баллы ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 контроль (n=68)	Группа 2 ЦЗ (n=74)	Группа 3 Тр (n=70)
ФФ	$86,5 \pm 5,8$	$68,1 \pm 4,2^*$	$76,4 \pm 3,6^* \#$
РФ	$65,7 \pm 3,3$	$55,2 \pm 3,1^*$	$58,1 \pm 2,6^*$
ШБ	$76,2 \pm 3,9$	$66,7 \pm 2,8^*$	$68,9 \pm 4,2$
ОЗ	$71,0 \pm 4,1$	$58,3 \pm 3,6^*$	$64,7 \pm 2,4^* \#$
РЭФ	$72,5 \pm 3,2$	$60,4 \pm 4,6^*$	$63,8 \pm 2,6^*$
ЖС	$63,7 \pm 5,4$	$48,7 \pm 2,8^*$	$55,5 \pm 3,0^* \#$
СФ	$65,3 \pm 3,9$	$49,2 \pm 3,6^*$	$58,7 \pm 4,2$
ПЗ	$70,3 \pm 2,8$	$55,8 \pm 5,1^*$	$59,2 \pm 4,5^*$

Примечание: \* -  $p<0,05$  по сравнению с гр.1 (кр.Манна-Уитни); # -  $p<0,05$  по сравнению с гр.2 (кр.Манна-Уитни).

Оценка уровня ролевого эмоционального функционирования по соответствующей шкале опросника SF-36 показала, что у лиц контрольной группы его уровень составил  $72,5 \pm 3,2$  балла, что было значимо выше, чем у обследуемых групп 1 и 2, где значение данного параметра составило соответственно  $60,4 \pm 4,6$  балла ( $p=0,034$ ) и  $63,8 \pm 2,6$  балла ( $p=0,007$ ). Уровни показателей шкал «Жизнеспособность» и «Психическое здоровье» также были значимо ниже в группах обследуемых 2 и 3 групп по сравнению с соответствующими значениями в контроле.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствовали, что у жителей Кыргызстана проживающих в г.Ош, с.Гулбаар уровень качества жизни был снижен по сравнению жителями с.Папан.

### **3.9. Определение прогностических факторов развития воспалительно-аллергических заболеваний дыхательной системы.**

На данном этапе исследования был осуществлен:

- определение маркеров прогноза и тяжести развития аллергического ринита у лиц, проживающих в условиях загрязнений атмосферного воздуха
- определение маркеров прогноза и тяжести развития бронхиальной астмы у лиц, проживающих в условиях загрязнений атмосферного воздуха.

Углубленный поиск диагностических критериев и маркеров прогноза развития вышеуказанных заболеваний был проведен с помощью многофакторного регрессионного анализа, результаты которого приведены в таблицах 3.9.1 и 3.9.2.

Установлено, что в качестве маркеров прогноза развития аллергического ринита можно рассматривать такие иммунологические показатели, как относительное количество в периферической крови CD3+, CD4+, и CD8+ лимфоцитов, уровень Ig G, концентрацию ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, фагоцитарный индекс, уровень С-реактивного белка.

Таблица 3.9.1 – Результаты многомерного регрессионного анализа (факторы, влияющие на развитие аллергического ринита).

<b>Фактор</b>	<b>ОШ (95% ДИ)</b>	<b>р</b>
<b>Количество CD3+ лимфоцитов</b>	<b>2,15 (1,21 – 5,43)</b>	<b>0,012</b>
<b>Количество CD4+ лимфоцитов</b>	<b>3,97 (1,69 – 6,21)</b>	<b>0,031</b>
<b>Количество CD8+ лимфоцитов</b>	<b>2,12 (1,04 – 2,10)</b>	<b>0,015</b>
Количество CD16+ лимфоцитов	1,08 (1,02 – 1,34)	0,242
Количество CD20+ лимфоцитов	1,45 (1,14 – 3,07)	0,134
Концентрация Ig A	1,12 (1,07 – 2,24)	0,202
Концентрация Ig M	1,04 (0,84 – 1,76)	0,278
<b>Концентрация Ig G</b>	<b>5,17 (3,14 – 7,75)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Ig E общий, МЕ/мл</b>	<b>4,18 (2,28 – 6,12)</b>	<b>0,012</b>
<b>ЦИК, Ед/мл</b>	<b>3,12 (1,78 – 5,24)</b>	<b>0,008</b>
ИНФ-γ, пг/мл	1,56 (1,24 – 2,86)	0,194
ИЛ-4, пг/мл	1,21 (1,14 – 2,17)	0,256
<b>ИЛ-6, пг/мл</b>	<b>4,23 (1,44 – 6,61)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>ИЛ-8, пг/мл</b>	<b>3,42 (1,52 – 5,12)</b>	<b>0,024</b>
ИЛ-17, пг/мл	1,19 (0,97 – 2,52)	0,320
<b>ФНО-альфа, пг/мл</b>	<b>4,28 (2,84 – 7,19)</b>	<b>0,006</b>
НСТ-тест, активированный, %	1,25 (1,09 – 3,44)	0,267
<b>Фагоцитарный индекс, %</b>	<b>3,18 (1,62 – 6,18)</b>	<b>0,018</b>
Коэффициент киллинга, %	1,30 (0,96 – 2,41)	0,258
<b>С-РБ, мг/мл</b>	<b>2,61 (1,20 – 4,56)</b>	<b>0,027</b>
Антистрептолизин О, МЕ/мл	1,26 (1,02 – 3,24)	0,165

*Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.*

Также выполнен с помощью многофакторного регрессионного анализа поиск факторов, которые вносят значимый вклад в развитие у обследуемых лиц бронхиальной астмы, что к таковым могут быть отнесены следующие иммунологические показатели: количество CD3+, CD4+ лимфоцитов, количество CD20+ лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов Ig G и Ig E, уровни ЦИК, концентрации интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-альфа, С-реактивного белка.

Таблица 3.9.2 – Результаты многомерного регрессионного анализа (факторы, влияющие на развитие бронхиальной астмы).

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
<b>Количество CD3+ лимфоцитов</b>	<b>3,29 (1,07 – 5,41)</b>	<b>0,032</b>
<b>Количество CD4+ лимфоцитов</b>	<b>4,19 (2,16 – 6,07)</b>	<b>0,003</b>
Количество CD8+ лимфоцитов	1,18 (1,05 – 2,44)	0,215
Количество CD16+ лимфоцитов	1,16 (1,03 – 3,89)	0,092
<b>Количество CD20+ лимфоцитов</b>	<b>3,09 (1,98 – 5,22)</b>	<b>0,005</b>
Концентрация Ig A	1,34 (1,18 – 2,21)	0,202
Концентрация Ig M	1,12 (1,04 – 2,10)	0,325
<b>Концентрация Ig G</b>	<b>4,26 (1,95 – 7,15)</b>	<b>0,021</b>
<b>Ig E общий, МЕ/мл</b>	<b>4,73 (1,96 – 5,21)</b>	<b>0,009</b>
<b>ЦИК, Ед/мл</b>	<b>2,95 (1,74 – 4,25)</b>	<b>0,006</b>
ИНФ-γ, пг/мл	1,12 (1,05 – 2,15)	0,173
<b>ИЛ-4, пг/мл</b>	<b>3,81 (1,59 – 6,52)</b>	<b>0,005</b>
<b>ИЛ-6, пг/мл</b>	<b>2,19 (1,37 – 3,96)</b>	<b>0,012</b>
<b>ИЛ-8, пг/мл</b>	<b>5,17 (1,07 – 2,24)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ИЛ-17, пг/мл</b>	<b>3,87 (1,62 – 6,12)</b>	<b>0,008</b>
<b>ФНО-альфа, пг/мл</b>	<b>4,55 (1,85 – 7,12)</b>	<b>&lt;0,001</b>
НСТ-тест, активированный, %	1,19 (0,97 – 4,12)	0,128
ФИ, %	1,45 (1,56 – 4,15)	0,259
Коэффициент киллинга, %	1,13 (1,04 – 1,76)	0,202
<b>С-РБ, мг/мл</b>	<b>3,21 (1,59 – 5,42)</b>	<b>0,014</b>
Антистрептолизин О, МЕ/мл	1,17 (1,04 – 2,72)	0,248

*Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.*

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что у лиц, проживающих в городе Ош, селе Папан, селе Гульбаар Кыргызской Республики с различающейся степенью атмосферного загрязнения, наблюдаются существенные различия по показателям жалоб, свидетельствующих о патологии верхних дыхательных путей и аллергизации организма. У них наблюдаются существенные различия по показателям инструментальных и лабораторных исследований, в частности показателей функции внешнего дыхания, показателей общего анализа крови, коаглограммы, иммунного статуса, показателей выраженности воспаления. Эти сдвиги характерны для

лиц, проживающих в районе цементного завода и условиях высокой плотности трафика.

Результаты многофакторного регрессионного анализа позволили выявить ряд показателей иммунологического статус организма, которые могут быть рассмотрены в качестве маркеров или прогностических факторов развития аллергического ринита или бронхиальной астмы в условиях проживания в загрязненной атмосфере.

### **3.10. Результаты экспериментальной работы.**

Проведение экспериментальной части работы было обусловлено необходимостью моделирования состояния дыхательной системы у животных аналогичной лицам, проживающих на территории районов с разной степенью загрязнения воздуха.

Преследовались две цели – первое – это дозированное введение первичных загрязнителей атмосферного воздуха с регистрацией возможных морфофункциональных изменений, происходящих в дыхательных органах.

Вторая цель – моделирование позволило бы исключить влияние социальных и психологических факторов, имеющих место у жителей проживающих на территории с разной степенью загрязнения воздуха.

Материалы для гистологических препаратов были взяты у животных половозрелого возраста (белые лабораторные крысы) содержащиеся в стандартных условиях вивария подвергавшиеся к воздействию пыли и выхлопного газа.

По итогам гистологического исследования органов дыхания у животных контрольной группы структура бронхов и легких сохранена и представлена неизменной эпителиальной тканью. Слизистая стенки покрыта многослойным плоским эпителием с неороговением, сосудистая сеть без изменений. Бронхи и легкие имеют неизменную структуру, что свидетельствует о том, что органы дыхания функционируют должным образом и не подверглись патологическим изменениям. Эпителиальная ткань, выстилающая слизистую стенку бронхов, представлена многослойным плоским эпителием с неороговением. Это указывает

на то, что защитные функции слизистой сохранены, и она обеспечивает необходимую защиту от внешних раздражителей и патогенов. Визуально оцениваемая сосудистая сеть не имеет изменений, что говорит о нормальном кровоснабжении органов дыхания. Это важно для поддержания их метаболических функций и обмена газов.

**При затравке животных выхлопным газом** обычная структура легкого сохранилась. Некоторые изменения наблюдаются в структурных компонентах легкого. Прежде всего заметны изменения со стороны микроциркуляторного русла: сосуды легкого полнокровны, застойны. Отмечается утолщение межальвеолярных перегородок. В некоторых местах по ходу сосудов отмечается накопление жидкости – отек. Заметным изменением является так же спазм большей части бронхов, слизистая и волнистая, умеренно отечная, эпителий слизистой местами слущен в просвет. В сохранившихся участках эпителий слизистой высокий, цилиндрический. Довольно часто встречаются лимфоидные инфильтраты в стенке бронхов, в основном в более крупных. Возможно спазм бронхов обусловлен многочисленными небольшими участками ателектаза респираторной части легких. Таким образом, отравление выхлопными газами прежде всего привело к значительным изменениям микроциркуляторного русла, отеку и спазму бронхов. Другие изменения вторичны.

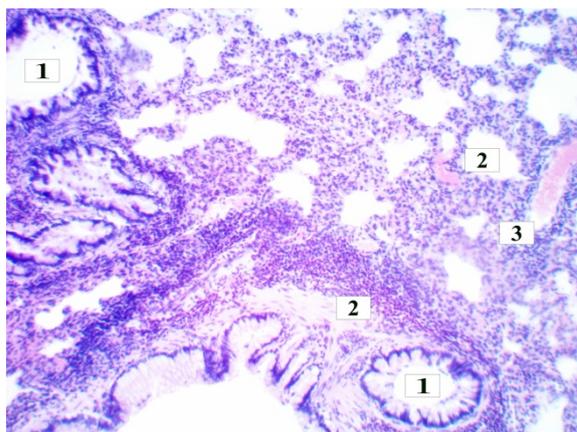


Рисунок 3.11.1 – Бронхи и легкие в поперечном срезе. Ув. х 100. Спазм бронхов-1, ателектаз-2, полнокровие-3.

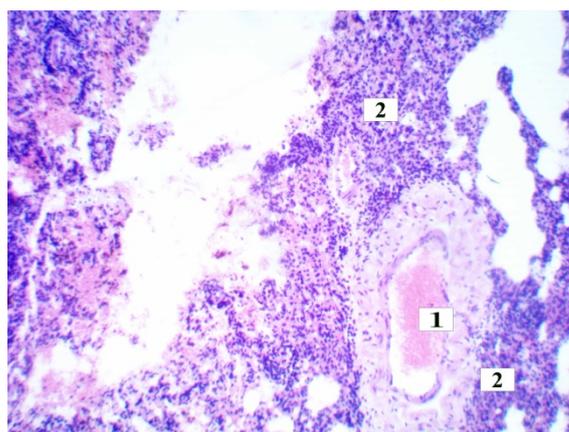


Рисунок 3.11.2 – Легкие. Ув. х 100. Полнокровие-1, лимфоидный инфильтрат-3.

**При затравке животных пылью** в отличие от затравки выхлопными газами, запыление легких не приводило к значительным нарушениям микроциркуляции, хотя некоторое полнокровие имеет место. Нарушение воздушности респираторной части: Основным проявлением запыления стало развитие дистелектаза — участков легочной ткани, которые потеряли нормальную воздушность. Это состояние характеризуется тем, что некоторые участки легких не заполняются воздухом, что может приводить к ухудшению газообмена.

**Чередование безвоздушных и избыточно воздушных участков:** Наблюдение участков безвоздушной ткани, чередующихся с избыточно воздушными, указывает на неравномерность распределения воздуха в легких. Это может свидетельствовать о нарушении нормальной вентиляции и перфузии.

**Слущенный альвеолярный эпителий:** Обилие слущенного альвеолярного эпителия, особенно макрофагов, говорит о наличии воспалительной реакции в легких. Макрофаги играют важную роль в иммунной защите, и их увеличение может быть связано с попыткой организма справиться с воспалением или инфекцией.

**Неидентифицируемые частички в строме легкого:** Появление неидентифицируемых частиц в строме легкого указывает на наличие ингалируемых загрязнителей, что подтверждает воздействие запыления на легочную ткань.

**Лимфоидные инфильтраты:** Увеличение лимфоидных инфильтратов вдоль бронхов и в паренхиме легких говорит о хронической воспалительной реакции, активирующей иммунный ответ на присутствие вредных веществ.

Таким образом, гистологическое исследование показало, что запыление вызывает значительные изменения в легочной ткани, включая нарушение воздушности, воспалительные процессы и накопление ингалируемых частиц. Это свидетельствует о потенциальных рисках для здоровья, связанных с длительным воздействием загрязняющих веществ на органы дыхания.

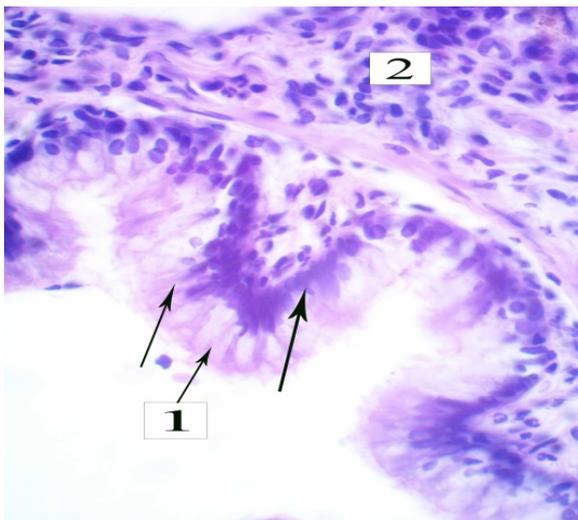


Рисунок 3.11.3 – Бронх. Ув. x 100  
Гиперфункция эпителия бронхов,  
выработка слизи-1, лимфоидный  
инфильтрат-2.

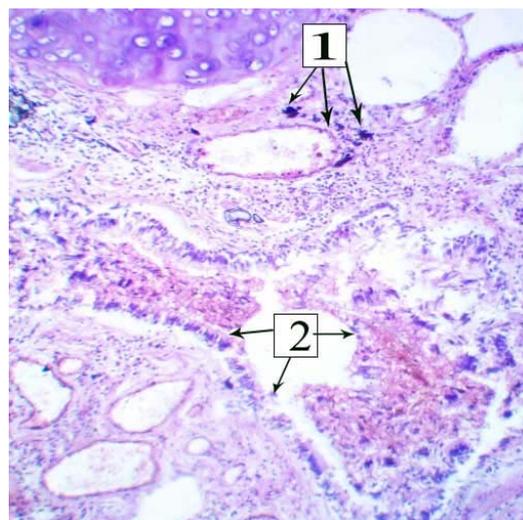


Рисунок 3.11.4 – Легкие и бронхи в  
поперечном срезе. Ув x 100  
Посторонняя частица -1, бронх со  
слизью-2.

### ВЫВОДЫ ПО ТРЕТЬЕЙ ГЛАВЕ

Решение поставленных в работе задач осуществлялось путем изучения состояния здоровья 212 человек - жителей трех районов Кыргызской Республики, которые были включены в 3 группы в зависимости от места проживания:

группа 1 (контроль) - 68 обследуемых, проживающих в районе, благополучном по показателям атмосферного воздуха (с. Папан);

группа 2 (ЦЗ) - 74 обследуемых, проживающих в районе цементного завода Араванского района, Гулбаар ;

группа 1 (Тр) - 70 обследуемых, проживающих в г. Ош с высокой плотностью траффика.

При этом были оценены характеристики атмосферного воздуха в трех местностях Кыргызской Республики: с. Папан, Гулбаар , города Ош. Исследование показало, что в атмосферном воздухе с. Папан концентрации

различных веществ не превышали уровни ПДК, указанные в нормативной документации.

Оценка результатов измерений показателей атмосферного воздуха в районе с. Гулбаар Араванского района показала, что концентрации всех загрязнителей существенно превышали ПДК: уровень пыли и твердых выбросов составил 5,5 мг/м<sup>3</sup>, концентрация диоксида серы – 7,0 мг/м<sup>3</sup>, окиси азота – 0,63 мг/м<sup>3</sup>, окиси углерода – 7,5 мг/м<sup>3</sup>. В районе г. Ош было установлено, что уровни всех загрязнителей существенно превышали ПДК: уровень пыли и твердых выбросов составил 4,5 мг/м<sup>3</sup>, концентрация диоксида серы – 9,5 мг/м<sup>3</sup>, окись азота – 0,7 мг/м<sup>3</sup>, окись углерода – 8,8 мг/м<sup>3</sup>, двуокись азота – 0,097 мг/м<sup>3</sup>.

Таким образом, в атмосферном воздухе с. Гулбаар, где расположен цементный завод, наблюдалось превышение ПДК по всем определяемым веществам: пыли и твердым выбросам, диоксиду серы, окиси азота, окиси углерода и двуокиси азота. В г. Ош также уровни всех загрязнителей были существенно выше уровней ПДК, что, по-видимому, обусловлено интенсивным автомобильным трафиком. В то же время в с. Папан концентрации определяемых веществ не превышали ПДК.

Установлено, что лиц, проживающих в экологически загрязненных районах Ошской области, отмечены высокая заболеваемость аллергическим ринитом, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и хроническим риносинуситом.

У жителей местностей с высокими уровнями загрязнения атмосферного воздуха отмечена более высокая частота госпитализаций, обострений и рецидивов воспалительных заболеваний легких.

В рамках нашего исследования у лиц, проживающих в г. Ош., с. Папан, с. Гулбаар КР с различающейся степенью атмосферного загрязнения, отмечены существенные различия по уровням заболеваемости аллергическим ринитом, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и хроническим риносинуситом. У жителей местностей с высокими уровнями загрязнения атмосферного

воздуха отмечена более высокая частота обострений и рецидивов болезней органов дыхания, а также госпитализаций для лечения этих заболеваний.

Анализ жалоб обследуемых лиц показал, что у этих обследуемых также чаще отмечались жалобы на одышку, заложенность носа и кашель.

Оценка частоты выявления заболеваний органов дыхания в выборках обследуемых показала, что чаще всего у них был диагностирован аллергический ринит: у 9 человек (13,2%) из группы контроля, при этом обследуемых из групп 2 и 3 этот показатель был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), составив соответственно 39,4% (28 случаев) и 45,7% (32 случая). На втором месте по частоте в структуре этих заболеваний был хронический бронхит, признаки которого были отмечены у 22 обследуемых (29,7%) первой группы и у 25 человек (35,7%) второй группы. Величины этих параметров были статистически больше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле - 5 случаев (7,4%).

Бронхиальная астма была выявлена у 13 обследуемых (17,6%) группы 2 и 18 человек (25,7%) группы 3, тогда как в первой группе ни у кого из обследуемых это заболевание не диагностировано.

Аналогично ХОБЛ также не наблюдалась ни у кого из обследуемых контрольной группы, в то время как в группах лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, эта патология была диагностирована в 6 (8,1%) и 5 (7,1%) случаях.

Хронический синусит был отмечен у 16 человек (21,6%) из второй группы и у 14 обследуемых (20,0%) из третьей группы, оба эти значения были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) его уровня в контроле, где было 5 подобных случаев (7,4%).

В целом в контрольной группе приходилось 0,3 установленных диагноза на одного обследуемого, во второй группе - 1,14 диагноза, в группе 3 значение этого показателя было максимальным и составило 1,34.

Сравнение частоты рецидивов и обострений заболеваний органов дыхания, а также частота поступления обследуемых на стационарное лечение по поводу этих болезней в течение 3 лет, показало следующее. В контрольной

группе было зафиксировано 14 обострений заболеваний органов дыхания, в то время как в группах 2 и 3 значение этого показателя составило соответственно 63 (85,1%) и 57 (81,3%) случаев, что более чем в 4 раза ( $p < 0,001$ ) превышало соответствующее значение в контроле 20,6%.

Количество рецидивов в группах 2 и 3 составило 48 (64,9%) и 39 (55,7%) соответственно, тогда как в группе контроля было отмечено лишь 4 случая (5,9%) рецидивов заболеваний органов дыхания, то есть значение показателя было в 10-12 раз ниже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с соответствующим уровнем у лиц, проживающих в условиях отсутствия загрязнений атмосферного воздуха.

В контрольной группе частота госпитализаций по поводу патологии органов дыхания составила лишь 11,8% (8 случаев) в течение трехлетнего периода наблюдения, тогда как в группе 2 было 36 (48,6%) подобных случаев, а в третьей группе - 33 (47,1%) госпитализации. Значения показателей обследуемых в группах 2 и 3 были достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем в группе 1.

Оценка ФВД у лиц, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха, показала, что значения большинства параметров достоверно отличались от таковых у обследуемых, проживающих в более благоприятных условиях - статистически значимо выше был показатель ЧДД, несколько повышен уровень МОД, а такие параметры, как жизненная емкость легких, Ровдоха и ОФВ1 были достоверно снижены. Были ниже по сравнению с контрольными значениями и результаты проб Штанге и Генчи.

Оценка данных риноманометрии также свидетельствовала о наличии выраженных различий этих показателей в группах обследуемых: значение показателя суммарного объемного потока было снижено у лиц, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха, а величина суммарного сопротивления, напротив, была достоверно повышена.

Изучение особенностей микрофлоры полости носа и зева показало, что наиболее часто выявляемым возбудителем у обследуемых из групп 2 и 3 были *St. Aureus* и *Str. Pyogenes*. Частота обнаружения *St. Aureus* во второй группе составила 50,0% (37 случаев), в третьей группе - 60,0% (42 случая), тогда как в

контрольной группе этот возбудитель был выявлен только у 3 обследуемых (8,8%), что было статистически значимо ниже ( $p < 0,001$  в обоих случаях) величин у обследуемых групп 2 и 3.

*Str. Pyogenes* был высеян у 22 человек (29,7%) из второй группы и у 27 обследуемых (38,6%) из третьей группы, что в обоих случаях было достоверно выше соответствующего значения в контрольной группе ( $p = 0,026$  и  $p = 0,014$  соответственно), где этот возбудитель был выявлен только у 6 человек (8,8%).

В контрольной группе наиболее часто выявлялся *Enterococcus faec.* - у 9 обследуемых (13,2%), однако эта величина была меньше таковых в группах 1 и 2, где значение данного показателя составило соответственно 16 (21,6%) и 13 (18,6%) случаев ( $p > 0,05$ ).

Возбудитель *Klebsiella pneum.* был обнаружен у 11 (14,9%) человек из второй группы и у 10 обследуемых (14,3%) из третьей группы, что было статистически значимо выше ( $p = 0,015$  и  $p = 0,008$ ), чем в группе 1, где было 2 подобных случая (2,9%).

Еще реже выявлялись *Candida albicans* - в 8 случаях (10,8 и 11,4%) в группах 2 и 3, но только в одном случае (1,5%) в группе 1. При этом отмечены статистически значимые различия уровней показателя в группах 2 и 3 относительно такового в контроле.

Исследование показало, что монофлора выявлялась у 37 обследуемых (52,9%) третьей группы, статистически значимо чаще ( $p = 0,035$ ), чем в контроле - 15 (22,1%) случая. В группе 2 значение показателя составило 28 (37,8%) и достоверно не отличалось от уровней в группах 1 и 3. Во второй группе наиболее часто выявлялась микстфлора - у 46 обследуемых (62,2%), в третьей группе величина показателя была ниже - 47,1% (33 случая), но эти значения были достоверно выше, чем в группе 1 - 11,7% (8 случаев).

Оценка показателей общего анализа крови у обследуемых, проживающих в г. Ош, с. Папан и с. Гулбаар Кыргызской Республики, не выявила статистически значимых межгрупповых различий. Сравнение относительного количества лимфоцитов показало, что значение данного показателя у лиц

первой группы было на уровне  $22,7 \pm 2,8\%$ , тогда как в группах лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), составив соответственно  $37,6 \pm 5,2$  и  $43,1 \pm 6,7\%$ . Количество эозинофилов составило  $2,3 \pm 0,6\%$  у лиц первой группы, в группе 2 было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) - в  $5,1 \pm 0,7\%$ , в третьей группе -  $7,1 \pm 1,8\%$ , что было достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем в группах 1 и 2.

Относительное количество нейтрофилов в группах не различалось.

Значение СОЭ в контроле составило  $5,8 \pm 2,2$  мм/ч, в группах 2 и 3 величина этого показателя была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле, составив соответственно  $10,6 \pm 2,9$  и  $8,1 \pm 1,7$  мм/ч.

Анализ показателей свертывающей системы крови у обследуемых, проживающих в разных районах Кыргызстана, показал, что среднее значение уровня фибриногена в контрольной группе 1 составило  $2,34 \pm 0,89$  г/л, в группе 2 значение этого показателя было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) -  $3,42 \pm 0,69$  г/л. В третьей группе концентрация фибриногена была на уровне  $3,76 \pm 1,06$  г/л, что достоверно превышало ( $p < 0,05$ ) таковую в контроле.

Величина параметра АЧТВ у лиц контрольной группы составила  $39,7 \pm 5,6$  с, во второй группе значение показателя было несколько ниже -  $35,0 \pm 3,9$ , в третьей группе -  $32,7 \pm 3,1$  с. Протромбиновое время в первой, второй и третьей группах составило соответственно  $14,0 \pm 2,5$ ;  $12,4 \pm 1,9$  и  $13,1 \pm 3,0$  с ( $p > 0,05$ ). Оценка тромбинового времени свидетельствовала о том, что значение этого показателя было на уровне  $17,6 \pm 3,3$  с в группе контроля, в группах 2 и 3 -  $17,0 \pm 2,1$  и  $16,3 \pm 1,5$  ( $p > 0,05$ ).

Анализ показателей биохимического анализа крови у обследуемых, проживающих в разных районах Кыргызской Республики, не показал отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по всем показателям: уровням общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, активности АЛТ и АСТ.

Установлено, что у лиц, проживающих на территориях с превышением ПДК уровней загрязняющих атмосферный воздух веществ, наблюдаются изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В частности, установлено изменение клеточного звена у жителей с.Гулбаар и г.Ош, проявляющееся снижением количества CD8-лимфоцитов – цитотоксических, и повышением CD3-лимфоцитов общих, CD4-лимфоцитов –хелперов , CD16 - NK-клеток и В-лимфоцитов во сравнении с жителями благоприятной зоны с. Папан. Наряду с этим установлено повышение уровней циркулирующих иммунных комплексов в плазме крови, увеличение содержания ряда цитокинов - ИЛ-4, ИЛ-17, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8, а также нарушения показателей неспецифической резистентности: увеличение показателей НСТ-теста, снижением коэффициента киллинга и фагоцитарного индекса.

Результаты проведенного исследования позволили нам предложить схему патогенеза развития иммунологических нарушений в организме лиц, проживающих в условиях воздействия загрязнителей атмосферного воздуха, представленную на рисунке 4.1 и 4.2.

Изучение качества жизни обследуемых лиц свидетельствовало о том, что большинство параметров опросника SF-36 у обследуемых групп 2 и 3 были существенно снижены по сравнению с таковыми у обследуемых контрольной группы. В частности, показатель «Ролевое функционирование» у обследуемых группы 1 был на уровне  $65,7 \pm 3,3$  балла, тогда как у лиц из второй и третьей групп его значение также было достоверно ниже -  $55,2 \pm 3,1$  ( $p=0,012$ ) и  $58,1 \pm 2,6$  балла ( $p<0,01$ ).

Уровень «Шкалы боли» в контрольной группе составил  $76,2 \pm 3,9$  балла, у лиц группы 2 был значимо ниже и составил  $66,7 \pm 2,8$  балла ( $p=0,021$ ), в группе обследуемых группы 2 было несколько выше -  $68,9 \pm 4,2$  балла, достоверно не отличалось от контрольного значения ( $p=0,258$ ).

Оценка уровня ролевого эмоционального функционирования по соответствующей шкале опросника SF-36 показала, что у лиц контрольной

группы его уровень составил  $72,5 \pm 3,2$  балла, что было значимо выше, чем у обследуемых групп 1 и 2, где значение данного параметра составило соответственно  $60,4 \pm 4,6$  балла ( $p=0,034$ ) и  $63,8 \pm 2,6$  балла ( $p=0,007$ ). Уровни показателей шкал «Жизнеспособность» и «Психическое здоровье» также были значимо ниже в группах обследуемых 2 и 3 групп по сравнению с соответствующими значениями в контроле.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствовали, что у жителей Кыргызской Республики, проживающих в условиях загрязненной атмосферы уровень качества жизни был снижен по сравнению с обследуемыми контрольной группы, проживающих в более благоприятных условиях, без атмосферных загрязнений.

На заключительном этапе работы было определено маркеры прогноза и тяжести развития аллергического ринита у лиц, проживающих в условиях загрязнений атмосферного воздуха и поиск маркеров прогноза и тяжести развития бронхиальной астмы у лиц, проживающих в условиях загрязнений атмосферного воздуха.

Установлено, что в качестве маркеров прогноза развития аллергического ринита можно рассматривать такие иммунологические показатели, как относительное количество в периферической крови  $CD3^+$  (Т-лимфоцитов-общих),  $CD4^+$  (Т-лимфоцитов-хелперов) и  $CD8^+$  лимфоцитов (цитотоксических), уровень Ig G, концентрацию ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, фагоцитарный индекс, уровень С-реактивного белка.

Также выполнен с помощью многофакторного регрессионного анализа поиск факторов, которые вносят значимый вклад в развитие у обследуемых лиц бронхиальной астмы, что к таковым могут быть отнесены следующие иммунологические показатели: количество  $CD3^+$  и  $CD4^+$  лимфоцитов, количество  $CD20^+$  лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов Ig G и Ig E, уровни ЦИК, концентрации интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-альфа, С-реактивного белка.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что у лиц, проживающих в различных районах Кыргызской Республики с различающейся степенью атмосферного загрязнения, наблюдаются существенные различия по показателям жалоб, свидетельствующих о патологии верхних дыхательных путей и аллергизации организма. У них наблюдаются различия от жителей, которые проживают в благоприятной зоне (с чистым атмосферным воздухом) по показателям инструментальных и лабораторных исследований, в частности показателей функции внешнего дыхания, показателей общего анализа крови, коагулограммы, иммунного статуса, показателей выраженности воспаления. Эти сдвиги характерны для лиц, проживающих в районе цементного завода и условиях высокой плотности трафика.

Результаты многофакторного регрессионного анализа позволили выявить ряд показателей иммунологического статуса организма, которые могут быть рассмотрены в качестве маркеров или прогностических факторов развития аллергического ринита или бронхиальной астмы в условиях проживания в загрязненной атмосфере.

Установлено, что в качестве маркеров прогноза развития аллергического ринита можно рассматривать такие иммунологические показатели, как относительное количество в периферической крови CD3<sup>+</sup> (Т-лимфоцитов-общих), CD4<sup>+</sup> (Т-лимфоцитов-хелперов) и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов (цитотоксических), уровень Ig G, концентрацию ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, фагоцитарный индекс, уровень С-реактивного белка. Также многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что значимый вклад в развитие у обследуемых лиц бронхиальной астмы вносят: количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов Ig G и Ig E, уровни ЦИК, концентрации интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-альфа, С-реактивного белка.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что у лиц, проживающих в различных районах Кыргызстана с различающейся степенью атмосферного загрязнения, наблюдаются существенные различия по

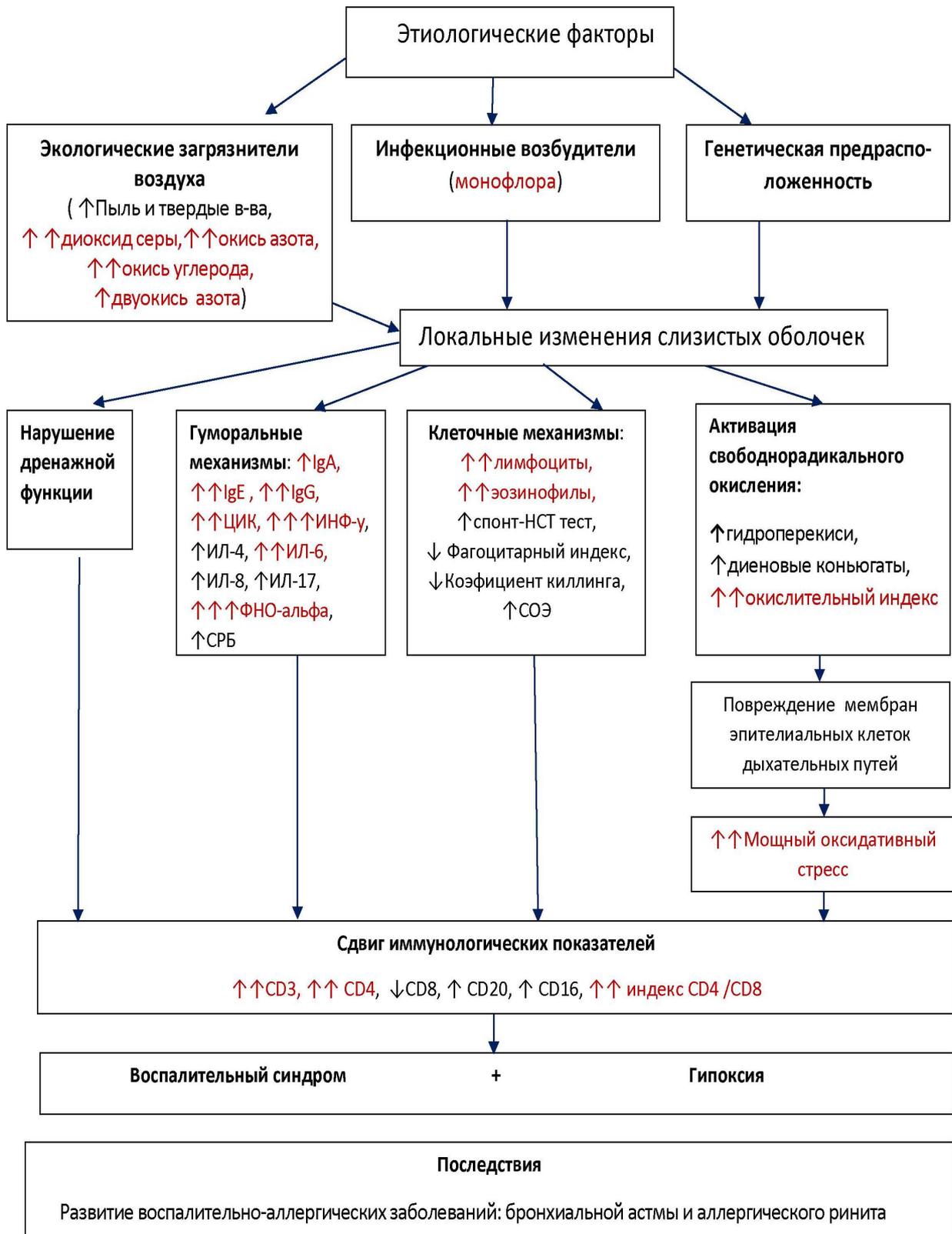
показателям жалоб, свидетельствующих о патологии верхних дыхательных путей и аллергизации организма. У них наблюдаются существенные различия по показателям инструментальных и лабораторных исследований, в частности показателей функции внешнего дыхания, показателей общего анализа крови, коаглограммы, иммунного статуса, показателей выраженности воспаления. Эти сдвиги характерны для лиц, проживающих в районе цементного завода и условиях высокой плотности трафика.

Выявленные показатели иммунологического статуса организма могут быть рассмотрены в качестве маркеров или прогностических факторов развития аллергического ринита или бронхиальной астмы в условиях проживания в загрязненной атмосфере.

Таким образом, в настоящее время является общепризнанным существенное влияние загрязнений атмосферы на состояние системы дыхания человека, признана роль большого числа веществ в качестве этиологических факторов развития ряда заболеваний. В большом количестве исследований показано, что развитие болезней и патологических состояний, обусловленных загрязнением атмосферы, зависит от видов веществ-загрязнителей, их физико-химических характеристик, при этом загрязнение воздушного пространства увеличивает заболеваемость респираторной патологией, которая проявляется в первую очередь снижением функциональных резервов системы органов дыхания.

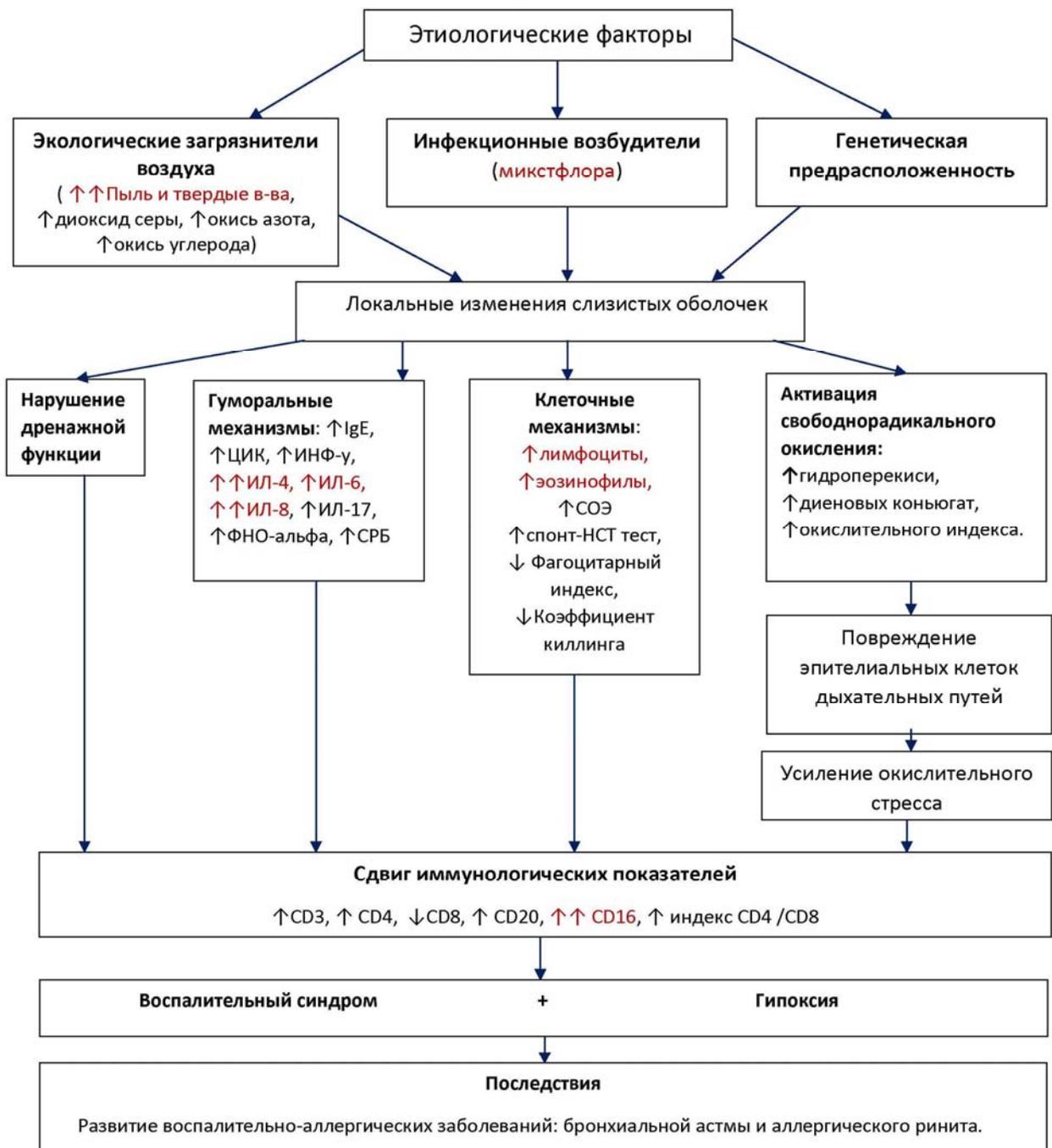
В то же время пагубные последствия загрязнения воздуха и изменений климата для здоровья человека в значительной степени могут быть предотвращены за счет своевременного принятия необходимых законодательных норм.

## Предложенная схема патогенеза влияния загрязнителей атмосферного воздуха на органы дыхания у жителей г. Ош



Воспалительные заболевания ЛОР-органов → Аллергический ринит → Бронхиальная астма

## Предложенная схема патогенеза влияния загрязнителей атмосферного воздуха на органы дыхания у жителей с. Гулбаар



Воспалительные заболевания ЛОР-органов → Аллергический ринит → Бронхиальная астма

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты оценки атмосферного воздуха в районе села Гулбаар Араванского района свидетельствуют о существенно превышении предельно допустимых концентраций всех определяемых загрязнителей: пыли и твердых выбросов (5,5 мг/м<sup>3</sup>), диоксида серы (7,0 мг/м<sup>3</sup>), окиси азота (0,63 мг/м<sup>3</sup>), окиси углерода (7,5 мг/м<sup>3</sup>). Исследование состава атмосферного воздуха в районе города Ош показали превышение предельно допустимых концентраций для таких загрязнителей, как уровень пыли и твердых выбросов (4,5 мг/м<sup>3</sup>), концентрация диоксида серы (9,5 мг/м<sup>3</sup>), окись азота (0,7 мг/м<sup>3</sup>), окись углерода (8,8 мг/м<sup>3</sup>), двуокись азота (0,097 мг/м<sup>3</sup>). В селе Папан концентрация вредных веществ не превышали установленные нормативы, что позволило сделать вывод о важной роли локальных факторов загрязнения в развитии респираторных заболеваний.

2. У лиц, проживающих в селе Гулбаар, городе Ош Кыргызской Республики по сравнению с показателями жителей села Папан было выявлено значительное увеличение частота жалоб на одышку, заложенность носа и кашель, обострений, рецидивов болезней органов дыхания (аллергическим ринитом, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и хроническим риносинуситом). У этих жителей так же наблюдались отклонения в показателях функции внешнего дыхания (снижение объема форсированного выдоха, жизненной емкости легких, индекса Тиффно). Лабораторные исследования показали повышенные уровни воспалительных маркеров и нарушение перекисного окисления липидов, что свидетельствует о повышенном окислительном стрессе в организме. Также у жителей Кыргызской Республики, проживающих в местностях с повышенным уровнем загрязнителей в атмосфере, уровень качества жизни по опроснику SF-36 снижен по сравнению жителей, где нет атмосферных загрязнений.

3. У лиц, проживающих на территориях с превышением ПДК уровней загрязняющих атмосферный воздух веществ, наблюдаются значительное увеличение микробной обсемененности верхних дыхательных путей, где чаще выявляется микст-флора, при этом преобладают *St. Aureus* и *Str. Pyogenes*. Это

сопровождалось изменениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В частности, установлены изменение клеточного звена, проявляющееся снижением количества CD8-лимфоцитов, повышением CD3+, CD4+, CD16+, CD20+ - лимфоцитов; повышение уровней циркулирующих иммунных комплексов в плазме крови, увеличение содержания ряда цитокинов - интерлейкинов 4, 6, 8, 17, интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$ ; а также нарушения показателей неспецифической резистентности: увеличение показателей НСТ-теста, снижением коэффициента киллинга и фагоцитарного индекса, что свидетельствует о нарушении иммунного ответа на фоне хронического воздействия загрязняющих веществ.

4. Маркерами повышенного риска аллергического ринита у жителей загрязнённого воздуха могут служить изменения в иммунологических показателях: относительное количество CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, уровень иммуноглобулина G, концентрации интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов 6 и 8, фактора некроза опухоли-альфа, фагоцитарного индекса и С-реактивного белка. Риск развития бронхиальной астмы у этой группы может указывать на изменения в количестве CD3+, CD4+, CD20+ лимфоцитов, концентрациях иммуноглобулинов G и E, уровнях циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкинов 4, 6, 8, 17, фактора некроза опухоли-альфа и С-реактивного белка.

5. При воздействии пыли на дыхательную систему животных патологический процесс возникает одновременно и развивается параллельно во всех легочных структурах. При воздействии пыли у животных происходят, дистелектаз, слущивание эпителия, лимфоидные инфильтраты в бронхах и легких, скопление инородных частиц, нарушения микроциркуляции в меньшей степени. При выхлопных газах — явления гипоксии, воспаление, утолщение перегородок, спазм бронхов и ателектаз, выраженные нарушения микроциркуляции.

По результатам эксперимента, возможно четко и ясно проследить явления гипоксии и воспаления. Где в основе патогенеза воспалительных заболеваний легких лежат как раз-таки вышеперечисленные патологические процессы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании развития населенных пунктов следует учитывать расположение возможных источников атмосферного воздуха: промышленных предприятий, теплоэлектростанций, очистных сооружений, дорожных магистралей с интенсивным движением автотранспорта. При этом необходимо предусматривать, что степень загрязнения атмосферы не должна влиять на состояние здоровья и качество жизни населения.

2. Врачам различных звеньев оказания медицинской помощи следует информировать о повышенном риске развития патологии верхних дыхательных путей и аллергизации организма у жителей, проживающих в местностях с повышенным уровнем загрязненности атмосферного воздуха.

3. Внедрение программ мониторинга качества воздуха в районах с высокой загрязненностью для своевременной диагностики заболеваний дыхательной системы.

4. При анализе иммунного статуса жителей загрязнённой атмосферы следует учитывать следующие показатели как факторы прогноза развития аллергического ринита и бронхиальной астмы: относительное количество CD3+, CD4+, CD8+ и CD20+ лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов Ig G и E, уровень циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкины 4, 6, 8, 17, фактор некроза опухоли-альфа, интерферон- $\gamma$ , С-реактивный белок и фагоцитарный индекс.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») [Текст] / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.] // Науч.-практ. ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.
2. Анаев, Э. Х. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания [Текст] / Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 12–20.
3. Аухатова, С. Н. Сравнительная оценка химического загрязнения среды обитания и его влияние на здоровье населения республики Башкортостан [Текст] / С. Н. Аухатова // Гигиена, профпатология и риски здоровью населения: сб. науч. тр. – М., 2016. – С. 60–65.
4. Белов, Г. В. Методы исследования сурфактантной системы легких на секционном материале, в эксперименте и клинике [Текст]: метод. рек. / Г. В. Белов, А. А. Арбузов. – Фрунзе: [б. и.], 1986. – 28 с.
5. Белов, Г. В. Заболеваемость и смертность жителей Кыргызстана от болезней, связанных с окружающей средой [Текст] / Г. В. Белов, Ч. К. Рахимова // Медицина Кыргызстана. – 2017. – № 2. – С. 13–17.
6. Березин, И. И. Определение причинно-следственных связей в системе "Загрязнение атмосферного воздуха – заболеваемость населения" [Текст] / Т. И. Березин, Ю. Ю. Елисеев, А. К. Сергеев // Наука и инновации в медицине. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 230–234.
7. Бикмухаметова, Л. М. Климатозэкологическая обусловленность здоровья населения в условиях среднего Приобья [Текст] / Л. М. Бикмухаметова, С. Н. Русак // Проблемы регион. экологии. – 2019. – № 5. – С. 11–17.
8. Бикмухаметова, Л. М. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения среднего Приобья болезнями органов дыхания [Текст] / Л. М. Бикмухаметова // Проблемы регион. экологии. – 2020. – № 2. – С. 27–32.
9. Бримкулов, Н. Н. Изменение поверхностной активности конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых и больных бронхиальной астмой людей в

процессе адаптации к высокогорью [Текст] / Н. Н. Бримкулов, Г. В. Белов // Сурфактантная и антисурфактантная система легких. – Харьков, 1989. – С. 44–46.

10. Бримкулов, Н. Н. Бронхиальная астма и работа на высокогорных рудниках [Текст] / Н. Н. Бримкулов, Д. В. Винников // Медицина труда и пром. экология. – 2023. – № 12. – С. 826–829.

11. Веремчук, Л. В. Выбор функциональных методов исследования органов дыхания в оценке риска воздействия городской среды на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Л. В. Веремчук, Е. Е. Минеева, Т. И. Виткина // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 23–28.

12. Воздействие климато-погодных параметров на уровень загрязнения атмосферного воздуха города Владивостока микроразмерными частицами [Текст]: свидетельство о регистрации базы данных RU 2019620216, 05.02.2019 / Т. И. Виткина, Л. С. Барскова, Т. А. Гвозденко, Л. В. Веремчук. – Заявка № 2019620078 от 23.01.2019.

13. Гребнев, В. В. Национальный доклад о состоянии окружающей среды Кыргызской Республики 2015-2018 [Текст]. – Бишкек: ГАООСилХ, 2020. – 224 с.

14. Данилова, З. А. Качество атмосферного воздуха и здоровье населения [Текст] / З. А. Данилова // Социология и общество: традиции и инновации в социальном развитии регионов: сб. докл. VI Всерос. социол. конгр. – Москва; Тюмень, 2020. – С. 2360–2366.

15. Сатаева, Н. У. Оценка нейродинамических характеристик мозга и физических параметров подростков высокогорья [Текст] / Н. У. Сатаева, Г. С. Джунусова, С. Б. Ибраимов [и др.] // Вестн. Кырг.-Рос. Славян. ун-та. – 2017. – Т.17, № 7. – С.191–193.

16. Жолдошева, Ч. А. Влияние факторов внешней среды на состояние резистентности слизистой оболочки полости носа [Текст] / Ч. А. Жолдошева // Здравоохранение Кыргызстана. – 2016.

17. Физиология дыхания [Текст]: учеб. пособие., посвящ. 20-летию Кырг.-Рос. славян. ун-та / А. Г. Зарифьян, Т. Н. Наумова, А. К. Нартаева, И. Е. Кононец. – Бишкек: КРСУ, 2013. – 146 с.

18. Зайцева, О. Ю. Вред выхлопных газов автомобилей [Текст] / О. Ю. Зайцева // Успехи соврем. естествознания. – 2010. – № 8. – С. 45.
29. Иванов, В. П. Использование метода условного показателя для комплексной оценки уровня загрязнения воздушной среды Санкт-Петербурга [Текст] / В. П. Иванов, В. С. Марков // Регион. экология. – 2019. – № 3 (57). – С. 123–132.
20. Иванова, С. В. Оценка ингаляционного риска угрозы здоровью населения в зоне выбросов алюминиевого производства (на примере г. Шелехова Иркутской области) [Текст] / С. В. Иванова, И. А. Рябчикова // XXI век. Техносфер. безопасность. – 2017. – Т. 2, № 1 (5). – С. 93–103.
21. Каира, А. Н. Тенденции заболеваемости населения городского округа Мытищи в условиях техногенного воздействия окружающей среды [Текст] / А. Н. Каира, М. Ю. Сычева, Т. В. Соломай // Санитар. врач. – 2018. – № 2. – С. 53–58.
22. Какеев, Б. А. Исследование системы гемостаза у животных в раннем периоде онтогенеза в условиях высокогорья [Текст] / Б. А. Какеев, Ж. А. Качкеев, А. Ж. Дуйшенов // Центр.-Аз. мед. журн. – 2004. – Т.10, прил. 2. – С. 14–16.
23. Калинин, С. И. Статистические методы анализа взаимосвязи качества атмосферного воздуха и состояния здоровья детского населения Кировской области [Текст] / С. И. Калинин, С. И. Торопова // Теорет. и прикл. экология. – 2019. – № 2. – С. 143–148.
24. Сурфактант слизистых как индикатор воздействий внешней среды на организм [Текст] / Р. К. Калматов, Л. М. Джумаева, Г. В. Белов, А. К. Шахматова // Медицина Кыргызстана. – 2009. – № 3. – С. 43–47.
25. Калматов, Р. К. Изменения показателей поверхностного натяжения биологических сред у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой [Электронный ресурс] / Р. К. Калматов, Г. В. Белов, Л. М. Джумаева // Соврем. проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. – Режим доступа: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24109>. – Загл. с экрана.
26. Капцов, В. А. Выбор работодателем средств индивидуальной защиты органов дыхания в зависимости от результатов их испытаний на рабочих местах

(обзор) [Текст] / В. А. Капцов, А. В. Чиркин // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 8. – С. 845–850.

27. Комплексная оценка состояния окружающей среды промышленного города [Текст] / О. В. Клепиков, А. С. Самойлов, И. Б. Ушаков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 8. – С. 686–692.

28. Слынько, Т. Н. Морфофункциональные изменения в щитовидной железе в ранний период после месячного пребывания в высокогорье Кыргызстана [Текст] / Т. Н. Слынько // Евраз. союз ученых. – 2016. – № 3 (24). – С. 67–68.

29. Кокоулина, А. А. Подходы к совершенствованию программ мониторинга атмосферного воздуха с использованием критериев риска здоровью населения [Текст] / А. А. Кокоулина, С. Ю. Балашов // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. / под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. – М., 2018. – С. 228–233.

30. Косяченко, Г. Е. Оценка вентиляционной функции системы дыхания и уровни пылевой нагрузки на легкие у разных профессиональных групп горнорабочих калийных рудников [Текст] / Г. Е. Косяченко // Здоровье и окружающая среда. – 2015. – Т. 2, № 25. – С. 26–29.

31. Краснокутская, Н. В. Воздействие поллютантов, содержащихся в атмосфере Комсомольска-на-Амуре, на здоровье населения [Текст] / Н. В. Краснокутская // Амур. науч. вестн. – 2017. – № 1. – С. 120–124.

32. Кыргызстан [Текст]: крат. стат. справ. 2018-2020. – Бишкек: Нацстатком Кырг. Респ., 2021. – 59 с.

33. Провоспалительные и оппозиторные цитокины при хроническом обструктивном заболевании легких [Текст] / М. И. Китаев, Б. Т. Саманчина, Э. С. Майназарова [и др.] // Вестн. Кырг.-Рос. Славян. ун-та. – 2012. – Т.12, № 1. – С. 110–113.

34. Куттубаев, О. Т. Высокогорная гипоксия [Текст] / О. Т. Куттубаев. – Бишкек: [б. и.], 1999. – 112 с.

35. Лещук, С. И.. Взаимосвязь загрязнения окружающей среды и экологически обусловленной заболеваемости населения на территории техногенного загрязнения [Текст] / С. И. Лещук, И. В. Суркова, Н. В. Сенкевич // Изв. вузов. Северо-Кавказ. регион. Сер. Естеств. науки. – 2017. – № 2 (194). – С. 110–117.
36. Лушникова, О. Л. Влияние градообразующих предприятий на здоровье населения моногородов Хакасии [Текст] / О. Л. Лушникова // Изв. Юго-Запад. гос. ун-та. Сер. Экономика. Социология. Менеджмент. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 187–198.
37. Лю, М. Б. Оценка заболеваемости населения г. Алматы легочными болезнями в контексте с загрязнением атмосферного воздуха [Текст] / М. Б. Лю, Н. А. Ибрагимова, Д. А. Адамбеков // Наука и здравоохранение. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 90–99.
38. Ляпина, С. А. Болезни органов дыхания населения республики Мордовия как маркеры загрязнения атмосферного воздуха [Текст] / С. А. Ляпина, И. В. Шулигина, В. А. Кузнецова // Проблемы науки. – 2018. – № 8 (32). – С. 58–59.
39. Маклакова, О. А. Оценка риска развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения (когортное исследование) [Текст] / О. А. Маклакова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 56–63.
40. Медведева, М. С. Анализ негативного влияния загрязнения воздушного бассейна республики Крым на увеличение заболеваний бронхолегочной патологии в данном регионе [Текст] / М. С. Медведева, С. В. Иванов // Modern Science. – 2020. – № 5-3. – С. 454–459.
41. Мешков, Н. А. Причинная обусловленность факторами риска экологически зависимой патологии среди населения нефтедобывающих регионов [Текст] / Н. А. Мешков, Е. А. Вальцева, И. Б. Андрюшин // Междунар. журн. прикл. и фундам. исслед. – 2018. – № 11, ч. 2. – С. 289–294.
42. Изменения поверхностной активности и клеточного состава бронхоальвеолярного смыва у больных бронхиальной астмой [Текст] / М. М.

Миррахимов, Н. Н. Бримкулов, В. Т. Лямцев, Г. В. Белов // Терапевт. арх. – 1987. – № 3. – С. 31–36.

43. Национальный доклад о состоянии окружающей среды 2015-2018 годы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://aarhus.kg/ru/natsionalnyj-doklad-o-sostoyanii-okruzhayushhej-sredy-2015-2018-goda>. – Загл. с экрана.

44. Монолбаев, К. М. Результаты социологического исследования качества воздуха внутри помещений и состояния здоровья жителей города Ош [Текст] / К. М. Монолбаев, А. А. Айдаралиев // Медицина Кыргызстана. – 2011. – № 7. – С. 48–51.

45. Муратов, Ж. К. Влияние высокогорных факторов на организм человека [Текст] / Ж. К. Муратов // Новое слово в науке: перспективы развития: материалы VII Междунар. науч.–практ. конф. (Чебоксары, 15 янв. 2016 г.): в 2-х т. / редкол.: О. Н. Широков [и др.] – Чебоксары: Интерактив плюс, 2016. – Т. 1. – С. 129–133.

46. Мухамадиев, Р. А. Ответная реакция верхних дыхательных путей на воздействие загрязняющих веществ атмосферного воздуха [Текст] / Р. А. Мухамадиев, Ш. М. Исмагилов // Вестн. оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 4. – С. 14–17.

47. Влияние кратковременной и длительной адаптации к высокогорью на процесс заживления гнойной раны в эксперименте [Текст] / К. М. Мамакеев, Б. С. Ниязов, Н. К. Абдылдаев [и др.] // Междунар. журн. прикл. и фундам. исслед. – 2019. – № 3. – С. 39–43.

48. Прокопова, А. Ю. Загрязнение воздуха – один из основных факторов риска для здоровья населения [Текст] / А. Ю. Прокопова // Смолен. мед. альм. – 2015. – № 3. – С. 115–117.

49. Оценка многосредового риска для здоровья населения, проживающего на территориях интенсивной нефтедобычи [Текст] / М. В. Пушкарева, Л. О. Лейбович, А. А. Чиркова, А. В. Коноплев // Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. – 2015. – № 1. – С. 27–30.

50. Русак, С. Н. Аэрогенные поллютанты как факторы риска развития и обострения болезней органов дыхания [Текст] / С. Н. Русак, Л. М. Бикмухаметова,

А. А. Голенкова // Северный регион: наука, образование, культура. – 2015. – № 2 (32). – С. 61–65.

51. Собуров, К. А. Особенности иммунной реактивности у постоянных жителей горных регионов [Текст] / К. А. Собуров // Ульян. мед.-биол. журн. – 2011. – № 4. – С. 69–76.

52. Серёгина, И. С. Причинно-следственные связи первичной заболеваемости органов дыхания у населения Новодвинска с уровнем загрязнения атмосферного воздуха [Текст] / И. С. Серёгина, Е. Д. Кожевина // Бюл. Север. гос. мед. ун-та. – 2019. – № 1 (42). – С. 216–217.

53. Степанова, Н. В. Оценка длительного загрязнения взвешенными частицами PM<sub>2.5</sub> и PM<sub>10</sub> атмосферного воздуха г. Казани [Текст] / Н. В. Степанова, С. Ф. Фомина // Анализ риска здоровью – 2020: материалы X Всерос. науч.-практ. конф.: в 2-х т. / под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. – М., 2020. – Т. 1. – С. 262–271.

54. Суранова, Г. Ж. Анализ уровней цитокинов у больных атеросклерозом периферических сосудов в условиях техногенного загрязнения [Текст] / Г. Ж. Суранова, Э. С. Майназарова, Р. Р. Тухватшин // Рус. мед. журн. – 2018. – № 11 (I). – С. 27–30.

55. Анализ пространственно-временной связи загрязнения воздушного бассейна и заболеваний органов дыхания населения г. Минска [Текст] / А. Г. Сыса, Е. П. Живицкая, А. М. Миндрик, М. А. Дубина // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – № 4 (89). – С. 87–92.

56. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния выбросов металлургического производства [Текст] / И. В. Тихонова, М. А. Землянова, Ю. В. Кольдибекова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 61–69.

57. Точилкина, Н. В. Оценка влияния индекса загрязнения атмосферы на медико-демографические показатели жителей города Саратова [Текст] / Н. В. Точилкина // Самар. науч. вестн. – 2016. – № 4 (17). – С. 65–70.

58. Тухватшин, Р. Р. Пути и методы решения современных медико-экологических проблем [Текст] / Р. Р. Тухватшин // Тухватшин Р. Р. Кинетика науки: актовая речь на заседании учен. совета КГМА им. И. К. Ахунбаева 14 апр. 2021 г. – Бишкек, 2011. – Ч. 1. – С. 7–53.

59. Чеботарёв, А. Г. Профессиональные риски, патология органов дыхания горнорабочих, обслуживающих самоходные машины с дизельным приводом [Текст] / А. Г. Чеботарёв, И. Ю. Гибадулина // Горн. пром-сть. – 2016. – № 2 (126). – С. 75–79.

60. Роль компонентов функционального состояния человека-оператора в обеспечении профессиональной деятельности в высокогорье [Текст] / А. С. Шаназаров, М. Ю. Глушкова, Ш. Ю. Айсаева, Д. Ш. Чынгышпаев // Журн. мед.-биол. исслед. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 55–65.

61. Шаршенова, А. А. Обзор исследований по гигиене окружающей среды в Кыргызской Республике [Текст] / А. А. Шаршенова, А. К. Шахматова // Медицина Кыргызстана. – 2013. – № 4. – С. 170–180.

62. Щербатюк, А. П. Экологическая оценка качества атмосферного воздуха сибирского Федерального округа на примере Забайкальского края [Текст] / А. П. Щербатюк // Вестн. Забайкал. гос. ун-та. – 2017. – Т. 23, № 10. – С. 38–45.

63. Щербатюк, А. П. Региональный аспект экологической безопасности воздушной среды городов в условиях внутриконтинентальных межгорных котловин [Текст] / А. П. Щербатюк // Вестн. Забайкал. гос. ун-та. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 22–38.

64. Юсупов, Р. А. Интервью «Третьему полюсу» [Электронный ресурс] / Р. А. Юсупов. – 2021. Режим доступа: URL: <https://dialogue.earth/ru/589/71534/> . – Загл. с экрана.

65. Ответная реакция системы "Переокисление липидов – антиоксидантная защита" на комплексное воздействие природно-экологических факторов при заболеваниях органов дыхания [Текст] / В. И. Янькова, Л. В. Веремчук, Т. И. Виткина [и др.] // Сиб. науч. мед. журн. – 2016. – Т. 36, № 3. – С. 94–102.

66. Abramson, M. J., Guo Y. Indoor endotoxin exposure and ambient air pollutants interact on asthma outcomes [Text] / M. J. Abramson, Y. Guo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 200, N 6. – P. 652–654.
67. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO<sub>2</sub> pollution: Estimates from global datasets [Text] / P. Achakulwisut, M. Brauer, P. Hystad, S. C. Anenberg // *Lancet Planet Health.* – 2019. – Vol. 3, N 4. – e166–e178.
68. The impact of nitration on the structure and immunogenicity of the major birch pollen allergen Bet v 1.0101 [Text] / C. Ackaert, S. Kofler, J. Horejs-Hoeck [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 8. – e104520.
69. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis [Text] / M. Adam, T. Schikowski, A. E. Carsin [et al.] // *Eur. Respir J.* – 2015. – Vol. 45, N 1. – P. 38–50.
70. Ambient coarse particulate matter and human health: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. D. Adar, P. A. Filigrana, N. Clements, J. L. Peel // *Curr. Environ. Health Rep.* – 2014. – Vol. 1, N 3. – P. 258–274.
71. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document [Text] / I. Agache, R. Miller, J. E. Gern [et al.] // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74, N 3. – P. 449–463.
72. Air quality in Europe – 2018 report [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2018>. – Загл. с экрана.
73. Saharan dust, climate variability, and asthma in Grenada, the Caribbean [Text] / M. Akpınar-Elci, F. E. Martin, J. G. Behr, R. Diaz // *Int. J. of Biometeorology.* – 2015. – Vol. 59, N 11. – P. 1667–1671.
74. The clear and persistent impact of air pollution on chronic respiratory diseases: a call for interventions [Text] / I. Annesi-Maesano, F. Forastiere, J. Balmes [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57, N 3. – 2002981.

75. Air pollution exposure-the (in)visible risk factor for respiratory diseases [Text] / G. P. Bălă, R. M. Râjnoveanu, E. Tudorache [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* - 2021. – Vol. 28, N 16. – P. 19615-19628.
76. Effects of biomass smoke on pulmonary functions: a case control study [Text] / B. Balcan, S. Aakan, A. O. Ugurlu [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 1615–1622.
77. Allergy and asthma: effects of the exposure to particulate matter and biological allergens [Text] / S. Baldacci, S. Maio, S. Cerrai [et al.] // *Respir. Med.* – 2015. – Vol. 109, N 9. – P. 1089–1104.
78. Bari, M. A. Characteristics of air quality and sources affecting fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) levels in the City of Red Deer, Canada [Text] / M. A. Bari, W. B. Kindziarski // *Environ.l Pollution.* – 2017. – Vol. 221. – P. 367–376.
79. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: Retrospective Cohort Study [Text] / F. Barone-Adesi, R. S. Chapman, D. T. Silverman [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345 (7874). – e 5414.
80. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen [Text] / I. Beck, S. Jochner, S. Gilles [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, N 11. – e80147.
81. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control [Text] / M. Belhassen, P. Demoly, E. Bloch-Morot [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, N 6. – P. 948–958.
82. Air pollutants and daily number of admissions to psychiatric emergency services: evidence for detrimental mental health effects of ozone [Text] / f. Bernardini, L. Attademo, R. Trezzi [et al.] // *Epidemiol. and Psychiatr. Sci.* – 2019. – Vol. 29. – e66.
83. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings [Text] / C. Billionnet, E. Gay, S. Kirchner [et al.] // *Environ. Res.* – 2011. – Vol. 111, N 3. – P. 425–434.
84. Air pollution from livestock farms is associated with airway obstruction in neighboring residents [Text] / F. Borlee, C. J. Yzermans, B. Aalders [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196, N 9. – P. 1152–1161.

85. Traffic-related Air Pollution, Lung Function, and Host Vulnerability. New Insights from the PARIS Birth Cohort [Text] / N. Bougas, F. Rancière, N. Beydon [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2018. – Vol. 15, N 5. – P.599–607.
86. Traffic related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function [Text] / G. Bowatte, C. J. Lodge, L. D. Knibbs [et al.] // *Environ. Int.* – 2018. – Vol. 113. – P. 170–176.
87. Association between air pollution and rhinitis incidence in two European cohorts [Text] / E. Burte, B. Leynaert, R. Bono [et al.] // *Environ Int.* – 2018. – Vol. 115. – P. 257–266.
88. Cadelis, G. Short-term effects of the particulate pollutants contained in Saharan dust on the visits of children to the emergency department due to asthmatic conditions in Guadeloupe (French Archipelago of the Caribbean) [Text] / G. Cadelis, R. Tourres, J. Molinie // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 3. – e91136.
89. Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence: a BioSHaRE approach [Text] / Y. Cai, W. L. Zijlema, D. Doiron [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, N 1. – P.1502127.
90. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? [Text] / M. A. Calderon, A. Linneberg, J. Kleine-Tebbe [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136, N 1. – P. 38–48.
91. Controlled human exposures to diesel exhaust: a human epigenome-wide experiment of target bronchial epithelial cells [Text] / A. Cardenas, R. Fadadu, L. Van Der Laan [et al.] // *Environ. Epigenet.* – 2021. – Vol. 7, N 1. – dvab003.
92. Personal strategies to minimise effects of air pollution on respiratory health: advice for providers, Patients and the Public [Text] / C. Carlsten, S. Salvi, G. W. Wong, K. F. Chung // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, N 6. – 1902056.
93. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: an update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis [Text] / A. Carsin, T. Romain, S. Ranque [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, N 11. – P. 1632–1642.

94. Cecchi, L. External exposome and allergic respiratory and skin diseases [Text] / L. Cecchi, G. D'Amato, I. Annesi-Maesano // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, N 3. – P. 846–857.
95. Air pollution enhance the progression of restrictive lung function impairment and diffusion capacity reduction: an elderly cohort study [Text] / C. H. Chen, C. D. Wu, Y. L. Lee [et al.] // *Respir. Res.* – 2022. – Vol. 23, N 1. – P. 186.
96. Ciganek, M. Chemical characterization of volatile organic compounds on animal farms [Text] / M. Ciganek, J. Neca // *Veterinari Medicina.* – 2008. – Vol. 53, N 12. – P. 641–651.
97. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study [Text] / C. Colas, M. Brosa, E. Anton [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, N 6. – P. 959–966.
98. SINPHONIE – Schools Indoor Pollution and Health Observatory Network in Europe - Final Report [Электронный ресурс] / E. Csobod, I. Annesi-Maesano, P. Carrer [et al.]. – 2014. – Режим доступа: <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC91160>. – Загл. с экрана.
99. Traffic generated emissions alter the lung microbiota by promoting the expansion of Proteobacteria in C57Bl/6 mice placed on a high-fat diet [Text] / S. Daniel, V. Pusadkar, J. McDonald [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* - 2021. – Vol. 213. – 112035.
100. Acute exposure to diesel and sewage biodiesel exhaust causes pulmonary and systemic inflammation in mice [Text] / J. M. de Brito, T. Mauad, G. F. Cavalheiro [et al.] // *Sci. Total. Environ.* – 2018. – Vol. 628. – P. 1223–1233.
101. Allergy in severe asthma [Text] / S. R. Del Giacco, A. Bakirtas, E. Bel [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, N 2. – P. 207–220.
102. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study [Text] / D. Doiron, K. de Hoogh, N. Probst-Hensch [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, N 1. – 1802140.

103. Region-specific sensitivity of anemophilous pollen deposition to temperature and precipitation [Text] / T. H. Donders, K. Hagemans, S. C. Dekker [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, N 8. – e104774.

104. Pathological cardiopulmonary evaluation of rats chronically exposed to traffic-related air pollution [Text] / S. Edwards, G. Zhao, J. Tran [et al.] // Health Perspect. – 2020. – Vol. 128, N 12. – P. 127003.

105. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma [Text] / I. Eguiluz-Gracia, A. G. Mathioudakis, S. Bartel [et al.] // Allergy. – 2020. – Vol. 75, N 9. – P. 2170–2184.

106. Clinical Manifestations and Changes of Haematological Markers among Active People Living in Polluted City: The Case of Douala, Cameroon [Text] / T. J. Eloge, O. Nadine, D. Solange [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2021. – Vol. 18, N 2. –P. 665.

107. Nitrogen dioxide exposure in school classrooms of inner-city children with asthma [Text] / J. M. Gaffin, M. Hauptman, C. R. Petty [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 141, N 6. – P. 2249–2255.

108. Gakidou, E. Global, regional, and comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990– 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [Text] / E. Gakidou, A. Afshin, A. A. Abajobir // Lancet. – 2017. – Vol. 390, N 10100. – P. 1345–1422.

109. Oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity: recent insights [Text] / R. S. Gangwar, G. H. Bevan, R. Palanivel [et al.] // Redox Biology. – 2020. – Vol. 34. – P. 101545.

110. Garcia-Mozo, H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: a review [Text] / H. Garcia-Mozo // Allergy. – 2017. – Vol. 72, N 12. – P. 1849–1858.

111. Effect of air pollution on exacerbations of bronchiectasis in Badalona, Spain, 2008-2016 [Text] / I. Garcia-Olivé, Z. Stojanovic, J. Radua [et al.] // Respiration. – 2018. – Vol. 96, N 2. – P. 111–116.

112. Ghebreyesus, T. A. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action [Text] / T. A. Ghebreyesus // *Lancet*. – 2018. – Vol. 39. – P. 641–643.

113. Pollen derived low molecular compounds enhance the human allergen specific immune response in vivo [Text] / S. Gilles-Stein, I. Beck, A. Chaker [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2016. – Vol. 46, N 10. – P. 1355–1365.

114. The impact of acute air pollution fluctuations on bronchiectasis pulmonary exacerbation: a case-crossover analysis [Text] / P. C. Goeminne, B. Cox, S. Finch [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52, N 1. – P. 1702557.

115. Greenland, S. Concepts and pitfalls in measuring and interpreting attributable fractions, prevented fractions, and causation probabilities [Text] / S. Greenland // *Ann. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25, N 3. – P. 155–161.

116. Guarnieri, M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma [Text] / M. Guarnieri, J. R. Balmes // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, N 9928. – P. 1581–1592.

117. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis [Text] / G. B. Hamra, N. Guha, A. Cohen [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2014. – Vol. 122, N 9. – P. 906–911.

118. Does the oxidative stress play a role in the associations between outdoor air pollution and persistent asthma in adults? Findings from the EGEA study [Text] / A. Havet, Z. Li, F. Zerimech [et al.] // *Environ. Health: A Global Access Science Source*. – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 90.

119. The nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat protein 3 inflammasome/IL-1 receptor I axis mediates innate, but not adaptive, immune responses after exposure to particulate matter under 10  $\mu\text{m}$  [Text] / J. A. Hirota, M. J. Gold, P. R. Hiebert [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 52, N 1. – P. 96–105.

120. Prenatal particulate air pollution and asthma onset in urban children. Identifying sensitive windows and sex differences [Text] / H. H. Hsu, Y. H. Chiu, B. A. Coull [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192, N 9. – P. 1052–1059.

121. Association between chronic obstructive pulmonary disease and PM2.5 in Taiwanese nonsmokers [Text] / H. C. Huang, F. C. Lin, M. F. Wu [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2019. – Vol. 222, N 5. – P. 884–888.

122. Reduction in polyamine catabolism leads to spermine-mediated airway epithelial injury and induces asthma features [Text] / V. Jain, S. Raina, A. P. Gheware [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol.73, N 10. – P. 2033–2045.

123. Jassal, M. S. Correlation of ambient pollution levels and heavily-trafficked roadway proximity on the prevalence of smear-positive tuberculosis [Text] / M. S. Jassal, I. Bakman, B. Jones // *Public. Health.* – 2012. – Vol. 127, N 3. – P. 268–274.

124. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure [Text] / K. A. Johannson, E. Vittinghoff, K. Lee [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2014. – Vol. 43, N 4. – P. 1124–1131.

125. Air pollution exposure is associated with lower lung function, but not changes in lung function, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / K. A. Johannson, E. Vittinghoff, J. Morisset [et al.] // *Chest.* – 2018. – Vol. 154, N 1. – P. 119–125.

126. Johannson, K. A. Air pollution exposure: a novel environmental risk factor for interstitial lung disease? [Text] / K. A. Johannson, J. R. Balmes, H. R. Collard // *Chest.* – 2015. – Vol. 147, N 4. – P. 1161–1167.

127. Effect of personal exposure to black carbon on changes in allergic asthma gene methylation measured 5 days later in urban children: importance of allergic sensitization [Text] / K. H. Jung, S. Lovinsky-Desir, B. Yan [et al.] // *Clin. Epigenetics.* – 2017. – Vol. 9. – P. 61.

128. Katelaris, C. H. Climate change: allergens and allergic diseases [Text] / C. H. Katelaris, P. J. Beggs // *Intern. Med. J.* – 2018. – Vol. 48, N 2. – P. 129–134.

129. Acute and chronic exposure to air pollution in relation with incidence, prevalence, severity and mortality of COVID-19: a rapid systematic review [Text] / P. D. Katoto, A. S. Brand, B. Bakan [et al.] // *Environ. Health.* – 2021. – Vol. 20, N 1. – P. 41.

130. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe [Text] / H. Khreis, M. Cirach, N. Mueller [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, N 4. – P. 1802194.

131. Association between ambient fine particulate matter with blood pressure levels among Iranian individuals admitted for cardiac and respiratory diseases: Data from CAPACITY study [Text] / A. Khosravi, H. Rajabi, M. Vakhshoori [et al.] // *ARYA Atheroscler.* – 2020. – Vol.16, N 4. – P. 178–184.

132. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis [Text] / H. Khreis, C. Kelly, J. Tate [et al.] // *Environ. Int.* – 2017. – Vol. 100. – P. 1–31.

133. Kravchenko, J. The impact of coal-powered electrical plants and coal ash impoundments on the health of residential communities [Text] / J. Kravchenko, H. K. Lysterly // *North Carolina Medical. J.* – 2018. – Vol.79, N 5. – P. 289–300.

134. Differential injurious effects of ambient and traffic-derived particulate matter on airway epithelial cells [Text] / R. K. Kumar, A. M. Shadie, M. P. Bucknall [et al.] // *Respirology.* – 2015. – Vol. 20, N 1. – P. 73–79.

135. Exposure to volatile organic compounds and airway inflammation [Text] / J. W. Kwon, H. W. Park, W. J. Kim [et al.] // *Environ. Health: A Global Access Science Source.* – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 65.

136. Ambient air pollution and risk of tuberculosis: a cohort study [Text] / T. C. Lai, C. Y. Chiang, C. F. Wu [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2016. – Vol. 73, N 1. – P. 56–61.

137. Sources and characteristics of particulate matter in subway tunnels in Seoul, Korea [Text] / Y. Lee, Y. C. Lee, T. Kim [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2018. – Vol. 15, N 11. – P. 2534.

138. Ultrafine particulate air pollution and pediatric emergency-department visits for main respiratory diseases in Shanghai, China [Text] / H. Li, X. Li, H. Zheng [et al.] // *Sci. Total. Environ.* – 2021. – Vol. 775. – P. 145777.

139. Long-term effect of exposure to ambient air pollution on the risk of active tuberculosis. International [Text] / Z. Li, X. Mao, Q. Liu [et al.] // *J. Inf. Dis.* – 2019. – Vol. 87. – P. 177–184.

140. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, an ecological analysis

[Text] / L. Liang, Y. Cai, B. Barratt [et al.] // The Lancet Planet. Health. – 2019. – Vol. 3 N 6. – e270–e279.

141. Acute effects of ambient air pollution exposure on lung function in the elderly in Hangzhou, China [Text] / H. Liao, S. Chen, S. Xu [et al.] // Int. J. Environ. Health Res. – 2023. – Vol. 33, N 10. – P. 1022–1032.

142. A global perspective on coal-fired power plants and burden of lung cancer [Text] / C. K. Lin, R. T. Lin, T. Chen [et al.] // Environ. Health: A Global Access Sci. Source. – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 9.

143. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Asthma Mortality [Text] / Y. Liu, J. Pan, H. Zhang [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 200, N 1. – P. 24–32.

144. Liu, Y. M. Effect of air pollution on health care expenditure: Evidence from respiratory diseases [Text] / Y. M. Liu, C. K. Ao // Health Econ. – 2021. – Vol. 30, N 4. – P. 858–875.

145. Pollutant exposures from natural gas cooking burners: a simulation-based assessment for Southern California [Text] / J. M. Logue, N. E. Klepeis, A. B. Lobscheid, B. C. Singer // Environ. Health Perspect. – 2014. – Vol. 122, N 1. – P. 43–50.

146. Cell cycle alterations induced by urban PM<sub>2.5</sub> in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved [Text] / E. Longhin, J. A. Holme, K. B. Gutzkow [et al.] // Part. Fibre Toxicol. – 2013. – Vol. 10, N 1. – P. 63.

147. Maheswari, S. Pethannan R., Sabarimurugan S. Air pollution enhances susceptibility to novel coronavirus (COVID-19) infection - an impact study [Text] / S. Maheswari, R. Pethannan, S. Sabarimurugan // Environ. Anal. Health Toxicol. – 2020. – Vol. 35, N 4. – e2020020-0.

148. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review [Text] / I. Manisalidis, E. Stavropoulou, A. Stavropoulos, E. Bezirtzoglou // Front. Public. Health. – 2020. – Vol. 8. – P. 14.

149. Effects on health of air pollution: a narrative review [Text] / P. M. Mannucci, S. Harari, I. Martinelli, M. Franchini // Intern. Emerg. Med. – 2015. – Vol. 10, N 6. – P. 657–662.

150. Scoping Review-The Association between Asthma and Environmental Chemicals [Text] / T. Mattila, T. Santonen, H. R. Andersen [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, N 3. – P. 1323.

151. Mortality and hospitalization associated to emissions of a coal power plant: a population-based cohort study [Text] / F. Minichilli, F. Gorini, E. Bustaffa [et al.] // *Sci. Total Environ*. – 2019. – Vol. 694. – e133757.

152. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation [Text] / Y. Mitamura, S. Nunomura, Y. Nanri [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, N 9. – P. 1881–1891.

153. Vitamin D insufficiency in the first 6 months of infancy and challenge-proven IgE-mediated food allergy at 1 year of age: a case-cohort study [Text] / J. Molloy, J. J. Koplin, K. J. Allen [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, N 8. – P. 1222–1231.

154. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project [Text] / A. Molter, A. Simpson, D. Berdel [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2015. – Vol. 45, N 3. – P. 610–624.

155. Respiratory Effects of Exposure to Traffic-Related Air Pollutants During Exercise [Text] / G. Morici, F. Cibella, A. Cogo A. [et al.] // *Front. Public Health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 575137.

156. Acute respiratory infection related to air pollution in Bamenda, North West Region of Cameroon [Text] / M. Nsoh, B. O. Y. Mankollo, M. Ebongue [et al.] // *Pan. Afr. Med. J*. – 2019. – Vol. 32. – P. 99.

157. Volatile organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review [Text] / U. B. Nurmatov, N. Tagiyeva, S. Semple [et al.] // *Eur. Respir. Rev*. – 2015. – Vol. 24, N 135. – P. 92–101.

158. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis [Text] / P. Orellano, N. Quaranta, J. Reynoso [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12, N 3. – e0174050.

159. Structural Characteristics and functional implications of PM<sub>2.5</sub> bacterial communities during fall in Beijing and Shanghai, China [Text] / Y. Pan, X. Pan, H. Xiao, Xiao H. // *Front. Microbiol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2369.

160. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network) [Text] / L. Perez, C. Declercq, C. Iniguez [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, N 3. – P. 594–605.

161. Pfeffer, P. E. Air Pollution and Asthma: Mechanisms of Harm and Considerations for Clinical Interventions [Text] / P. E. Pfeffer, I. S. Mudway, J. Grigg // *Chest.* – 2020. – Vol. 159, N 4. – P. 1346–1355.

162. A systematic literature review and critical appraisal of epidemiological studies on outdoor air pollution and tuberculosis outcomes [Text] / I. Popovic, R. J. Soares, E. G. Magalhaes [et al.] // *Environ. Res.* – 2019. – Vol. 170. – P. 33–45.

163. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) [Text] / O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, R. Beelen [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, N 9. – P. 813–822.

164. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [Text] / G. Raghu, H. R. Collard, J. J. Egan [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183, N 6. – P. 788–824.

165. Air pollution and climate change effects on allergies in the anthropocene: abundance, interaction, and modification of allergens and adjuvants [Text] / K. Reinmuth-Selzle, C. J. Kampf, K. Lucas [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2017. – Vol. 51, N 8. – P. 4119–4141.

166. Controlled diesel exhaust and allergen coexposure modulates microRNA and gene expression in humans: Effects on inflammatory lung markers [Text] / C. F. Rider, M. Yamamoto, O. P. Gunther [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, N 6. – P. 1690–1700.

167. Nonallergic rhinitis and lower airway disease [Text] / C. Rondon, G. Bogas, E. Barrionuevo [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, N 1. – P. 24–34.

168. Sensitization to dust mite defines different phenotypes of asthma: a multicenter study [Text] / S. Ruggieri, G. Drago, V. Longo [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 28, N 7. – P. 675–682.

169. Indoor air quality in schools of a highly polluted south Mediterranean area [Text] / S. Ruggieri, V. Longo, C. Perrino [et al.] // *Indoor Air*. – 2019. – Vol. 29, N 2. – P. 276–290.

170. Environmental air pollution: respiratory effects [Text] / U. P. Santos, M. A. Arbex, A. L. Braga [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2021. – Vol. 47, N 1. – e20200267.

171. Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years [Text] / H. Sbihi, L. Tamburic, M. Koehoorn, M. Brauer // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, N 4. – P. 1062–1071.

172. Evaluating the efficacy of cloth facemasks in reducing particulate matter exposure. Comparative Study [Text] / K. M. Shakya, A. Noyes, R. Kallin, R. E. Peltier // *J. Expo Sci. Environ. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 27, N 3. – P. 352–357.

173. The influence of chemical composition, aerosol acidity, and metal dissolution on the oxidative potential of fine particulate matter and redox potential of the lung lining fluid [Text] / P. Shahpoury, Z. Zhang, A. Arangio [et al.] // *Environ. Int.* – 2021. – Vol. 148. – P. 106343.

174. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children [Text] / M. Simoni, I. Annesi-Maesano, T. Sigsgaard [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35, N 4. – P. 742–749.

175. Total viable molds and fungal DNA in classrooms and association with respiratory health and pulmonary function of European schoolchildren [Text] / M. Simoni, G. H. Cai, D. Norback [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 22, N 8. – P. 843–852.

176. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019 [Text] / D. Singh, A. Agusti, A. Anzueto [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, N 5. – P. 1900164.

177. The contribution of particulate matter to respiratory allergy [Text] / M. Sompornrattanaphan, T. Thongngarm, P. Ratanawatkul [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 38, N 1. – P. 19–28.

178. Suhaimi, N. F. The impact of traffic-related air pollution on lung function status and respiratory symptoms among children in Klang Valley, Malaysia [Text] / N. F.

Suhaimi, J. Jalaludin, M. A. Mohd Juhari // *Int. J. Environ. Health Res.* – 2022. – Vol. 32, N 3. – P. 535–546.

179. Systematic review and meta-analysis of the association between ambient nitrogen dioxide and respiratory disease in China [Text] / J. Sun, A. J. Barnes, D. He [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2017. – Vol. 14, N 6. – P. 646.

180. Ozone-induced injury and oxidative stress in bronchiolar epithelium are associated with altered pulmonary mechanics [Text] / V. R. Sunil, K. N. Vayas, C. B. Massa [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2013. – Vol. 133, N 2. – P. 309–319.

181. Estimation of PM(10) pollutant and its effect on total mortality (TM), hospitalizations due to cardiovascular diseases (HACD), and respiratory disease (HARD) outcome [Text] / N. Tahery, S. Geravandi, G. Goudarzi [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2021. – Vol. 28, N 17. – P. 22123–22130.

182. Takaoka, M. Current asthma, respiratory symptoms and airway infections among students in relation to the school and home environment in Japan [Text] / M. Takaoka, K. Suzuki, D. Norback // *Asthma.* – 2017. – Vol. 54, N 6. – P. 652–661.

183. Identification of patterns of factors preceding severe or life-threatening asthma exacerbations in a nationwide study [Text] / H. Tanaka, E. Nakatani, Y. Fukutomi [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, N 5. – P. 1110–1118.

184. Contribution of fine particulate matter to present and future premature mortality over Europe: A non-linear response [Text] / P. Tarín-Carrasco, U. Im, C. Geels [et al.] // *Environ. Int.* – 2021. – Vol. 153. – P. 106517.

185. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort [Text] / J. D. Thacher, O. Gruzieva, G. Pershagen [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, N 6. – P. 967–974.

186. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework [Text] / G. D. Thurston, H. Kipen, I. Annesi-Maesano [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, N 1. – e1600419.

187. Short-term effects of ambient fine particulate matter pollution on hospital visits for chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, China [Text] / Y. Tian, X.

Xiang, J. Juan [et al.] // *Environ. Health: A Global Access Sci. Source.* – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 21.

188. Paschalis Steiropoulos, and Krzysztof Kowal. Impact of air pollution on asthma outcomes [Text] / A. I. Tiotiu, P. Novakova, D. Nedeva [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2020. – Vol. 17, N 17. – P. 6212.

189. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms [Text] / A. Valavanidis, T. Vlachogianni, K. Fiotakis, S. Loridas // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2013. – Vol. 10, N 9. – P. 3886–3907.

190. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory [Text] / L. V. Veremchuk, K. Tsarouhas, T. I. Vitkina [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2018. – Vol. 235. – P. 489–496.

191. An urban-rural and sex differences in cancer incidence and mortality and the relationship with PM 2.5 exposure: an ecological study in the southeastern side of Hu Line [Text] / H. Wang, Z. Gao, J. Ren [et al.] // *Chemosphere.* – 2019. – Vol. 216. – P.766–773.

192. Spatio-temporal variation characteristics of PM2.5 in the Beijing–Tianjin–Hebei Region, China, from 2013 to 2018 [Text] / I. Wang, Q. Xiong, G. Wu [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2019. – Vol. 16, N 21. – P 4276.

193. The impact of carbon monoxide on years of life lost and modified effect by individual- and city-level characteristics: Evidence from a nationwide time-series study in China [Text] / Y. Wang, J. Li, L. Wang [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2021. – Vol. 210. – P. 111884.

194. Aryl hydrocarbon receptor activation by diesel exhaust particles mediates epithelium-derived cytokines expression in severe allergic asthma [Text] / C. M. Weng, C. H. Wang, M. J. Lee [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, N 11. – P. 2192–2204.

195. Whitsett, J. A. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity [Text] / J. A. Whitsett, T. Alenghat // *Nat. Immunol.* – 2015. – Vol. 16, N 1. – P. 27–35.

196. Exposure to ambient particulate matter is associated with accelerated functional decline in idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / C. J. Winterbottom, R. J. Shah, K. C. Patterson [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153, N 5. – P.1221–1228.
197. WHO air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide: global update 2005 [Text]. – Geneva: WHO, 2006. – 21 p.
198. Spatial association between outdoor air pollution and lung cancer incidence in China [Text] / D. F. Xing, C. D. Xu, X. Y. Liao [et al.] // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 1377.
199. Temporal trends in respiratory mortality and short-term effects of air pollutants in Shenyang, China [Text] / X. Xue, J. Chen, B. Sun [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2018. – Vol. 25, N 12. – P. 11468–11479.
200. Ambient air pollution exposures and risk of drug-resistant tuberculosis [Text] / L. Yao, L. L. Cui, J. Y. Liu [et al.] // *Environ. Int.* – 2019. – Vol. 124. – P. 161–169.
201. Short-term exposure to air pollution and hospital admission for pneumonia: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Yee, Y. A. Cho, H. J. Yoo [et al.] // *Environ. Health*. – 2021. – Vol. 20, N 1. – P. 6.
202. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies [Text] / J. J. Yepes-Nunez, J. L. Brozek, A. Fiocchi [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, N 1. – P. 37–49.
203. Zhai, G. Short-term effects of ambient temperature and pollutants on the mortality of respiratory diseases: A time-series analysis in Hefei, China [Text] / G. Zhai, K. Zhang, G. Chai // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2021. – Vol. 215. – P. 112160.
204. Zhang, C. Y. Climate and air pollution alter incidence of tuberculosis in Beijing, China [Text] / C. Y. Zhang, A. Zhang // *Ann. Epidemiol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 71–76.
205. Short-term exposure to air pollution and morbidity of COPD and asthma in East Asian area: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Zhang, G. Li, T. Lin [et al.] // *Environ. Res.* – 2016. – Vol. 148. – P. 15–23.
206. Zhang, Y. L. Fine particulate matter (PM 2.5) in China at a city level [Text] / Y. L. Zhang, F. Cao // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 14884.

207. Common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.): allergenicity and molecular characterization of pollen after plant exposure to elevated NO<sub>2</sub> [Text] / F. Zhao, A. Elkelish, J. Durner [et al.] // *Plant. Cell. Environ.* – 2016. – Vol. 39, N 1. – P. 147–164.
208. Ambient carbon monoxide and increased risk of daily hospital outpatient visits for respiratory diseases in Dongguan, China [Text] / Y. Zhao, J. Hu, Z. Tan [et al.] // *Sci. Total. Environ.* – 2019. – Vol. 668. – P. 254–260.
209. Air pollution and hospital visits for acute upper and lower respiratory infections among children in Ningbo, China: A Time-Series Analysis [Text] / P. W. Zheng, J. B. Wang, Z. Y. Zhang [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2017. – Vol. 24, N 23. – P. 18860–18869.
210. Greenness may improve lung health in low-moderate but not high air pollution areas: Seven Northeastern Cities' study [Text] / Y. Zhou, D. S. Bui, J. L. Perret [et al.] // *Thorax.* – 2021. – Vol. 76, N 9. – P. 880–886.
211. Ambient air pollutants are associated with newly diagnosed tuberculosis: a time-series study in Chengdu, China [Text] / S. Zhu, L. Xia, J. Wu [et al.] // *Sci. Total. Environ.* – 2018. – Vol. 631, N 17. – P. 47–55.
212. Changes to airborne pollen counts across Europe [Text] / C. Ziello, T. H. Sparks, N. Estrella [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 4. – e34076.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Ошского государственного  
университета д.ф.м.н., профессор



« 20.22 г.

### Акт внедрения результатов научной деятельности.

1. Авторы внедрения: д.м.н.,и.о.проф. Калматов Р.К., аспирант Топчубаева Э.Т.
  2. Тема диссертации: «Влияние техногенного загрязнения окружающей среды на основные патогенетические звенья заболеваний респираторной системы».
  3. Аннотация. Проблемы экологической безопасности по загрязнению атмосферного воздуха имеет огромное научно-практическое значение. Для Кыргызской Республики они актуальны в нескольких аспектах: в связи с ростом автотранспорта, применения некачественного угля в отопительный сезон, а так же работы техногенно опасных сооружений находящихся на территории КР и их отрицательное влияние на течение, в первую очередь на работу дыхательной системы. Известно, что загрязнители атмосферного воздуха, которые имеют размеры рт 2.5 проникая в нижние дыхательные пути, прежде всего в альвеолах, вызывают ряд изменений в работе дыхательной системы.
  4. Эффект от внедрения. Материалы диссертации могут быть использованы при разработке методических рекомендаций, имеет огромное практическое значение в вопросах профилактики, лечения и введения пациентов с заболеваниями дыхательной системы.
  5. Место и время внедрения. Результаты исследования определили комплекс предложений по совершенствованию системы введения пациентов с респираторной патологией в деятельность Медицинской клиники ОшГУ. Внедрены на кафедрах «общей, клинической биохимии и патофизиологии» медицинского факультета и «патологии, базисной и клинической фармакологии» международного медицинского факультета ОшГУ, 2023г.
- Данные диссертации могут быть использованы при чтении лекций, проведении практических занятий по разделу «воспаление», «аллергия», «иммунология» для студентов 2-3курсов медицинского факультета.

б.Форма внедрения:

\*Теоретический материал в разделе «Патофизиология дыхательной системы», а так же в виде руководства (методическая рекомендация) при введении пациентов с заболеваниями дыхательной системы.

Заведующий кафедры «Общей,  
клинической биохимии и патофизиологии»

МФ ОшГУ

к.б.н., доцент



Молдалиев Ж.Т.

Заведующий кафедры

«Патологии, базисной и клинической фармакологии»

ММФ ОшГУ

к.б.н., доцент



Момунова А.А.



**УТВЕРЖДАЮ**  
Ректор Ошского государственного  
университета д.м.н.и.о. профессор Кожобеков К.Г.  
\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_  
2022 г.

**Акт внедрения результатов научной деятельности**

1. Авторы внедрения: д.м.н.,и.о.проф. Калматов Р.К., аспирант Топчубаева Э.Т.
- 2.Тема диссертации: «Влияние техногенного загрязнения атмосферного воздуха на основные патогенетические механизмы заболеваний респираторной системы».
3. Аннотация. Проблемы экологической безопасности по загрязнению атмосферного воздуха имеет огромное научно-практическое значение. Для Кыргызской Республики они актуальны в нескольких аспектах: в связи с ростом автотранспорта, применения некачественного угля в отопительный сезон, а так же работы техногенно опасных сооружений находящихся на территории КР и их отрицательное влияние на течение, в первую очередь на работу дыхательной системы. Известно, что загрязнители атмосферного воздуха, которые имеют размеры рп 2.5 проникая в нижние дыхательные пути, прежде всего в альвеолы, вызывают ряд изменений в работе дыхательной системы, тем самым ухудшая качество жизни населения.
- 4.Эффект от внедрения. Материалы диссертации могут быть использованы для повышения потенциала врачей:

В целях совершенствования профилактических и лечебно-диагностических мероприятий на основе изучения патогенеза заболеваний, связанных с влиянием на организм загрязнителей атмосферы.

Научить врачей выявлять и применять на практике иммунологические маркеры повышенного риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у лиц, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха.

5. Место и время внедрения. Результаты исследования определили комплекс предложений по совершенствованию системы ведения пациентов с респираторной патологией в деятельность врачей Медицинской клиники ОшГУ.

- 6.Форма внедрения:

Учебная программа краткосрочного цикла совершенствования знаний и умений для врачей «Особенности ведения пациентов с респираторной патологией при воздействии загрязнителей атмосферного воздуха».

Заведующий кафедры «Общая  
клинической биохимии и патофизиологии»  
к.б.н., доцент



Молдалиев Ж. Т.

Директор  
Медицинской клиники ОшГУ  
Доктор PhD

Иметова Ж. Б.

