**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

**УДК 616.24:502.3:577.4**

**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:

Калматов Романбек Калматович

доктор медицинских наук

Бишкек – 2024

**СОДЕРЖАНИЕ**

стр. с-по

СОДЕРЖАНИЕ…………….………………………………………..........…….…2-3

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ ......................………….……4-5

ВВЕДЕНИЕ…………………………………………………………….………....6-16

ГЛАВА 1. РОЛЬ ЗАГРЯЗНЕНИЙ АТМОСФЕРЫ В ЭТИОЛОГИИ

И ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

(обзор литературы)...…........................................................................................17-46

* 1. Загрязнение воздуха: общие сведения о веществах-загрязнителях

и возможности их влияния на здоровье человека ……………………….17-19

* 1. Загрязнители атмосферы как этиологические факторы развития

заболеваний и патологических состояний у населения …………………19-29

* 1. Особенности патогенеза заболеваний, связанных с воздействием

загрязнителей атмосферного воздуха на организм человека……………29-33

1.4 Взаимосвязь загрязнений атмоcферы с различными нозологиями...........34-46

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ...…...................47-59

2.1. Дизайн исследования …….........................................................................47-49

2.2. Общая характеристика обследуемых……………………………………..49-50

2.3. Методы исследования ………………...…...................................................50-56

2.3.1.Клиническое обследование пациентов ………………… .…..…............50-50

2.3.2.Лабораторные исследования ……………………….....…………………51-53

2.3.3.Инструментальные исследования..............................................................53-55

2.3.4. Оценка качества жизни..............................................................................55-56

2.4. Методы лечения обследуемых пациентов………………………………..56-56

2.5. Экспериментальная работа ………………………………………………..56-58

2.6. Статистический анализ результатов...........................................................58-59

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .................................................................................................. 60-92

3.1. Гигиеническая оценка атмосферного воздуха...........................................60-61

3.2. Характеристика жалоб и анамнеза у обследуемых жителей

Кыргызской Республики......................................................................................62-68

3.3. Результаты оценки функции внешнего дыхания ………………….…....68-73

3.4. Характеристика микрофлоры полости носа и зева

у обследуемых......................................................................................................73-76

3.5. Показатели свободнорадикального окисления и активности

антиоксидантной системы в конденсате выдыхаемого воздуха....................76-77

3.6.Показатели общего и биохимического анализа крови у обследуемых

лиц..........................................................................................................................77-81

3.7. Показатели иммунного статуса у обследуемых .....................................81-90

3.8. Качество жизни обследуемых лиц...............................................................90-91

3.9 Результаты поиска прогностических факторов развития заболеваний

дыхательной системы..........................................................................................92-95

3.10. Результаты гистологических исследований органов дыхания

у экспериментальных животных……………………………………………....95-96

3.11. Результаты гистологического исследования органов дыхания экспериентальных животных…………………………………………………..96-98

ЗАКЛЮЧЕНИЕ .................................................................................................99-116

ВЫВОДЫ..........................................................................................................117-119

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..........................................................120-120

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ................................................................................121-143

ПРИЛОЖЕНИЯ………………………………………………………………144-146

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

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 - инфтерферона-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 - траффик

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

AEC - 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 и острых респираторных заболеваний, а также 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 [Тухватшин Р.Р.,2011.]. Из-за географического расположения Кыргызстана проблемам высокогорья и низкогорья посвящены множество актуальных трудов, вызывающих огромный интерес ученых, где затрагиваются значимые аспекты адаптации. [ Куттубаев О.Т.1998, Тухватшин Р.Р.2021, Кононец И.Е.2016, Бримкулов Н.Н.2023, Какеев Б.А.2004, Ниязов Б.С.2019, Шаназаров А.С.2017,Джунусова Г.С.2017,Муратов Ж.К.2016].

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

Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха в КР являются предприятия энергетики, горнодобывающей и перерабатывающей отраслей промышленности, стройматериалов, коммунального хозяйства, частный сектор, а также передвижные источники загрязнения, такие как автомобильный и железнодорожный транспорт. В атмосферный воздух поступает большое количество различных вредных веществ. Повсеместно выбрасываются в воздух такие вещества как пыль, диоксид серы, оксид и диоксид азота, оксид углерода, которые во многих странах принято называть классическими загрязнителями [Гребнев В.В., Национальный доклад о состоянии окружающей среды Кыргызской Республики, ГАООСиЛХ. 2018. Бишкек.].

Автомобильный транспорт является значительным источником выбросов загрязняющих веществ, парниковых газов и других неблагоприятных воздействий для здоровья людей и окружающей среды. Анализ парка подвижного состава показывает, что за период 2011-2015 годов в большинстве регионов количество автомобилей возросло в несколько раз и общее количество автомобилей в республике в 2019 году достигло около 1,2 млн. единиц. [Министерство транспорта и дорог Кыргызской Республики, 2020 год]. Стремительный прирост автотранспорта влечет за собой неизбежную экологическую проблему из-за загрязнения атмосферного воздуха выхлопными газами двигателя.

По данным Министерства здравоохранения КР, сегодня две трети детей в возрасте до 14 лет имеют хронические заболевания. В 2016 году болезни органов дыхания было зарегистрировано у 629 490 детей в возрасте до 14 лет, болезни органов пищеварения - у 159 190 детей, болезни кожи – 137 300 детей этого возраста. Такая же картина наблюдается и у взрослого населения. И эта статистика не улучшается. По прогнозам медиков, в ближайшие 20 лет общее число случаев смерти от болезни легких возрастет, сделав ее третьей по значимости причиной смерти в мире, если не будут приняты срочные меры в отношении загрязнения воздуха [Горин О.В, Алипова Б.Б. Кабар.2021г.].

От болезней, связанных загрязнением окружающей среды Кыргызстана растет заболеваемость и смертность жителей [Белов Г.В., Рахимова Ч.К.,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 [Лещук C.И. и др., 2017; Прокопова А.Ю., 2015; Maheswari S. et al., 2020; Pfeffer P.E. et al., 2020]. Вещества, загрязняющие воздух, подразделяются на две основные категории: первичные загрязнители (вещества, выбрасываемые непосредственно в атмосферу) и вторичные загрязнители (вещества, которые образуются в самой атмосфере) [Gakidou E. et al. 2017; Khosravi A. et al., 2020; Liu Y.M., Ao C.K., 2021; ]. 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 [Лю М.Б. и др., 2019; Пушкарева М.В. и др., 2015; Sompornrattanaphan M. et al., 2020;]. Эти загрязнители представлены оксидами азота, монооксидом углерода (CO), диоксидом серы (SO2), 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 (PM2,5), размерами до 2,5 мм и твердых частиц диаметром ≤10 мм (PM10), уровни которых превышают нормы, определенные в рекомендациях ВОЗ (74% и 42%, соответственно) [Air quality in Europe.., 2018].

Вторичные загрязнители воздуха образуются в результате химических реакций в атмосфере с такими природными компонентами, как вода и кислород. Эти загрязнители включают озон (O3), оксиды азота и твердые частицы [Калинин С.И., Торопова С.И., 2019; Eloge T.J. et al., 2021; Minichilli F. et al., 2019; Guarnieri M., Balmes J.R., 2014]. Концентрации более 0,2 частей на млрд (ppb) вызывают неблагоприятные эффекты у людей, влияют на иммунную систему, в частности, показано, что концентрации выше 2,0 (ppb) воздействуют на Т-лимфоциты, особенно на клетки CD8+ и естественные киллеры (NK), участвующие в различных иммунных реакциях [Mannucci P.M. 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 [Зарифьян А.Г. и др., 2013; Русак С.Н. и др., 2015; Doiron D. et al., 2019; Katoto P.D. 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 [Монолбаев К.М. и др., 2011; Tiotiu A.I. et al., 2020; Bougas N. et al., 2018; Liu, Y. et al., 2019]. Несмотря на улучшение качества воздуха в ряде развитых стран в последние годы, загрязнение атмосферы в большинстве стран, в первую очередь развивающихся, неуклонно усиливается [Лушникова О.Л., 2021; Burte E. et al., 2018; Santos U.P. et al., 2021]. По данным ВОЗ, 91% из 4,2 миллиона преждевременных смертей в 2016 г. пришлось на страны Юго-Восточной Азии, Центральной Африки и Западной части Тихого океана с низким и средним уровнем дохода населения [Tiotiu A.I. et al., 2020; World Health Organization.., 2020].

Более 80% людей, проживающих в городских районах, где проводится мониторинг загрязнения воздуха, подвергаются воздействию загрязняющих веществ, уровень которых превышает установленные ВОЗ безопасные пределы концентраций [Tiotiu A.I. et al., 2020; Bougas N. et al., 2018].

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

В современных исследованиях не указана углубленное изучение иммунопатогенеза этих заболеваний и связанных с ним нарушений состояния здоровья. Важно оценить механизм воспалительных заболеваний легких модифицированной – на экспериментальных моделях у животных в аналогичных условиях.

Таким образом актуальность диссертационного исследования определяется тем, что в доступной литературе отсутствуют не только клинические, но и экспериментальные данные по влиянию на животных техногенного загрязнения атмосферного воздуха, с целью разработки эффективных методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний легких.

**Степень разработанности темы исследования.**

Основными загрязнителями являются неорганические компоненты, такие как двуокись азота (NO2), двуокись серы (SO2), озон (O3), окись углерода (CO), двуокись углерода (CO2) 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; Sompornrattanaphan M. et al., 2020; Manisalidis I. et al., 2020]. Некоторые из них, например NO2 или SO2, 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 ТЧ, которые обычно используются в качестве меры оценки качества атмосферного воздуха [Кокоулина А.А., Балашов С.Ю., 2018; Daniel S. et al., 2021; Manisalidis I. et al., 2020].

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 [Ляпина С.А. и др., 2018; Миррахимов М.М. и др., 1987; Cardenas A. et al., 2021; Eguiluz-Gracia I. et al., 2020; Veremchuk L.V. et al., 2018; Khreis H. 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 [Калматов Р.К. и др., 2016; Краснокутская Н.В., 2017; Маклакова О.А., 2019; Tarín-Carrasco P. et al., 2021; Wang Y. 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 [Медведева М.С., Иванов С.В., 2020; Annesi-Maesano I. et al., 2021; Yee J. et al., 2021; Zhai G. et al., 2021]. В связи с этим крайне важными является постоянное осуществление контроля состава атмосферы и оценка качества воздуха, а также усилия, направленные на его улучшение. Разработка комплекса необходимых организационных и медицинских мероприятий в обследованных районах Кыргызской Республики, безусловно, будет способствовать улучшению состояния здоровья населения.

**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 в г.Ош , в с.Папан, в с.Гулбаар с различным уровнем атмосферного загрязнения.

2. Выполнить комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование жителей в г.Ош , в с.Папан, в с.Гулбаар, проживающих в районах с различным уровнем атмосферного загрязнения, оценить качество жизни обследуемых.

3. Изучить микробиологическую обсемененность полости носа и зева, активность свободнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха, а также сравнить показатели иммунного статуса у жителей Кыргызской Республики, проживающих в районах с различным уровнем атмосферного загрязнения.

4. Выполнить поиск прогностических факторов развития заболеваний дыхательной системы у лиц, проживающих в районах с различным уровнем атмосферного загрязнения.

5. Экспериментально определить влияние загрязнителей воздуха на дыхательную систему животных.

**Научная новизна полученных результатов:**

Впервые установлены выраженные различия по уровням заболеваемости аллергическим ринитом, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и хроническим риносинуситом у лиц, проживающих в районах в г.Ош , в с.Папан, в с.Гулбаар с различающейся степенью атмосферного загрязнения. При этом продемонстрировано, что у жителей местностей с высокими уровнями загрязнения воздуха наблюдается более высокая частота жалоб, обострений и рецидивов болезней органов дыхания.

Получены новые данные, характеризующие изменения параметров функции внешнего дыхания и риноманометрии у лиц, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха, степень микробной обсемененности верхних дыхательных путей, выявлено снижение показателей качества жизни у этих жителей в г.Ош , в с.Папан, в с.Гулбаар.

Впервые подробно охарактеризованы сдвиги показателей иммунного статуса у лиц, проживающих на территориях с превышением ПДК уровней загрязнителей атмосферного воздуха, при этом продемонстрированы изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности, обнаружены сдвиги в спектре цитокинов.

Впервые выявлено повышение активности сводобнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха у лиц, проживающих на территориях с превышением ПДК уровней загрязнителей атмосферного воздуха.

Впервые установлены иммунологические маркеры повышенного риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у лиц, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха.

**Теоретическая и практическая значимость работы.**

По результатам работы получены новые данные о роли иммунного фактора в патогенезе заболеваний органов дыхания у лиц, проживающих в районах с повышенным уровнем атмосферного загрязнения.

Отмечены выраженные различия по уровням заболеваемости аллергическим ринитом, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и хроническим риносинуситом у лиц, проживающих в местностях с различной степенью загрязнения атмосферы, что свидетельствует о необходимости учета этих особенностей врачами-специалистами первичного звена при оказании медицинской помощи населению, проживающему в данных регионах. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности оценки показателей состояния дыхательной системы и иммунного статуса при обследовании данного контингента лиц.

Ряд параметров иммунного статуса у лиц, проживающих в условиях загрязненной атмосферы, предложено использовать в качестве прогностических показателей риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Полученные экспериментальные данные могут стать основой для дальнейших клинических исследований в разработке новых методов лечения воспалительных заболеваний легких обусловленное техногенным загрязнением атмосферного воздуха.

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

В атмосферном воздухе в районах с. Гулбаар, где расположены цементные заводы, наблюдается превышение предельно допустимых концентраций загрязнителей по всем определяемым веществам: пыли и твердым выбросам, диоксиду серы, окислам азота, окиси углерода и сероводорода. В районе г. Ош, где наблюдается высокий автомобильный трафик, также уровни всех загрязнителей существенно выше уровней ПДК. В то же время в с. Папан концентрации определяемых веществ не превышают ПДК.

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. При этом у жителей районов с повышенными уровнями веществ-загрязнителей атмосферного воздуха (в районе цементного завода и в условиях высокой плотности трафика) наблюдаются отклонения от нормы показателей инструментальных и лабораторных исследований, в частности показателей функции внешнего дыхания, показателей общего анализа крови, иммунного статуса, активности свободнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха, показателей выраженности воспаления.

Установлено, что показатели иммунного статуса организма могут быть рассмотрены в качестве маркеров или прогностических факторов развития аллергического ринита или бронхиальной астмы в условиях проживания в загрязненной атмосфере.

**Апробации результатов диссертации.**

Достоверность результатов исследования обеспечивается адекватным объемом клинического материала, репрезентативностью проведенного комплексного, многоуровневого обследования жителей районов Кыргызской Республики, различающихся по уровням загрязненности атмосферы, адекватностью полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на международных конференциях: научно-практической конференции с международным участием, организованнной минстерством образования науки и культуры КР, ОШГУ и Международной Высшей Школой Медицины «Innovations in the field of Medical Education and Science», г.Ош,Кырыгызстан 27.05.2022, а так же международной научно-образовательной конференции «Разработка и внедрение инновационных методов в образовании и науке в универститетах, финансируемых Европейской комисии по программе Erasmus Plus», 11-12ноябрь 2022г, Алма-Ата, Казахстан, а так же на IV Международной научно-практической конференции «НИМСИ-ключ к науке» , 30-ноябрь 2022г, г.Джалал-Абад, Кыргызстан.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология, методам исследования и научным положениям, поскольку освещает вопросы особенностей изучения патогенеза заболеваний органов дыхания, связанных с влиянием на организм загрязнителей атмосферы.

**Внедрение результатов исследования.**

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, используются в клинической практике специалистов медицинской клиники ОшГУ, а так же в практике специалистов кафедры «Общей, клинической биохимии и патофизиологии» медицинского факультета ОшГУ.

Материалы исследования использованы в учебном процессе - в лекциях для студентов 2-3 курса, по предмету «Общая, клиническая патофизиология» кафедры «Общей, клинической биохимии и патофизиологии» медицинского факультета ОшГУ.

**Личный вклад соискателя.**

Личный вклад мой заключается в непосредственном участии на всех этапах подготовки диссертационной работы. Мною были сформулированы цель и задачи, исходя из них составлен дизайн исследования, разработана программа обследования и наблюдения за жителями Кыргызской Республики, проживающих в районах с различной загрязненностью атмосферы. Проведен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации исследования я лично участвовала в изучении экологической обстановки в обследуемых районах Кыргызской Республики , в наборе и скрининге пациентов, проживающих в этих местностях, их обследовании, проводила статистический анализ полученных материалов, мною лично произведена формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Мною в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 в рецензируемых научных журналах, рекомендованные ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук , 3 статья в журнале входящих в РИНЦ, 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, входящих в международную базу данных SCOPUS и Web of Sciense.

**Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалом и методов исследования, главы с описанием полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем диссертации изложен на 142 страницах, включает 33 рисунков и 13 таблиц. Список литературы включает 234 источника, в том числе 56 русскоязычных и 178 англоязычных публикаций.

**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 [Бикмухаметова Л.М., Русак С.Н., 2019; 2020; Иванов В.П., Марков В.С., 2019; Gakidou E. et al., 2016; Greenland S., 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 [Щербатюк А.П., 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 [Чеботарёв А.Г., Гибадулина И.Ю., 2016; Barone-Adesi F. et al., 2012; Sunil V.R. 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; Tiotiu A.I. 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 [Mannucci P.M. 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) [Аухатова С.Н., 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 [Иванова С.В., Рябчикова И.А., 2017]. Массы воздуха с повышенным содержанием такого рода веществ могут распространяться ветром в незагрязненные районы [Каира А.Н. и др., 2018].

Влияние загрязнителей на состояние здоровья человека может быть как кратко-, так и долгосрочным [Березин И.И. и др., 2020]. В исследовании, проведенном Lin C. 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 [Lin C. et al. 2019].

Первичные загрязнители воздуха представлены оксидами азота, монооксидом углерода (CO), диоксидом серы (SO2), 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 (PM2,5), размерами до 2,5 мм и твердых частиц диаметром ≤10 мм (PM10), 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 [Bowatte G. 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; Guarnieri M., Balmes J., 2014; Kravchenko J., Lyerly H., 2018; Minichilli F. 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 (O3), оксиды азота и твердые частицы [Калинин С.И., Торопова С.И., 2019; World Health Organization, 2005; Guarnieri M., Balmes J., 2014;].

Наблюдается сезонная зависимость уровня загрязнений атмосферы, при этом более высокие среднесуточные уровни диоксида азота (NO2), CO, более крупных (PM10) и мелких твердых частиц (PM2,5) отмечаются в холодное время года, в то время как уровни концентрации O3, как правило, выше в теплое время года [Bernardini F. et al. 2019; Longhin E. et al., 2013].

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

**Двуокись серы (SO2) и PM** образуются в процессе сжигания топлива и представляют собой основные компоненты загрязнения воздуха. Основные антропогенные источники SO2, как правило, находятся в развивающихся странах [Kravchenko J., Lyerly H., 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 SO2 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 [Данилова З.А., 2020; WHO, 2005]. Показано, что обострение симптомов заболеваний дыхательной системы часто связано с воздействием SO2, выбрасываемого угольными электростанциями.

**Диоксид азота.** Наиболее важным из оксидов азота в отношении влияния на здоровье человека является NO2, 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.

NO2 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 PM2,5 и PM10 [Виткина Т.И. 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; Kravchenko J., Lyerly H., 2018].

Показано, что воздействие NO2 на организм способствует повышенному риску госпитализации пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких [Kravchenko J., Lyerly H., 2018]. Проведенный китайскими авторами метаанализ показал наличие положительной корреляции между повышенными уровнями NO2 в окружающей среде и частотой развития заболеваний органов дыхания. Исследователи установили, что увеличение концентрации NO2 на 10 мкг/м3 связано с увеличением на 1,4% смертности вследствие респираторных заболеваний и частоты госпитализаций на 1,0 % [Sun J. et al., 2017].

**Монооксид углерода.** Основным источником CO в окружающей среде является неполное сгорание ископаемого топлива в двигателях внутреннего сгорания, что обусловливает 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 CO окружающей среды на человека. Так, в исследовании Zhao Y. et al. (2019), проводившимся в течение 4 лет, было показано, что при среднем дневном уровне CO 0,88 мг/м3 (от 0,40 до 3,13 мг/м3) 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 (PM2,5), SO2 и CO и повышенным риском смертности от заболеваний дыхательной системы и рака легких. Показано, что при увеличении CO на 1 мг/м3 и повышении PM10 на 10 мкг/м3 общая смертность возрастает на 1,9% и 4,8% соответственно [Xue X. et al., 2018].

**Летучие органические соединения (ЛОС)** представляют собой вещества, содержащие атомы углерода, которые поступают в атмосферу в составе паров [Ciganek M., Neca J., 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 н-алканы), дихлорметан и дисульфид углерода [Ciganek M., Neca J., 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 [Янькова В.И. и др., 2016; Kwon J. et al. 2018].

Исследование Billionnet C. et al. (2011) проведенное специалистами Обсерватории качества воздуха в помещении, показало, что уровни н-ундекана (органическое соединение, углеводород из класса алканов с формулой C11H24) 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 [Maesano C. et al.2019].

**Озон (O3)** - химическое соединение, которое образуется в атмосфере в результате ряда сложных реакций. После распада NO2 образуются атомарный кислород и оксид азота. Атомарный кислород соединяется с кислородом. Далее озон распадается при реакции с оксидом азота, в результате чего образуются NO2 и кислород. Концентрация озона в окружающей среде зависит от ряда факторов: уровней NO2 и ЛОС, интенсивности солнечной радиации, атмосферной конвекции и соотношения уровней ЛОС и концентраций оксидов азота [WHO, 2005; Guarnieri M., Balmes J. , 2014].

Суточные концентрации загрязнителей воздуха выше в прохладное время года, чем в теплое, за исключением O3, уровень которого, напротив, выше в теплое время года [Wang N. et al., 2019]. Концентрация озона может увеличиваться в конце весны и в летние месяцы из-за фотохимических реакций. Следует отметить, что высокие концентрации O3 могут быть связаны с различными локальными, а также далеко происходящими антропогенными выбросами [Bari M.A., Kindzierski W.B., 2017].

В США и странах Европейского Союза приземный озон считается одним из самых опасных загрязнителей воздуха, поскольку является сильным окислителем. В последние годы уровни O3 в атмосфере остаются высокими, что является существенной проблемой для общественного здравоохранения, особенно в связи с развитием глобального потепления [Guarnieri M., Balmes J., 2014; Wang M. et al., 2019].

Воздействие озона на человека ассоциировано с повышенным риском развития болезней органов дыхания, таких как обострение БА, пневмония, муковисцидоз [Johannson K.A. 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 [Bernardini F. et al., 2019].

**Твердые частицы**. По данным ВОЗ, норматив суточной концентрации PM2,5 составляет 25 мкг/м3, среднегодовой - 10 мкг/м3. При этом около 92% населения проживает в местах, где уровень PM2,5 превышает это значение [Wang I. et al., 2019]. Твердые частицы представляют собой сложную смесь, содержащую компоненты с различными физическими и химическими характеристиками [Степанова Н.В., Фомина С.Ф., 2020].

Потенциал травмирования дыхательных путей этими веществами зависит от их химического состава и источника [Точилкина Н.В., 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). PM10 включают в себя и долю более мелких частиц - PM2,5, а также так называемую «грубую массу» (различия между PM10 и PM2,5 обычно определяются так называемой грубой массой - «coarse mass»). Взвесь PM10 содержит 40–90% PM2,5 [Guarnieri M., Balmes J., 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. PM2,5 обычно накапливается в нижних дыхательных путях, прежде всего альвеолах, в то время как ультратонкие PM (<0,1 мкм) накапливаются в альвеолах [Guarnieri M., Balmes J., 2014; Liang L. et al., 2019].

PM2,5 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 [Kravchenko J., Lyerly H., 2018]. Основные исходные газы - прекурсоры образования PM - представлены оксидами азота, аммиаком, SO2 и ЛОС. В то же время колебания концентраций этих соединений могут изменить уровни PM в окружающей среде. В случаях, когда концентрация PM10 превышает 50 мкг/м3, основными соединениями, способствующими образованию PM10 и PM2,5, являются нитраты [WHO, 2005; Kravchenko J., Lyerly H., 2018].

Существует множество источников твердых частиц, как антропогенных, так природных. В разных регионах их спектр различается, но более двух третей PM 2,5 связано с индустриальной деятельностью человека в развитых странах. Происхождение PM2,5 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 [Zhang Y.L., Cao F., 2015]. Фотохимическая конверсия вторичных загрязнителей (SO42-, NO3- и NH4+) составляет 3,7% для PM2,5 и 2,4% для PM10 [Lee Y. et al. 2018].

В исследовании Pan Y. et al. (2019) образцы PM2,5 были собраны из двух мегаполисов (Пекин и Шанхай). Было показано, что уровни загрязнения атмосферы различались в момент исследования осенью 2017 г. При этом концентрации NH4+, NO3- и SO42- 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 PM2,5 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 [Bari M.A., Kindzierski W.B., 2017]. Китайские исследователи установили, что значительная сезонная изменчивость уровней PM2,5 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 [Zhang Y.L., Cao F., 2015]. Также показано, что минимальные и максимальные концентрации PM2,5 часто наблюдаются соответственно в дневные и вечерние часы [Johannson K.A. et al., 2014].

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

Большинство людей в западных странах проводят почти 80% своего времени в помещении, что обусловливает важность оценки качества воздуха в нем [Molloy J. et al., 2017; Yepes-Nunez J.J. 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 (NO2), монооксид углерода (CO) или некоторые летучие органические соединения (VOC) (например, формальдегид), также являются основными загрязнителями помещений [Logue J.M. et al., 2014]. NO2 внутри помещений в основном вырабатывается газовыми приборами для приготовления пищи и обогрева, и его уровни в европейских домохозяйствах могут достигать 2500 мкг/м3. Средняя концентрация NO2 в помещениях в Европе колеблется от 10-15 мкг/м3 в Скандинавии до 65 мкг/м3 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 [Клепиков О.В. и др., 2018; Косяченко Г.Е., 2015; Серёгина И.С., Кожевина Е.Д., 2019; Takaoka M. et al., 2017; Gaffin J.M. 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 [Csobod E.A. et al., 2018]. Исследования показали высокую частоту обнаружения частиц PM2.5, а также некоторых ЛОС (например, формальдегида), радона и аллергенов [Csobod E.A. et al., 2018]. Было установлено, что от 66 до 78% детей, посещающих школы в Норвегии, Швеции, Дании, Франции и Италии, подвергаются воздействию PM10 в концентрациях более 50 мкг/м3 и двуокиси углерода на уровне свыше 1000 ppm, соответственно [Simoni M. et al., 2010].

В другом исследовании было показано наличие жизнеспособных плесневых грибов в воздухе учебных помещений, которое превышало максимально допустимый уровень 300 КОЕ/м3 на 33% в классных комнатах [Simoni M. 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 [Ruggieri S. 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 [Thurston G.D. et al., 2017]. Многоцентровое исследование, в котором было обследованы 5 европейских когорт детей школьного возраста (ESCAPE), показало, что воздействие PM и оксидов азота было связано с нарушениями функции легких [Gehring U. et al., 2013; Molter A. et al., 2015].

Повторный анализ этих когорт, в период, когда обследуемым было 14-16 лет, выявил связь между заболеваемостью БА и уровнем NO2, отношение шансов (ОШ) составило 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,02-1,25, а также концентрацией PM2,5 (OШ=1,29; 95% ДИ 1,00-1,66). Эти ассоциации были наиболее сильными у школьников с бронхиальной астмой (БА) [Gehring U. 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) [Khreis H. et al., 2017]. Аналогичные связи были продемонстрированы и других крупных исследованиях [Hsu H.H. et al., 2015; Sbihi H. et al., 2016]. В рамках проекта ESCAPE также были проанализированы данные пяти европейских когорт взрослых (около 7500 участников), при этом установлено, что более высокие уровни NO, NO2 и PM10, обусловленные транспортными выхлопами, ассоциированы с нарушениями функции легких в зрелом возрасте [Adam M. et al., 2015; Cai Y. et al., 2017; Tanaka H. et al., 2018].

Помимо загрязнения окружающей среды транспортом, промышленностью, источниками энергии и отопления, было продемонстрировано, что выбросы от животноводства также способствуют нахождению в атмосфере определенных загрязнителей, такие как органическая пыль, токсины микроорганизмов, а также газы, такие как аммиак или метан. Эти агенты оказывают влияние на систему дыхания либо напрямую, либо выступают в качестве предшественников других загрязняющих частиц [Borlee F. 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 (AEC), среди которых располагаются бокаловидные клетки, продуцирующие слизь [Whitsett J.A., Alenghat T., 2015; Weng C.M. et al., 2018]. В одном из исследований было проведено сравнение реакций AEC мыши и человека на вещества, присутствующие в атмосфере, образующиеся при движении транспортного потока - частицы PM2,5 и PM10. Было установлено, что PM10 вызывает усиление секреции интерлейкина (ИЛ)-6 и хемокина CXCL1 в клетках AEC. Этот эффект авторы приписывают высокому содержанию богатых железом частиц геологического происхождения в PM10, присутствующих в выхлопах транспортных средств [Kumar R.K. et al., 2015].

В свою очередь усиление секреции цитокинов, опосредованных PM10, зависит от нуклеотид-связывающего домена, белка с высоким содержанием лейцина 3 (NLRP-3) - компонента инфламмасомы. Показано, что опосредованная PM10 активация инфламмасомы индуцирует активацию реакций врожденного иммунитета, что в свою очередь способствует усилению сенсибилизации и создает предпосылки к развитию БА, что было показано в экспериментальных исследованиях на мышах [Hirota J.A. et al., 2015]. Эти данные подтверждают, что PM10 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) [Weng C.M. et al., 2018; Jain V. et al., 2018; Mitamura Y. et al., 2018; Perez L. 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 [Weng C.M. et al., 2018; Rider C.F. et al., 2016]. Эти данные свидетельствуют, что влияния загрязнителей атмосферы на клетки дыхательных путей проявляются так называемым «эффектом адъюванта», 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) [de Brito J.M. 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 [Jung K.H. et al., 2017].

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, обусловливало более высокий уровень экспрессии этого гена [Jung K.H. 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 [Ziello C. et al., 2012]. Показано, что амброзия в городских районах с высокими концентрациями CO2 растет быстрее, цветет раньше и интенсивнее, что приводит к продукции большого количества пыльцы [Donders T.H. et al., 2014].

Недавно было показано, что загрязнители могут также способствовать высвобождению аллергенов за счет прямого цитотоксического действия [Миррахимов М.М. и др., 1987; Reinmuth-Selzle K. et al., 2017]. Пыльцевые частицы и споры грибов содержат ряд биологически активных соединений, которые могут обладать провоспалительной и проаллергенной активностью [Garcia-Mozo H., 2017; Carsin A. 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 [Gilles-Stein S. et al., 2016]. Следует отметить, что пыльца, собранная возле магистралей с интенсивным движением, содержит большее количество PALM [Reinmuth-Selzle K. 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, на подвергшихся воздействию озона [Beck I. 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 [Reinmuth-Selzle K. 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 [Ackaert C. et al., 2014; Zhao F. et al., 2016].

Таким образом, имеющиеся на сегодня данные позволяют предположить, что образование соединений загрязнителей воздуха с азотом может играть опредленную роль в повышении чувствительности организма к аллергенам, хотя клиническое значение этих феноменов остается неясным [Garcia-Mozo H., 2017; Baldacci S. 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 [Gangwar R.S. et al., 2020].

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

Zheng X. et al. (2019) показали, что после воздействия частиц дизельного топлива у мышей наблюдались проявления окислительного стресса в легких. В работе Sun Q. et al. (2015) на мышах было установлено, что вдыхание животными частиц PM2,5 усиливает степень атеросклероза, снижает вазомоторный тонус и вызывает признаки воспаления сосудистой стенки у мышей, которые хронически подвергались воздействию низких концентраций PM2,5 [Gangwar R.S. et al., 2020]. Кроме того, у мышей после интратрахеального воздействия PM2,5 наблюдались фиброз и обратимая сердечная дисфункция [Gangwar R. et al. 2020]. Также показано, что признаки окислительного стресса в миокарде усиливается у животных, подвергавшихся действию ультрамелких частиц [Cozzi E. 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 [Sunil V.R. et al., 2013; Valavanidis A. et al. 2013].

**1.4 Взаимосвязь загрязнений атмосферы с различными нозологиями**

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) - заболевания, имеющие ряд общих патофизиологических механизмов [Del Giacco S.R. et al., 2017; Rondon C. et al., 2017]. Распространенность АР и БА в последние годы неуклонно увеличивается, что во многом связано с особенностями образа жизни населения экономически развитых стран [Colas C. et al., 2017; Belhassen M. 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 [Agache I. 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 [Тихонова И.В. и др., 2020; Abramson M.J., Guo Y., 2019; Cecchi L. et al., 2018; Morici G. et al., 2020]. Так, продемонстрирована положительная корреляция между уровнем NO2 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 [Сыса А.Г. и др., 2016; Bălă G.P. et al., 2021; Li H. 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 [Nurmatov U.B. et al., 2015], в частности, у детей наличие хрипов и признаков сенсибилизация, как правило, сочетается с наличием признаков бронхиального воспаления и нарушениями функции легких [Ruggieri S. et al., 2017].

Следует отметить, что домашние аллергены вызывают более тяжелые фенотипы аллергии дыхательных путей, чем сезонные аллергены на открытом воздухе [Calderon M.A. et al., 2015]. В 10-15% случая в домашних хозяйствах происходит заселение жилищ плесенью, что сопровождается в дальнейшем аллергической сенсибилизацией их жителей [Katelaris C.H., Beggs P.J., 2018; Thacher J.D. 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 [Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., 2006; Суранова Г.Ж. и др., 2018]. Исследование APHEKOM, в котором анализировались данные из 10 европейских городов, продемонстрировало, что загрязнение воздуха является причиной до 15% всех обострений астмы [Perez L. 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 (O3, NO2, PM2,5), при этом показано, что гиперреактивность дыхательных путей, вероятно, вызвана воздействием O3 и NO2 [Johannson K. et al., 2014; Kravchenko J., Lyerly H., 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 (O3, NO2, PM2,5), способствуют усилению окислительного стресса [Чащин В.П. и др., 2014; Johannson K. et al., 2014].

Исследование EGEA, 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 PM10 и O3, при этом увеличивается риск развития персистирующей формы БА [Havet A. 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 [Cadelis G. et al., 2014; Akpinar-Elci M. 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 частиц глины, кварца, оксида кремния, карбонатов, а также содержат органические вещества, бактерии, споры или частицы пыльцы [Cadelis G. et al., 2014; Akpinar-Elci M. 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 [Guarnieri M., Balmes J.R., 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 [Веремчук Л.В. и др., 2018; Singh D. 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 [Adar S.D. et al., 2014; Zhang S. et al., 2016; Tian Y. et al., 2018].

В исследовании, проведенном в Пекине, в 2017 г. было отмечено снижение средней концентрации PM2,5 до уровня 58 мкг/м3 по сравнению с 2013 г., когда средняя концентрация составляла 87 мкг/м3. Несмотря на значительное снижение величины этого показателя, тем не менее она оставалась высокой, учитывая нормативное значение, определеное ВОЗ - 10 мкг/м3. 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 [Liang L. et al., 2019].

В популяционном исследовании с участием 3941 некурящего взрослого человека, проведенном в Тайване, ХОБЛ была выявлена у 791 обследуемого. Установлено, что влияние PM2,5 в концентрациях выше 38,98 мкг/м3 проявлялось повышенной предрасположенностью обследуемых к ХОБЛ в обследуемой популяции [Huang H. et al., 2019].

**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 [Raaschou-Nielsen O. 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 [Wang N. et al., 2019]. Установлено, частицы PM2,5, PM10, а также молекулы O3 способствуют активации окислительного стресса в тканях дыхательной системы, что в свою очередь вызывает развитие воспаления в дыхательных путях и может инициировать механизмы канцерогенеза [Xing D. et al., 2019]. В этом отношении именно PM2,5 считается наиболее значимым загрязнителем атмосферы [Hamra G.B. et al., 2014]. В 2010 г. на рак трахеи, бронхов или легких, вызванный воздействием PM2,5, приходилось примерно 7% от общей смертности от опухолей системы дыхания. В основе патогенеза этой патологии - взаимосвязь между влиянием на ткани частиц PM2,5 и раком легких, в основе которого лежат вызываемые воздействием этих веществ нарушения в структуре ДНК и изменения клеточного цикла [Longhin E. et al., 2013].

Установлена корреляция между аэродинамическим диаметром мелких частиц в среде ≤ 2,5 (PM2,5), а также заболеваемостью и смертностью от рака легких. В рамках метаанализа данных 18 исследований была изучена корреляция между уровнями PM2,5 и PM10 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 PM10 - 1,29, а для PM2,5 - 1,4 [Hamra G.B. et al., 2014].

В исследовании Ahsmong-2 было показано, что увеличение атмосферных концентраций PM2,5 на каждые 10 мкг/м3 способствовало повышению заболеваемости раком легких. При этом доминирующим типом рака была аденокарцинома, доля которой в структуре опухолей легких составила 66,4% [Gharibvand L. et al., 2017].

Wang L. et al. (2019) предположили, что канцерогенные эффекты PM2,5 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 PM2,5 [Wang H. 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 [Johannson K.A. et al., 2018; Raghu G. 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 O3 и NO2 [Johannson K.A. 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 [Johannson K.A. 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/м3 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 [Winterbottom C.J. 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 NO2, 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 [Johannson K. et al., 2018].

Респираторные инфекции. В перекрестное исследование Nsoh M. 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 ОРИ 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 ОРИ [Nsoh M. et al., 2019].

Исследование, проведенное в Китае, показало, что с повышением концентраций соединений PM2,5 и PM2,5–10 значительно увеличивается количество посещений медицинских учреждений по поводу инфекций верхних дыхательных путей и пневмонии [Zhang Z. et al., 2019].

В исследовании Zheng P. 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 PM10, NO2 и SO2 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 [Zheng P. et al., 2017].

**Бронхоэктатическая болезнь** представляет собой хроническое респираторное заболевание, с частыми обострениями, в процессе развития которого происходит снижение функции дыхательной системы [Garcia-Olivé I. 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 Goeminne C. et al. (2018) 432 пациентами была проведена компьютерная томография высокого разрешения, по результатам которой были выявлены признаки бронхоэктазии. При этом показано, что увеличение PM10 и NO2 на 10 мкг/м3 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 н организм человека [Goeminne C. et al., 2018].

В ретроспективном наблюдательном исследовании, проведенном в Бадалоне, была продемонстрирована роль SO2 в увеличении частоты госпитализаций, обусловленных бронхоэктатической болезнью [Garcia-Olivé I. 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. Общепризнанно, что распространенность заболевания связана с социально-экономическими факторами риска, среди которых в городских условиях важнейшую роль играет воздействие загрязнений воздуха [Jassal M. 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 SO2. В то же время ветер играет важную роль в увеличении заболеваемости туберкулезом из-за более интенсивного распространения патогенов [Zhang C.Y., Zhang A., 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 [Lai T.C. et al., 2016].

Popovic I. et al. (2019) в систематическом обзоре показали, что чаще всего загрязнителем, выступающим причиной туберкулеза, являются PM2,5. Исследование, проведенное в Китае, подтвердило, что воздействие атмосферных PM10, NO2 и SO2 ассоциировано с увеличением заболеваемости туберкулезом [Zhu S. et al., 2018]. В работе Lai et al. (2016) было продемонстрировало, что повышенный риск активного туберкулеза связан с воздействием на дыхательные пути мелких твердых частиц PM2,5.

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 O3 имел отрицательную корреляцию с риском возникновения этого заболевания [Lai T.C. et al., 2016]. Это подтвердили результаты исследования, в которых было показано, что уровни O3 значимо не коррелировали с положительными результатами исследований на кислотоустойчивые бациллы (AFB) [Jassal M.S. 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 PM2,5 в атмосфере и вероятностью положительного результата исследования на наличие возбудителя.

Связь между концентрацией PM2,5, в частности увеличение уровней этого загрязнителя на 10 мкг/м3, 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 PM10 на 10 мкг/м3, концентрацией SO2 и частотой выявления активного туберкулеза. Исследование, проведенное в северо-восточном регионе - в провинции Цзянсу, Китай, показало наличие потенциальной корреляции между относительно длительным воздействием PM2,5, PM10, SO2 и NO2 на открытом воздухе и вероятностью развития активного туберкулеза. В то же время по результатам оценки влияния высоких уровней PM10 и NO2 в окружающей среде не было отмечено значимости пола или возраста на риск заболеваемости туберкулезом [Li T.C. et al., 2019].

Продемонстрировано влияние загрязнений атмосферы и на вероятность развития лекарственной устойчивости к туберкулезу, при этом было показано, что воздействие на организм PM2,5, PM10, O3 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 [Li Z. et al., 2019].

В ретроспективном исследовании Yao L. 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 - PM2,5, PM10, O3 и CO. При этом наиболее сильные и значимые связи были характерны для PM2,5.

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 [Yao L. et al., 2019].

В целом полученные к настоящему времени данные подтверждают, что такие загрязнители атмосферы, как NO2, SO2, твердые частицы PM2,5 диаметром <2,5 мкм, твердые частицы PM10 диаметром <10 мкм, O3, CO увеличивают риск развития ХОБЛ, идиопатического фиброза легких, туберкулеза и броноэктатической 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 заболевания 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 оранизма 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 высогокорной гипоксии. Классическими считаются труды академиков М.М.Миррахимова , А.А.Айдаралиева , С.Б.Даниярова. Вопросы гигиены труда в горных условиях успешно разрабатываются О.Т.Касымовым и его коллективом, вопросы климатогеографического районирования горных регионов - А.С.Шаназаровым и его коллективом.

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 [Tiotiu A.I. 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 развиться хронические заболевания.

Одним из приоритетных направлений государственной политики должны стать мероприятия по снижению степени загрязнения воздуха [Carlsten C. et al., 2020; Thurston G.D. 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 аэроаллергенам. 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 [Капцов В.А., Чиркин А.В., 2019; Carlsten C. et al., 2020; Shakya K.M. 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. Безусловно, загрязнение воздушного пространства увеличивает заболеваемость респираторной патологией. В связи с этим крайне важными является постоянное осуществление контроля состава атмосферы и оценка качества воздуха, а также усилия, направленные на его улучшение. Разработка комплекса соответствующих организационных и медицинских мероприятий, безусловно, будет способствовать улучшению состояния здоровья населения.

**ГЛАВА 2.**

**МАТЕРИАЛЫ 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 212 человек, проживающих в Кырзызской Республике на территории районов с разной степенью загрязнения воздуха, по результатам которого 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. 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 (с. Папан);

Группа 2 (ЦЗ) – 74 обследуемых, проживающих в районе цементного завода Араванского района (с. Гулбаар);

Группа 3 (Тр) – 70 обследуемых, проживающих в районе с высокой плотностью трафика (г. Ош).

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.

Анализ гигиенических характеристик атмосферного воздуха в изучаемых районах 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 в с.Гулбаар Араванского района проводилась летом 2019 г. При анализе литературных данных, выяснилось, что в те же годы, правительственные органы, по просьбе местных жителей, так же исследовали атмосферный воздух на уровень загрязненности

с.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 за последние два года не выявил загрязнения окружающей среды. Основываясь на данные мониторинга, не было необходимости перепроверять состояние атмосферного воздуха в с.Гулбаар Араванского района. Подробный анализ гигиенических характеристик атмосферного воздуха в изучаемых районах Кырзызской 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±5,3 года в группе контроля. В группе 2 (ЦЗ) средний возраст был несколько выше и равен 61,8±4,9 года, в то время как в группе 3, напротив, несколько ниже – 55,7±4,3 года (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 ‒ Средний возраст обследуемых, М±m

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Группа 1  контроль  (n=68) | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | Группа 3  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 ‒ Средний возраст обследуемых, М±m

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пол | Группа 1  контроль  (n=68) | | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | | Группа 3  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 проч. Дополнительно проводилась оценка переносимости физической нагрузки.

Далее всем обследуемым проводилось полное физическое обследование с оценкой состояния всех органов и систем, причем особое внимание уделялось оценке носового дыхания и обследованию респираторной системы.

**2.3.2 Лабораторные исследования**

Всем обследуемым, включенным в исследование, был выполнен сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) по методу Белова Г.В. и др. (2005), в котором определяли показатели активности свободнорадикального окисления (уровни суммарных липидов, гидроперекисей, диеновых конъюгат, а также оценивали окислительный индекс) методом спектрофотометрии. КВВ получали утром натощак в условиях основного обмена, 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, соответственно. 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.

По показаниям мог проводиться дополнительный расширенный биохимический анализ крови или дополнительные лабораторные исследования.

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) и проводился посев отделяемого из носоглотки, ротоглотки либо мокроты (при наличии) на питательные среды стандартными микробиологическими методами согласно локальной практике для определения наличия патогенов.

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

1. *Иммунофенотипирование Т-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) аналитическим методом иммунотурбидиметрии на основании реакции антиген-антитело с использованием диагностических наборов реагентов DIALAB (Австрия) и полуавтоматического анализатора для турбидиметрии DIALAB (Австрия).
3. *Оценка активации системы комплемента* – определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реагентов БиоХимМак (Россия) и спектрофотометра Thermo Fisher Scientific Multiskan Sky Microplate (США).
4. *Определение уровней воспалительных биомаркеров* – интерферона-гамма, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-альфа – методом планшетного фотометр-анализатора «Huma Reader HS» (Human Gm BH) 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 (HCT-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:

* 1. ;

*7.* *Определение С-реактивного белка* и антистрептолизина-О аналитическим методом иммунотурбидиметрии на основании реакции антиген-антитело с использованием диагностических наборов реагентов DIALAB (Австрия) и полуавтоматического анализатора для турбидиметрии DIALAB (Австрия).

**2.3.3 Инструментальные исследования**

Основными методами инструментального обследования участников исследования были рентгенография грудной клетки, оценка функции внешнего дыхания и риноманометрия.

**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 обтуратором, 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 36 вопросов, 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» [Амирджанова В. Н., 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, которые были разделены на 3 группы средней массой 150-250 гр.

Данное количество животных были минимальными с точки зрения биоэтических принципов (где рекомендовано по 8-10 грызунов в каждой группе. Мы строго соблюдали принцип сокращения по отношению гуманного обращения с животными и биоэтики) и в то же время достаточным с точки зрения минимального объёма выборки для статистического анализа.

Животные были разделены на 3 группы:

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

Контрольные животные (n=10)

2-группа (n=10) животные подвергались воздействию пыли. Животных помещали в затравочную пылевую камеру и подвергали воздействию пыли по 4 часа в день 5 дней в неделю на протяжении 4 недель. Затравку произвели на обновленной камере Ф.В.Бабчинского (1967) по методике З.Лабунковой.

3-группа (n=10) животные подвергались воздействию выхлопного газа в ингаляционной камеры NOE. Ингаляционная камера - система воздействия на животных может тестировать различные вещества, включая лекарства, загрязнители воздуха, PM2,5, органические вещества, промышленную гигиену, сельскохозяйственные химикаты и т. д. Она может проводить острое отравление, хроническое отравление, низкое давление, высокое давление, гипоксию, гипероксия и другие эксперименты с воздействием газа.

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. Все животные содержались в стандартных условиях вивария на протяжении 30 дней.

Для получения ВГД использовали двигатель Д-21 топливо марки АИ-92, используемое для автотранспорта. ВГ/, 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 газовоздушной 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°С. относительная влажность колебалась в пределах 50-60 Контрольных животных содержали в таких же камерах, но без воздействия ВГД, с подачей чистого воздуха.

Всех экспериментальных животных после окончания опытов забивали с соблюдением всех биоэтических норм. Для гистологических исследований кусочки органов животных (бронхи, легкие), фиксировали в 10 %-ом нейтральном формалине с последующей заливкой материала в парафин. Срезы 54 толщиной 4-5 микрон окрашивали гематоксилин-эозином, пирофуксином по Ван-Гизону. Получили 60 микрофотографий. Перед микроскопическим исследованием определяли диаметр и толщину препарата.

**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 применялись непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни в отношении количественных параметров (с учетом непараметрического распределения и высокой разницы дисперсий в группах) и критерий хи-квадрат либо точный критерий Фишера в отношении категориальных переменных (в зависимости от распределения признаков).

В дальнейшем клинические, лабораторные и инструментальные факторы, в отношении которых была установлена статистически значимая ассоциация с загрязнением атмосферного воздуха в ходе анализа подгрупп, были включены в многомерный логистический регрессионный анализ для проверки их взаимного влияния либо подтверждения их независимой прогностической значимости в отношении развития персистирующего аллергического ринита или бронхиальной астмы. Пороговое значение статистической значимости при проведении каждого из статистических тестов составляло 0,05.

**ГЛАВА 3.**

**РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**3.1 Гигиенической оценки атмосферного воздуха**

Проведено исследование характеристик атмосферного воздуха в трех местностях Кыргызской Республики:

- в районе с. Папан;

- в районе с.Гулбаар Араванского района;

- в районе города Ош.

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.

В таблице 3.1.2 приведены результаты измерений показателей атмосферного воздуха в районе с.Гулбаар Араванского района. Установлено, что концентрации всех загрязнителей существенно превышали ПДК. Так, уровень пыли и твердых выбросов составило 5,5 мг/м3, концентрация диоксида серы – 7,0 мг/м3, окиси углерода – 7,5 мг/м3, окиси азота 0,63 мг/м3.

Таблица 3.1.1 ‒ Результаты измерений показателей атмосферного воздуха в районе с. Папан

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование показателя ингредиента вещества | Обнаруженная концентрация в мг/м3 | ПДК, мг/м3  по НД |
| Концентрация пыли и твердые выбросы | 0,3 | 0,5 |
| Диоксид серы | - | 5,0 |
| Окись азота | - | 0,4 |
| Окись углерода | 0,03 | 5,0 |
| Двуокись азота | - | 0,085 |

Таблица 3.1.2 ‒ Результаты измерений показателей атмосферного воздуха в районе с.Гулбаар Араванского района

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование показателя ингредиента вещества | Обнаруженная концентрация в мг/м3 | ПДК, мг/м3  по НД |
| Концентрация пыли и твердые выбросы | 5,5\* | 0,5 |
| Диоксид серы | 7,0 \* | 5,0 |
| Окись азота | 0,63 \* | 0,4 |
| Окись углерода | 7,5 \* | 5,0 |
| Двуокись азот | - | 0,085 |

Примечание: \* - обнаруженные концентрации превышают ПДК

Результаты оценки состава атмосферного воздуха в районе 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/м3, концентрация диоксида серы – 9,5 мг/м3, окиси азота – 0,7 мг/м3, окиси углерода - 8,8 мг/м3, диоксид серы 9,5 мг/м3, двуокись азота 0,097 мг/м3.

Таблица 3.1.3 ‒ Результаты измерений показателей атмосферного воздуха в районе г. Ош

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Наименование показателя ингредиента вещества | Обнаруженная концентрация в мг/м3 | ПДК, мг/м3  по НД |
| Концентрация пыли и твердые выбросы | 4,5 \* | 0,5 |
| Диоксид серы | 9,5\* | 5,0 |
| Окись азота | 0,7\* | 0,4 |
| Окись углерода | 8,8\* | 5,0 |
| Двуокись азота | 0,097\* | 0,085 |

Примечание: \* - обнаруженные концентрации превышают ПДК

**3.2 Характеристика жалоб и анамнеза у обследуемых жителей Кыргызской Республики.**

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.

На заложенность носа пожаловались почти половина обследуемых группы 2 - 46,5% (33) обследуемых и более трети лиц из группы 3 - 35,7% (25 человек). В обоих случаях величины данного параметра были значимо больше (p<0,01), чем в первой группе 1 - 11 случаев (16,2%).

Ощущения тяжести в области околоносовых пазух отметили 4 человека (5,9%) первой группы, а в группе 2 этот показатель был значительно больше (p<0,05) - 20,3% (15 случаев). В третьей группе подобная жалоба была отмечена у 12 (14,3%) обследуемых, значение данного показателя статистически достоверно не различались по сравнению с группами 1 и 2.

Таблица 3.2.1 ‒ Частота жалоб, свидетельствующих о патологии органов дыхания у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Жалобы | Группа 1  контроль  (n=68) | | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | | Группа 3  Тр  (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.χ2)

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) (рисунок 3.2.2).

Рисунок 3.2.2 ‒ Частота выявления аллергического ринита у обследуемых

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 (рисунок 3.2.3). Величины этих параметров были статистически больше (p<0,05), чем в контроле - 5 случаев (7,4%).

Рисунок 3.2.3 ‒ Частота выявления хронического бронхита у обследуемых

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 (рисунок 3.2.4).

Рисунок 3.2.4 ‒ Частота выявления бронхиальной астмы у обследуемых

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 (рисунок 3.2.5).

Рисунок 3.2.5 ‒ Частота хронического обструктивной болезни легких у обследуемых

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%) (рисунок 3.2.6).

Рисунок 3.2.6 ‒ Частота выявления хронического синусита

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 3.2.7).

Рисунок 3.2.7 ‒ Частота обострений заболеваний органов дыхания у обследуемых

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 3.2.8).

Рисунок 3.2.8 ‒ Частота рецидивов заболеваний органов дыхания у обследуемых

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 3.2.9). Значения показателей обследуемых в группах 2 и 3 были достоверно больше (p<0,001), чем в группе 1.

Рисунок 3.2.9 ‒ Частота госпитализаций по поводу заболеваний органов дыхания у обследуемых лиц, проживающих в разных районах Кыргызской Республики.

**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±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±3,8 и 31,6±2,0 с. 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.

Таблица 3.3.1 ‒ Результаты пробы Штанге и Генчи у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Пробы | Группа 1  контроль  (n=68) | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | Группа 3  Тр  (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 траффика, была значимо выше, чем в контрольной группе (10,42±0,91), составив во второй группе 14,21±1,22 (p<0,001) и 12,40±2,31 (p=0,003) в третьей группе обследуемых (рисунок 3.3.2).

Уровень показателя МОД составил в группах 2 и 3 был несколько выше, чем в контрольной группе, хотя отмеченные различия не достигали статистической значимости.

Рисунок 3.3.2 ‒ Значения показателей ЧД и МОД у обследуемых

Уровень ЖЕЛ в группе 2 составил 3,95±0,31 л, у обследуемых третьей группы был несколько выше - 4,39±0,27 л. Оба значения данного параметра были достоверно ниже соответствующей величины у лиц контрольной группы - 5,06±0,28 (p<0,01; p=0,032) (рисунок 3.3.3).

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±0,14 л. Так, у лиц из первой группы величина данного показателя составила 3,19±0,16 л (p<0,001), у обследуемых лиц, проживающих в местности с высокой плотностью траффика – 3,76±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±0,14 л. Так, у лиц из первой группы значение этого показателя составило 3,19±0,16 л (p<0,001), у обследуемых лиц, проживающих в местности с высокой плотностью траффика – 3,76±0,22 л. Последнее значение было достоверно ниже, чем в контроле, но при этом превышало уровень в группе 2 (p<0,05).

Рисунок 3.3.3 ‒ Значения показателей ЖЕЛ и ОФВ1 у обследуемых

Показатель дыхательного объема также был ниже у обследуемых групп 2 и 3, чем в контрольной группе, его величина составила 0,69±0,03 и 0,72±0,06 л соответственно, но в обоих случаях достоверных отличий от контрольного значения (0,84±0,10 л) выявлено не было (рисунок 3.3.4).

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

Рисунок 3.3.4 ‒ ДО, РОвд, РОвыд у обследуемых

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±3,6 %, во второй и третьей группах его величина были достоверно меньше (p<0,05): соответственно 59,3±3,8 и 65,2±4,3 % (рисунок 3.3.5).

Рисунок 3.3.5 ‒ Уровни ИТ у обследуемых

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.

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±151 усл. ед., тогда как у лиц из группы 2 его уровень был в 2 раза ниже - 287±18 усл. ед. (p<0,001), а у обследуемых из третьей группы был достоверно выше, чем в группе 2 – 321±36 усл. ед., при этом значение данного показателя было достоверно ниже такового в контроле (p=0,009) (таблица 3.3.6).

Значение другого показателя риноманометрии - суммарного сопротивления (СС) - у лиц контрольной группы было на уровне 0,37±0,08 Па/cм3/с, тогда как у обследуемых, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, величина данного параметра составила соответственно – 0,62±0,11 и 0,47±0,09 Па/cм3/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 3.3.6 ‒ Результаты передней риноманометрии у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Группа 1  контроль  (n=68) | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | Группа 3  Тр  (n=70) |
| СОП, усл. ед. | 572±151 | 287±18\* | 331±36\*# |
| СС, Па/cм3/с | 0,37±0,08 | 0,62±0,11\* | 0,47±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 при микробиологическом исследовании полости носа и зева у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

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) (рисунок 3.4.2).

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%).

Рисунок 3.4.2 ‒ Частота высеваемости Enterococcus faec. и Klebsiella pneum. при микробиологическом исследовании полости носа и зева у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

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 обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

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 3.16). 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).

Рисунок 3.4.4 ‒ Частота высеваемости моно- и микстфлоры при микробиологическом исследовании полости носа и зева у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

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 свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы в конденсате выдыхаемого воздуха**

Результаты оценки активности свободнорадикального окисления в конденсате выдыхаемого воздуха у обследуемых представлены в таблице 3.5.1. Уровень суммарных липидов в контроле составил 0,105±0,004, тогда как в группах 2 и 3 значение данного параметра было ниже, соответственно 0,091±0,007 и 0,089±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 коньюгат 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±0,021, тогда как в группах 2 и 3 были статистически значимо выше (p<0,05) - 0,572±0,039 и 0,684±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 и антиоксидантной защиты в конденсате выдыхаемого воздуха у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Группа 1  контроль  (n=68) | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | Группа 3  Тр  (n=70) |
| Суммарные липиды, мг/л | 0,105±0,004 | 0,091±0,007 | 0,089±0,012 |
| Гидроперекиси, мг/л | 0,052±0,010 | 0,074±0,005\* | 0,076±0,003\* |
| Диеновые коньюгаты, мг/л | 0,016±0,004 | 0,032±0,009\* | 0,027±0,005\* |
| Окислительный индекс | 0,480±0,021 | 0,572±0,039\* | 0,684±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).*

**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±0,89\*109/л, в группе 2 - 5,17±0,65\*109/л, в третьей группе - 5,52±0,42\*109/л, при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (таблица 3.6.1).

Таблица 3.6.1 ‒ Показатели общего анализа крови у обследуемых, проживающих в разных районах Кыргызской Республики (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Группа 1  контроль  (n=68) | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | Группа 3  Тр  (n=70) |
| Лейкоциты, \*109/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.

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±1,06 г/л, что достоверно превышало (p<0,05) таковую в контроле.

Рисунок 3.6.2 ‒ Уровень фибриногена в плазме крови обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

Величина параметра АЧТВ у лиц контрольной группы составила 39,7±5,6 с, во второй группе значение показателя было несколько ниже - 35,0±3,9, в третьей группе - 32,7±3,1 с (рисунок 3.6.3). Протромбиновое время в первой, второй и третьей группах составило соответственно 14,0±2,5; 12,4±1,9 и 13,1±3,0 с (p>0,05).

Рисунок 3.6.3 ‒ Значение АЧТВ у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

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

Рисунок 3.6.4 ‒ Величины протромбинового и тромбинового времени у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

Величина показателя время кровотечения по Duke в контрольной группе составила 4,33±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 обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики

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±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±3,2 и 76,8±3,0% (рисунок 3.7.1).

Рисунок 3.7.1 ‒ Количество CD3+ CD4+ лимфоцитов в периферической крови обследуемых

Уровень CD4+ -лимфоцитов (хелперов) у обследуемых групп 2 и 3 составил соответственно 47,0±2,9% и 50,5±2,8% и был достоверно больше (p<0,05) величины в контроле - 45,5±5,0%.

Оценка количества CD8+-лимфоцитов (цитотоксических) показала, что если контрольной группе значение данного параметра составило 34,4±2,7%, то в группах 2 и 3 его уровни были статистически значимо ниже (p<0,05), соответственно 22,5±1,5 и 24,0±4,0% (рисунок 3.7.2).

Изучение содержания CD20+ -лимфоцитов в периферической крови обследуемых также показало, что его уровни в группах 2 и 3 были достоверно выше, чем в контроле.

Рисунок 3.7.2 ‒ Количество CD8+ CD20+ лимфоцитов в периферической крови обследуемых

Величина индекса CD4/CD8 существенно различалась в группах обследуемых лиц. Так, если в первой группе его уровень составил 1,32±0,22, то во второй группе он был статистически значимо выше (p<0,05) - 2,09±0,16. В группе 3 значение цитотоксического индекса было максимальным и составило 2,81±0,14, что было достоверно больше (p<0,05) таковых в группах 1 и 2.

Анализ относительного показателя CD16+ - NK-клеток показал, что в первой группе его величина составила 6,5±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±2,9 и 12,8±1,6 (рисунок 3.7.3).

Рисунок 3.7.3 ‒ Количество CD16+ лимфоцитов в периферической

крови обследуемых

Оценка показателей гуморального иммунитета у обследуемых показала, что концентрация Ig A составила 2,6±0,3 г/л в контроле и 2,9±0,4 г/л во второй группе (таблица 3.7.4). В тоже время у лиц третьей группы уровень этого иммуноглобулина достигал 3,6±0,2 г/л.

Таблица 3.7.4 ‒ Показатели гуморального иммунитета у обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики, (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Группа 1  контроль  (n=68) | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | Группа 3  Тр  (n=70) |
| Ig A, г/л | 2,6±0,3 | 2,9±0,4 | 3,6±0,2\* |
| Ig М, г/л | 1,5±0,2 | 1,7±0,4 | 1,8±0,1 |
| Ig G, г/л | 11,4±1,4 | 12,6 ±2,4 | 17,9±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 М 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.

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.

Рисунок 3.7.5 ‒ Количество IgE и ЦИК в периферической крови обследуемых

Проведенные исследования цитокинового профиля обследуемых лиц показали, что уровень инфтерферона-гамма (ИНФ-γ) у обследуемых контрольной группы составил 0,34±0,05 пг/мл, при этом в группе 1 значение данного показателя было статистически значимо выше (p<0,05) - 2,5±0,3 пг/мл (рисунок 3.7.6). Максимальным был уровень данного параметра у обследуемых третьей группы, где значение этого показателя составило 13,2±1,4 пг/мл и было достоверно выше (p<0,05) таковых в первой и второй группах.

Рисунок 3.7.6 ‒ Уровни интерферона-гамма в периферической

крови обследуемых

Величина концентрации ИЛ-4 была на уровне 16,3±3,1 пг/мл в контрольной группе, у обследуемых 2 и 3 групп его уровень был существенно выше (p<0,05) и составив 66,7±17,8 и 52,4±7,1 пг/мл (рисунок 3.7.7).

Рисунок 3.7.7 ‒ Уровни интерлейкина-4 в периферической

крови обследуемых

Уровень интерлейкина-6 составил 121,7±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±4,8 пг/мл . В 1 группе величина данного параметра составила 74,8±5,6 пг/мл, что было достоверно меньше (p<0,05), чем в группах 2 и 3.

Изучение уровня ИЛ-8 позволило установить, что значение этого показателя составило 23,5 ±4,5 пг/мл, в группах 2 и 3 его уровни были статистически значимо выше (p<0,05), соответственно, 82,7±5,1 и 65,4±5,5 пг/мл (рисунок 3.7.9).

Рисунок 3.7.9 ‒ Уровни интерлейкина-8 в периферической крови обследуемых

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

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±2,7 пг/мл, то в группе 2 концентрация ФНО составила 31,4±4,6 пг/мл и была статистически значимо выше (p<0,05), чем в контроле. В третьей группе уровень данного показателя составил 52,4±9,2 пг/мл, его значение было достоверно больше (p<0,05), чем в первой и второй группах.

Рисунок 3.7.11 ‒ Уровни фактора некроза опухоли - альфа в периферической крови обследуемых

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±1,7 %, у лиц второй группы величина этого параметра была статистически значимо выше (p<0,05) - 27,2±2,8%, в третьей группе величина этого показателя составила 21,3±2,0%, что было статистически значимо больше (p<0,05), чем в обеих остальных группах (рисунок 3.7.12).

Рисунок 3.7.12 ‒ Показатели НСТ-теста у обследуемых

Сравнение показателей активированного НСТ-теста показало, что уровни этого показателя достоверно не различались.

Уровень фагоцитарного индекса составил 72,8±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±4,6 и 58,9±5,9 % (рисунок 3.7.13).

Значение коэффициента киллинга было на уровне 41,3±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±3,1 и 13,0±3,9%.

Рисунок 3.7.13 ‒ Характеристики фагоцитоза у обследуемых

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

Рисунок 3.7.14 ‒ Уровни С-реактивного белка у обследуемых

Исследование уровня антистрептолизина О в плазме крови обследуемых лиц показало значительное повышение данного показателя у лиц, проживающих в районе цементного завода и в местности с высокой плотностью траффика, где его величины составили соответственно 154±31 и 281±19 МЕ/мл и в обоих случаях статистически значимо (p<0,05) превышали соответствующий уровень в контрольной группе - 72±12 МЕ/мл. (рисунок 3.7.15). У лиц третьей группы его величина была достоверно выше (p<0,05) контрольного значения.

Рисунок 3.7.15 ‒ Уровни антистрептолизина О у обследуемых

**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).

В частности, показатель «Ролевое функционирование» у обследуемых группы 1 был на уровне 65,7±3,3 балла, тогда как у лиц из второй и третьей групп его значение также было достоверно ниже - 55,2±3,1 (p=0,012) и 58,1±2,6 балла (p<0,01).

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

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

Таблица 3.8.1 ‒ Результаты оценки качества жизни обследуемых жителей различных регионов Кыргызской Республики по опроснику SF-36, баллы (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Группа 1  контроль  (n=68) | Группа 2  ЦЗ  (n=74) | Группа 3  Тр  (n=70) |
| ФФ | 86,5±5,8 | 68,1±4,2\* | 76,4±3,6\*# |
| РФ | 65,7±3,3 | 55,2±3,1\* | 58,1±2,6\* |
| ШБ | 76,2±3,9 | 66,7±2,8\* | 68,9±4,2 |
| ОЗ | 71,0±4,1 | 58,3±3,6\* | 64,7±2,4\*# |
| РЭФ | 72,5±3,2 | 60,4±4,6\* | 63,8±2,6\* |
| ЖС | 63,7±5,4 | 48,7±2,8\* | 55,5±3,0\*# |
| СФ | 65,3±3,9 | 49,2±3,6\* | 58,7±4,2 |
| ПЗ | 70,3±2,8 | 55,8±5,1\* | 59,2±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±3,2 балла, что было значимо выше, чем у обследуемых групп 1 и 2, где значение данного параметра составило соответственно 60,4±4,6 балла (p=0,034) и 63,8±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 условиях загрязненной атмосферы уровень качества жизни был снижен по сравнению с обследуемыми контрольной группы, проживающих в более благоприятных условиях, без атмосферных загрязнений.

**3.9 Результаты поиска прогностических факторов развития заболеваний дыхательной системы**

На данном этапе исследования был осуществлен:

- поиск маркеров прогноза и тяжести развития аллергического ринита у лиц, проживающих в условиях загрязнений атмосферного воздуха

- поиск 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+ (Т-лимфоцитов-общих), CD4+ (Т-лимфоцитов-хелперов) и CD8+ лимфоцитов (цитотоксических), уровень Ig G, концентрацию ИНФ-γ, 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)

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

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

Также выполненный 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.

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

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

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 отклонения от нормы показателей 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 гистологических исследований органов дыхания у экспериментальных животных.**

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.

**3.11 Результаты гистологического исследования органов дыхания экспериментальных животных.**

**Бронхи.** У животных контрольной группы структура стенки бронхов сохранена и представлена эпителиальной тканью. Слизистая стенки покрыта многослойным плоским эпителием с неороговением, сосудистая сеть без изменений.

Бронхи у экспериментальных животных (2 группа) имеет обычное строение. Наблюдается волнистая базальная мембрана, так как местами вклинивается в эпителий. Слизистая образована мерцательной эпителиальной тканью, в которой проходят эластические волокна. Последняя оболочка слабо выражена и, в отличии от слизистой, дополнительно включает мышечные клетки и формирующиеся волокна соединительной ткани. Мышечная оболочка образована гладкими миоцитами, которые располагаются продольно. Верхняя часть задней стенки бронхиол покрыта снаружи серозной оболочкой. В отличие от первой группы отмечается перибронхиальный фиброз.

При морфологическом исследовании дыхательных путей животных с нагрузкой выхлопным газом (третья группа) эндотелиальный слой стенки бронхов атрофированы, которые не встречались в бронхах первой и второй группах (p<0,05). В просветах крупных и мелких бронхов у этой же третьей группы складчатость слизистой оболочки сохранялась, которая характерная для интактных животных. Кроме этого, у крыс с затравккой выхлопным газом выявлялись отек подслизистого слоя бронхов, участки перерастяжения легочной ткани, пласты десквамированного эпителия. В четырех наблюдениях из десяти данной группы выявлялись гиперплазия бокаловидных клеток в эпителии крупных бронхов, отек и клеточная инфильтрация интерстиция, расширение лимфатических сосудов. В инфильтратах преобладали гистиоциты с примесью лимфоцитов и единичных нейтрофилов. Встречалась очаговая инфильтрация межальвеолярных перегородок с набуханием альвеолярного эпителия и скопления макрофагов в просветах альвеол. При морфологическом исследовании отмечается утолщение базальной мембраны. А также наблюдается гипертрофия ГМК слоя. Мышечные элементы стенок бронхов разобщены рыхлой соединительной тканью, богатой капиллярами. Мелкие бронхи – с дилатацией и сужением просвета, атрофией эпителия. Респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы с очагами расширения, субплеврально имелись участки иррегулярной эмфиземыВ строме стенки бронха выявлялся неравномерный склероз, в отдельных случаях – с диффузной лимфомоноцитарной инфильтрацией различной степени выраженности, а также гиперплазия лимфоидных образований. В мелких бронхах склероз стенки был умеренным и имелась тенденция к атрофии мышечной пластинки – местами с лимфомоноцитарной инфильтрацией в наружных отделах.

**Легкие.** При гистологическом и гистохимическом исследовании в легких крыс второй группы отмечались изменения лишь со стороны мелких сосудов в виде полнокровия, набухания эндотелия, пропитывания слоев белками плазмы крови. В шести случаях из десяти четко видна картина повреждения клеток эпителия. Вокруг сосудов выявлялись клеточные инфильтраты, преимущественно из полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, немногочисленных лимфоцитов и плазмоцитов. Осмиофильные пластинчатые тельца (ОПТ) или предсурфактанты представлены в виде электроннооптически прозрачных вакуолей разных размеров, которые полностью или частично заполнены осмиофильным материалом. Отмечается скопления пыли в легочной ткани, которые не наблюдаются в морфологической картине легких контрольных крыс.

А в остальных четырех наблюдениях ультраструктура альвеолоцитов II типа легких опытных животных имела обычную структуру. Ядро их округлой формы располагалось в центре клетки, митохондрии обычной формы с несколько темным матриксом и редкими кристами располагались по всей цитоплазме клетки.

В отличие от ткани легких I и II групп животных в морфологической картине легких III группы крыс выявлены признаки хронического воспаления (p<0,05). Встречались участки сочетания атрофии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, в собственном слое – умеренно выраженная лимфомоноцитарная инфильтрация, очаги склероза, бронхиальные железы – с дистрофическими и атрофическими изменениями эпителия. Межальвеолярные перегородки были неравномерно утолщены, с клеточной инфильтрацией (преимущественно лимфоцитами и гистиоцитами). В мелких и крупных сосудах отмечались умеренно выраженные дисциркуляторные нарушения кровообращения, перикалибровка сосудов, в отдельных участках – редукция капиллярного русла в межальвеолярных перегородках. В отличие от двух предыдущих групп наблюдается фиброз межальвеолярных перегородок. В крупных бронхах определялась незначительная складчатость эпителиальной выстилки, в других случаях –сглаженность слизистой оболочки, ее истончение (уменьшение рядов клеток), увеличивалось количество бокаловидных клеток, местами присутствовала очаговая гиперплазия реснитчатого эпителия. В субплевральных отделах, перибронхиальных и прикорневых зонах легочной паренхимы обнаруживались участки эмфиземы, истончение межальвеолярных перегородок, уменьшение числа функционирующих капилляров, в части просветов альвеол – мелкие скопления макрофагов. Просветы крупных и мелких сосудов были расширены, кровенаполнение было неравномерным, мышечная оболочка тонкая или с очагами утолщения, в стенке мелких сосудов и периваскулярно – смешанная лимфомоноцитарная инфильтрация с небольшим числом лейкоцитов [https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1739/1177].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дыхательные пути представляют собой важнейший барьер между организмом и окружающей средой, на который влияют экзогенные факторы, в первую очередь путем воздействия на гомеостаз слизистых оболочек органов дыхания [Agache I. et al., 2019; Tiotiu A.I. et al., 2020]. К настоящему времени в ряде исследований подтверждена связь между загрязнением окружающей среды и частотой обострений заболеваний органов дыхания, в частности, бронхиальной астмой [Bougas N. et al., 2018; Liu Y. et al., 2019; Manisalidis I. et al., 2020; Perez L. et al., 2013]. Исследование APHEKOM, в котором были проанализированы данные, полученные в медицинских центрах 10 европейских городов, продемонстрировало, что загрязнение воздуха является причиной до 15% всех обострений БА [Perez L. et al., 2013]. Установлено, что уровень заболеваемости пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктатической болезнью, также связаны с уровнями содержания различных веществ - загрязнителей атмосферы во вдыхаемом воздухе [Sompornrattanaphan M. et al., 2020; Tiotiu A.I. et al., 2020; Chen C.H. et al., 2022; Liao H. et al., 2022]. По результатам работы Zhao Y. et al. (2019), проводившейся в течение 4 лет, было показано, что при среднем дневном уровне CO 0,88 мг/м3 (от 0,40 до 3,13 мг/м3) наблюдается повышение обращаемости населения в лечебные учреждения в связи с симптомами респираторных заболеваний.

Показано, что воспаление и гиперреактивность дыхательных путей, в значительной степени обусловлена воздействием O3 и NO2 [Zhao Y. et al., 2019; Johannson K.A. et al., 2018]. При этом установлено, что в высоких концентрациях загрязнители воздуха оказывают прямое воспалительное действие на нейрорецепторы дыхательных путей и на клетки эпителия [Иванова С.В., Рябчикова И.А., 2017; Chen C.H. et al., 2022]. Очевидно, что эти патогенетические факторы лежат в основе клинических проявлений нарушений в системе органов дыхания. Однако, сообщения о результатах исследований, в рамках которых были был проведены сопоставления клинических признаков заболеваний дыхательной системы и нарушений функции внешнего дыхания у людей, проживающих в условиях с различными уровнями загрязнения атмосферы, в доступной литературе практически не представлены.

В связи с вышеизложенным целью исследования была провести комплексную клинико-лабораторную оценку механизмов развития воспалительных заболеваний легких обусловленное техногенным загрязнением атмосферного воздуха, экспериментально определить влияние загрязнителей воздуха на дыхательную систему животных, а так же совершенствование профилактических и лечебно-диагностических мероприятий на основе изучения патогенеза заболеваний, связанных с влиянием на организм загрязнителей атмосферы.

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, с.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, с.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 5,5мг/м3, концентрация диоксида серы – 7,0 мг/м3, окиси азота – 0.63 мг/м3, окиси углерода – 7,5 мг/м3. В районе г.Ош было установлено, что уровни всех загрязнителей существенно превышали ПДК: уровень пыли и твердых выбросов составил 4,5мг/м3, концентрация диоксида серы – 9,5 мг/м3, окись азота – 0,7 мг/м3, окись углерода – 8,8 мг/м3, двуокись азота – 0,097 мг/м3.

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.иВ г. Ош также уровни всех загрязнителей были существенно выше уровней ПДК, что, по-видимому, обусловлено интенсивным автомобильным трафиков. 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 заболевемость 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.

Полученные данные согласуются с результатами других авторов, свидетельствующими, что определенные в нашей работе загрязнители способствуют значительному повышению аллергизации организма и увеличению заболеваемости болезнями органов дыхания, в первую очередь БА. Так, в работе Orellano P. et al. (2017) продемонстрирована статистически значимая связь между повышенным содержанием во вдыхаемом воздухе NO2 и частотой умеренных либо тяжелых обострений БА, как у детей так и у взрослых, отношение шансов составило 1,024 (95% ДИ : 1,005 - 1,043).

Анализ, проведенный Achakulwisut P. et al. (2019), результаты которого базировались на основе данных, полученных исследователями в 194 странах, показал, что каждый год 4,0 миллиона (95% ДИ 1,8–5,2) новых случаев детской астмы могут быть связаны с загрязнением атмосферы NO2 . Автор обращает внимание на данные о положительной корреляции уровня CO и частоты умеренных или тяжелых обострений БА у взрослых (ОШ=1,045; 95% ДИ: 1,005 - 1,086]). В ряде работ установлены статистически значимые корреляции между снижением смертности от астмы и более низким уровнем CO в атмосферном воздухе Suhaimi N.F. et al., 2022; Manisalidis I. et al., 2020; Mannucci P.M. et al., 2015; Thurston G.D. et al., 2017]. Hong E. et al. (2018) продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь между уровнем SO2 в атмосфере и распространенностью БА, а также с выраженностью ее клинических проявлений у детей, особенно при наличии признаков атопии. В педиатрической популяции было зарегистрировано снижение функциональных характеристик дыхательной системы и увеличение частоты госпитализаций при повышенном содержании SO2 во вдыхаемом воздухе. При этом показано, что даже воздействие относительно низких доз SO2 связано со снижением показателей функции внешнего дыхания, в частности форсированной жизненной емкости легких у взрослого населения.

В рамках нашего исследования у лиц, проживающих в различных районах Кыргызстана 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 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). 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.

Наши результаты в значительной мере соответствуют данным, представленным в работах других авторов. Так, многоцентровое исследование, в котором было обследованы 5 европейских когорт детей школьного возраста (ESCAPE), показало, что воздействие PM и оксидов азота было связано с нарушениями функции легких [Gehring U. et al., 2013; Molter A. et al., 2015]. В рамках проекта ESCAPE также были проанализированы данные пяти европейских когорт взрослых (около 7500 участников), при этом установлено, что более высокие уровни NO, NO2 и PM10, обусловленные транспортными выхлопами, ассоциированы с нарушениями функции легких в зрелом возрасте [Adam M. et al., 2015; Cai Y. et al., 2017; Tanaka H. et al., 2018].

При увеличении концентрации PM10 отмечается снижение величины 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 [Sompornrattanaphan M. et al., 2020; ].

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 разных районах 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±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.

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. В третьей группе концентрация фибриногена была на уровне 3,76±1,06 г/л, что достоверно превышало (p<0,05) таковую в контроле.

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

Известно, что окружающая среда воздействует на геном человека, вызывая эпигенетические изменения, которые способствуют дальнейшим патофизиологическим сдвигам в организме. Эпигенетическая модификация вызывает изменения структуры ДНК, приводящие к изменениям экспрессии генов, вызывая в дальнейшем развитие различных заболеваний. При этом продемонстрирована взаимосвязь между наличием загрязнений в виде угольных частиц и соответствующими эпигенетическими изменениями в генах, регулирующих реакции иммунитета [Jung K.H. et al., 2017].

Известно, что дыхательный эпителий состоит из слоя реснитчатых эпителиальных клеток дыхательных путей (AEC), среди которых располагаются бокаловидные клетки, продуцирующие слизь [Whitsett J.A., Alenghat T., 2015; Weng C.M. et al., 2018]. В одном из исследований было проведено сравнение реакций AEC мыши и человека на вещества, присутствующие в атмосфере, образующиеся при движении транспортного потока (частицы PM2,5 и PM10). Было установлено, что PM10 вызывает усиление секреции ИЛ-6 и хемокина CXCL1 в клетках AEC. Этот эффект авторы приписывают высокому содержанию богатых железом частиц геологического происхождения в PM10, присутствующих в выхлопах транспортных средств [Kumar R.K. et al., 2015]. Таким образом, полученные нами данные в определенной степени согласуются с экспериментальными результатами других авторов.

В свою очередь усиление секреции цитокинов, опосредованных PM10, зависит от нуклеотид-связывающего домена, белка с высоким содержанием лейцина 3 (NLRP-3) - компонента инфламмасомы. Показано, что опосредованная PM10 активация инфламмасомы индуцирует активацию реакций врожденного иммунитета, что в свою очередь способствует усилению сенсибилизации и создает предпосылки к развитию аллергических заболеваний, в частности БА [Hirota J.A. et al., 2015]. Эти данные подтверждают, что пылевые частицы вызывает активацию различных механизмов воспаления, которые могут независимо друг от друга вносить вклад в патогенез заболеваний органов дыхания. Показано, что клетки эпителия верхних дыхательных путей пациентов с тяжелой БА усиливают секрецию цитокинов при воздействии PM или выхлопных газов дизельного топлива [Jain V. et al., 2018; Weng C.M. et al., 2018].

Считают, что влияния загрязнителей атмосферы на клетки дыхательных путей проявляются так называемым «эффектом адъюванта», то есть могут зависеть от частоты и количества повторных воздействий. Так, в одном из экспериментальных исследований было продемонстрировано, что вещества, представленные в выхлопных газах транспорта, работающего на дизельном топливе, вызывают развитие нарушений в сердечно-сосудистой системы и признаки воспаления легких у мышей. При этом воздействие этих веществ вызывает увеличение количества нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [de Brito J.M. et al., 2018].

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, обусловливало более высокий уровень экспрессии этого гена.

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 [Ziello C. et al., 2012]. Показано, что загрязнители могут также способствовать высвобождению аллергенов за счет прямого цитотоксического действия [Reinmuth-Selzle K. 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 [Gilles-Stein S. et al., 2016]. Следует отметить, что пыльца, собранная возле магистралей с интенсивным движением, содержит большее количество PALM [Ziello C. et al., 2012].

Показано, что загрязнители атмосферы 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 [Reinmuth-Selzle K. et al., 2017].

Необходимо отметить, что важную роль в патогенезе вышеизложенных изменений могут играть изменения оксидантного статуса и повышение активности перекисного окисления липидов в тканях верхних дыхательных путей. В качестве показательных маркеров подобных изменений, по мнению ряда авторов, могут быть использованы параметры конденсата выдыхаемого воздуха, отражающие выраженность воспаления в дыхательных путях и состояние сурфактантной системы [Белов Г.В. и др., 1986; 1992; 2011; Калматов Р.К. и др., 2009]. Это подтвердили и данные нашего исследования, которые показали, что у обследуемых, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха, наряду со снижением уровня суммарных липидов в КВВ отмечается достоверное увеличение уровней гидроперекисей, диеновых коньюгат и окислительного индекса.

Таким образом, имеющиеся на сегодня данные позволяют предположить, что образование соединений загрязнителей воздуха с азотом может играть опредленную роль в повышении чувствительности организма к аллергенам.

К настоящему времени установлено существенное влияние загрязнений атмосферы на иммунную систему человека, дисбаланс звеньев которой создает предпосылки к развитию заболеваний системы органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

В значительной мере это подтверждают результаты проведенного нами исследования. 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 подавление клеточного звена, проявляющееся снижением количества CD3-лимфоцитов общих, CD4-лимфоцитов -хелперов, CD8-лимфоцитов - цитотоксических,CD16 -NK-клеток и В-лимфоцитов. Наряду с этим установлено повышение уровней циркулирующих иммунных комплексов в плазме крови, увеличение содержания ряда цитокинов - ИЛ-4, ИЛ-17, ИНФ-γ и ФНО-ɑ, повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8, а также нарушения показателей неспецифической резистентности: увеличение показателей НСТ-теста, 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 3.9.1 и 3.9.2.

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±3,3 балла, тогда как у лиц из второй и третьей групп его значение также было достоверно ниже - 55,2±3,1 (p=0,012) и 58,1±2,6 балла (p<0,01).

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

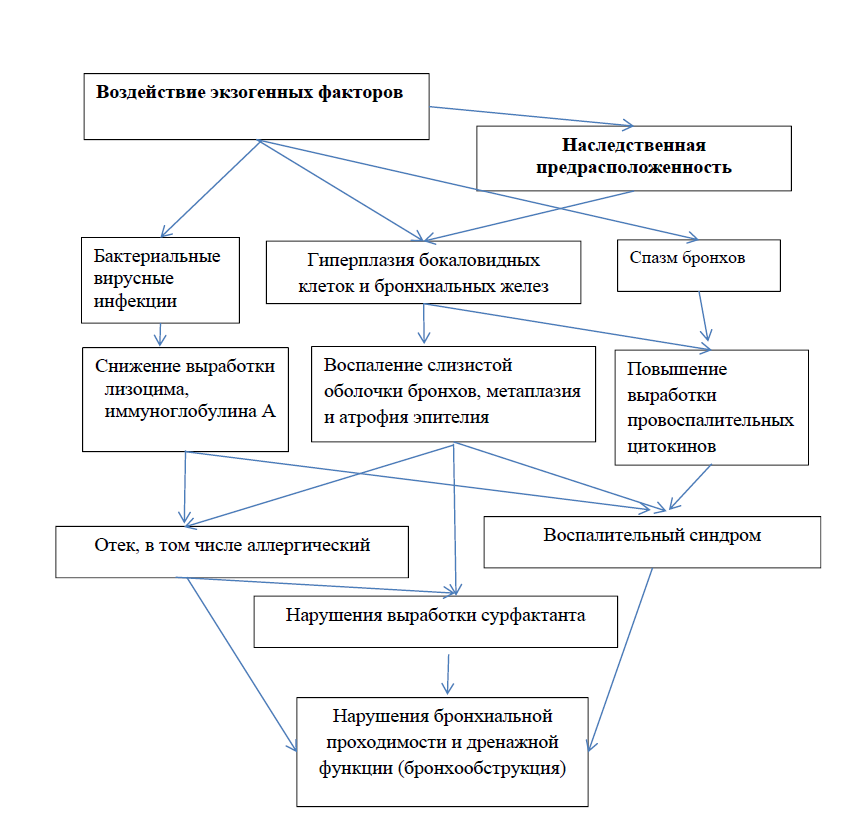


Рисунок 3.9.1 ‒ Патогенетические механизмы нарушений иммунного статуса у лиц, проживающих в условиях атмосферного загрязнения



Рисунок 3.9.2 ‒ Патогенетические механизмы нарушений иммунного статуса у лиц, проживающих в условиях атмосферного загрязнения

Оценка уровня ролевого эмоционального функционирования по соответствующей шкале опросника SF-36 показала, что у лиц контрольной группы его уровень составил 72,5±3,2 балла, что было значимо выше, чем у обследуемых групп 1 и 2, где значение данного параметра составило соответственно 60,4±4,6 балла (p=0,034) и 63,8±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 был осуществлен поиск маркеров 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-γ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, фагоцитарный индекс, уровень С-реактивного белка.

Также выполненный 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 Кыргызкой Республики с различающейся степенью атмосферного загрязнения, наблюдаются существенные различия по показателям жалоб, свидетельствующих о патологии верхних дыхательных путей и аллергизации организма. У них наблюдаются отклонения от нормы показателей 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 статус 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+ (Т-лимфоцитов-общих), CD4+ (Т-лимфоцитов-хелперов) и CD8+ лимфоцитов (цитотоксических), уровень Ig G, концентрацию ИНФ-γ, 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+ 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 Кыргызстана с различающейся степенью атмосферного загрязнения, наблюдаются существенные различия по показателям жалоб, свидетельствующих о патологии верхних дыхательных путей и аллергизации организма. У них наблюдаются отклонения от нормы показателей 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.

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 [Landrigan P.J. et al., 2022; Tiotiu A.I. et al., 2020].

Одним из приоритетных направлений государственной политики должны стать мероприятия по снижению степени загрязнения воздуха [Carlsten C. et al., 2020; Thurston G.D. et al., 201]. Важнейшим аспектом является планирование развития населенных пунктов, в процессе которого необходимо предусматривать, что степень загрязнения атмосферы не должна влиять на качество жизни населения.

**ВЫВОДЫ**

1. Результаты оценки атмосферного воздуха в районе с.Гулбаар Араванского района свидетельствуют о существенно превышении предельно допустимых концентраций всех определяемых загрязнителей: пыли и твердых выбросов (5,5 мг/м3), диоксида серы (7,0 мг/м3), окиси азота (0,63 мг/м3), окиси углерода (7,5 мг/м3). Исследование состава атмосферного воздуха в районе г.Ош показали превышение ПДК для таких загрязнителей, как уровень пыли и твердых выбросов (4,5 мг/м3), концентрация диоксида серы (9,5 мг/м3), окислы азота (0,7 мг/м3), окись углерода (8,8 мг/м3), двуокис азота ( 0.097 мг/м3).
2. У лиц, проживающих в районах Кыргызской Республики с различающейся степенью атмосферного загрязнения, отмечены выраженные различия по уровням заболеваемости аллергическим ринитом, хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и хроническим риносинуситом. У жителей местностей с высокими уровнями загрязнения воздуха отмечена более высокая частота жалоб на одышку, заложенность носа и кашель, обострений и рецидивов болезней органов дыхания, повышенная частота госпитализаций для лечения этих заболеваний, а также нарушения функции внешнего дыхания и риноманометрии у лиц (снижена показатели проб Штанге и Генчи, повышены показатели частоты дыхания, минутного объема дыхания, суммарного сопротивления, снижены величины жизненной емкости легких, резервного объема вдоха, объема форсированного выдоха, суммарного объемного потока. Также у жителей Кыргызской Республики, проживающих в местностях с повышенным уровнем загрязнителей в атмосфере, уровень качества жизни по большинству шкал опросника SF-36 снижен по сравнению с обследуемыми контрольной группы, проживающих в более благоприятных условиях, без атмосферных загрязнений.
3. У лиц, проживающих на территориях с превышением ПДК уровней загрязняющих атмосферный воздух веществ, наблюдаются изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В частности, установлено подавление клеточного звена, проявляющееся снижением количества CD3-лимфоцитов общих, CD4-лимфоцитов -хелперов, CD8-лимфоцитов - цитотоксических,CD16 -NK-клеток и В-лимфоцитов, повышение уровней циркулирующих иммунных комплексов в плазме крови, увеличение содержания ряда цитокинов - интерлейкинов 4, 6, 8, 17, интерферона-γ и фактора некроза опухоли-ɑ, а также нарушения показателей неспецифической резистентности: увеличение показателей НСТ-теста, коэффициента киллинга и фагоцитарного индекса. При оценке уровней микробиологической обсемененности полости носа и зева у обследуемых пациентов, проживающих в условиях высокой загрязненности атмосферы, чаще выявляется микст-флора, при этом превалируют такие возбудители, как St. Aureus и Str. Pyogenes, исследование конденсата выдыхаемого воздуха показывает повышенную активность свободнорадикального окисления.
4. В качестве маркеров, свидетельствующих о наличии повышенного риска развития аллергического ринита, у лиц, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха, могут быть рассмотрены сдвиги таких иммунологических показателей, как относительное количество в периферической крови CD3+ (Т-лимфоцитов-общих), CD4+ (Т-лимфоцитов-хелперов) и CD8+ лимфоцитов (цитотоксических), уровень иммуноглобулина G, концентрации интерферона-γ, интерлейкинов 6 и 8, фактора некроза опухоли-альфа, фагоцитарного индекса, уровня С-реактивного белка. О повышении риска развития бронхиальной астмы у этого контингента лиц могут свидетельствовать изменения следующих иммунологических параметров: количество CD3+ и CD4+ лимфоцитов, количество CD20+ лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов G и E, уровни циркулирующих иммунных комплексов, концентрации интерлейкинов 4, 6, 8, 17, фактора некроза опухоли-альфа, С-реактивного белка.
5. При воздействии пыли на дыхательную систему животных патологический процесс возникает одновременно и развивается параллельно во всех легочных структурах. Пыль образует перибронхиальный фиброз в бронхах животных.

Под воздействием выхлопного газа в легких животных образуются очаговая инфильтрация межальвеолярных перегородок с набуханием альвеолярного эпителия и скопления макрофагов в просветах альвеол, а также гипертрофия ГМК слоя. После 28 дней воздействия выхлопным газом происходит хронизация воспалительного процесса с последующим прогрессированием с образованием фиброза межальвеолярных перегородок.

**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. Врачей 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. Рекомендуется проводить регулярные медицинские обследования лиц, проживающих в районах Кыргызской Республики с повышенными уровнями атмосферного загрязнения, при этом в ходе углубленного исследования состояния здоровья целесообразно оценивать показатели функции внешнего дыхания, иммунного статуса и параметры активности свободнорадикального окисления конденсата выдыхаемого воздуха у данного контингента лиц.

При анализе результатов лабораторных исследований иммунного статуса у лиц, проживающих в условиях загрязненной атмосферы, следует учитывать в качестве факторов прогноза развития аллергического ринита и бронхиальной астмы следующие показатели: относительное количество в периферической крови CD3+ (Т-лимфоцитов-общих), CD4+ (Т-лимфоцитов-хелперов), CD8+ лимфоцитов (цитотоксических), CD20+ лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов Ig G и E, уровень ЦИК, концентрации интерлейкинов 4, 6, 8, 17, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-γ, С- реактивного белка, фагоцитарный индекс.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Амирджанова В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология. - 2008. - Т. 1. - С. 36-48.

2. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания // Пульмонология. - 2006. - № 4. - С.12-20.

3. Аухатова С.Н. Сравнительная оценка химического загрязнения среды обитания и его влияние на здоровье населения республики Башкортостан // Сб. науч. тр. «Гигиена, профпатология и риски здоровью населения». - М., 2016. - С. 60-65.

4. Белов Г.В., Арбузов А.А. Методы исследования сурфактатной системы легких на секционном материале, в эксперименте и клинике. Методические рекомендации. - Фрунзе, 1986. - 28 с.

5. Белов Г.В., Рахимова Ч.К., Заболеваемость и смертность жителй Кыргызстана от болезней связанных с окружающей средой // Медицина Кыргызстана, №2 апрель-май 2017.

5. Березин И.И., Елисеев Ю.Ю., Сергеев А.К. Определение причинно-следственных связей в системе "Загрязнение атмосферного воздуха - заболеваемость населения" // Наука и инновации в медицине. - 2020. - Т. 5, № 4. - С. 230-234.

6. Бикмухаметова Л.М., Русак С.Н. Климато-экологическая обусловленность здоровья населения в условиях среднего Приобья // Проблемы региональной экологии. - 2019. - № 5.- С. 11-17.

7. Бикмухаметова Л.М. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения среднего Приобья болезнями органов дыхания // Проблемы региональной экологии. - 2020. - № 2. - С. 27-32.

8. Бримкулов Н.Н., Белов Г.В. Изменение поверхностной активности конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых и больных бронхиальной астмой людей в процессе адаптации к высокогорью // Сурфактантная и антисурфактантная система легких. – Харьков, 1989. - С.44-46.

9. Бримкулов Н.Н. Бронхиальная астма и работа на высокогорных рудниках// - 2023.

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

11. Виткина Т.И., Барскова Л.С., Гвозденко Т.А., Веремчук Л.В. Воздействие климато-погодных параметров на уровень загрязнения атмосферного воздуха города Владивостока микроразмерными частицами. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2019620216, 05.02.2019. Заявка № 2019620078 от 23.01.2019.

12. Горин О.В, Алипова Б.Б. //Кабар. -2021г

13. Гребнев В.В., Национальный доклад о состоянии окружающей среды Кыргызской Республики, ГАООСиЛХ. 2018. Бишкек.

14. Данилова З.А. Качество атмосферного воздуха и здоровье населения // Социология и общество: традиции и инновации в социальном развитии регионов: Сб. докл. VI Всерос. социол. конгр. - М., 2020. - С. 2360-2366.

15. Джунусова Г.С. Оценка нейродинамических характеристик мозга и физических параметров подростков высокогорья// -Т.17,№7, - с.191-193., 2017

16. Зарифьян А.Г., Наумова Т.Н., Нартаева А.К., Кононец И.Е. Физиология дыхания. Учебное пособие. Посвящается 20-летию КРСУ. - Бишкек, 2013.

17. Иванов В.П., Марков В.С. Использование метода условного показателя для комплексной оценки уровня загрязнения воздушной среды Санкт-Петербурга // Региональная экология. - 2019. - № 3 (57). - С. 123-132.

18. Иванова С.В., Рябчикова И.А. Оценка ингаляционного риска угрозы здоровью населения в зоне выбросов алюминиевого производства (на примере г. Шелехова Иркутской области) // ХХI век. Техносферная безопасность. - 2017. - Т. 2, № 1 (5). - С. 93-103.

19. Каира А.Н., Сычева М.Ю., Соломай Т.В. Тенденции заболеваемости населения городского округа Мытищи в условиях техногенного воздействия окружающей среды // Санитарный врач. - 2018. - № 2. - С. 53-58.

20. Какеев Б.А., Качкеев Ж.А., Дуйшенов А.Ж// Исследование системы гемостаза у животных в раннем периоде онтогенеза в условиях высокогорья // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – Бишкек. – 2004. – Т.10. – Прил. 2. – С.14-16. 2004

21. Калинин С.И., Торопова С.И. Статистические методы анализа взаимосвязи качества атмосферного воздуха и состояния здоровья детского населения Кировской области // Теоретическая и прикладная экология. - 2019. - № 2. - С. 143-148.

22. Калматов Р.К., Джумаева Л.М., Белов Г.В., Шахматова А.К. Сурфактант слизистых как индикатор воздействий внешней среды на организм // Медицина Кыргызстана. - 2009. - № 3. - С.43-47.

23. Калматов Р.К., Белов Г.В., Джумаева Л.М. Изменения показателей поверхностного натяжения биологических сред у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. ; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24109 (дата обращения: 13.12.2022).

24. Капцов В.А., Чиркин А.В. Выбор работодателем средств индивидуальной защиты органов дыхания в зависимости от результатов их испытаний на рабочих местах (обзор) // Гигиена и санитария. - 2019. - Т. 98, № 8. - С. 845-850.

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

26. Кононец И.Е. Морфофункциональные изменения в щитовидной железе в ранний период после месячного пребывания в высокогорье Кыргызстана // 2016.

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

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

29. Краснокутская Н.В. Воздействие полютантов, содержащихся в атмосфере Комсомольска-на-Амуре, на здоровье населения // Амурский научный вестник. - 2017. - № 1. - С. 120-124.

30. Куттубаев О.Т. Высокогорная гипоксия // Полиглот .1999

31. Краткий статистический справочник "Кыргызстан" 2018-2020. Бишкек

32. Лещук C.И., Суркова И.В., Сенкевич Н.В. Взаимосвязь загрязнения окружающей среды и экологически обусловленной заболеваемости населения на территории техногенного загрязнения // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. - 2017. - № 2 (194). - С. 110-117.

33. Лушникова О.Л. Влияние градообразующих предприятий на здоровье населения моногородов Хакасии // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Экономика. Социология. Менеджмент. - 2021. - Т. 11, № 1. - С.187-198.

34. Лю М.Б., Ибрагимова Н.А., Адамбеков Д.А. Оценка заболеваемости населения г. Алматы легочными болезнями в контексте с загрязнением атмосферного воздуха // Наука и Здравоохранение. - 2019. - Т. 21, № 4. - С. 90-99.

35. Ляпина С.А., Шулигина И.В., Кузнецова В.А. Болезни органов дыхания населения республики Мордовия как маркеры загрязнения атмосферного воздуха // Проблемы науки. - 2018. - № 8 (32). - С. 58-59.

36. 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) // Анализ риска здоровью. - 2019. - № 2. - С. 56-63.

37. Медведева М.С., Иванов С.В. Анализ негативного влияния загрязнения воздушного бассейна республики Крым на увеличение заболеваний бронхолегочной патологии в данном регионе //Modern Science. - 2020. - № 5-3. - С. 454-459.

38. Мешков Н.А., Вальцева Е.А., Андрюшин И.Б. Причинная обусловленность факторами риска экологически зависимой патологии среди населения нефтедобывающих регионов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2018. - № 11-2. - С. 289-294.

39. Миррахимов М. М., Бримкулов Н. Н., Лямцев В. Т., Белов Г. В. Изменения поверхностной активности и клеточного состава бронхоальвеолярного смыва у больных бронхиальной астмой // Тер. Архив. - 1987. - № 3. - С. 31 - 36.

40. Министерство транспорта и дорог Кыргызской Республики, 2020 год

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

42. Муратов Ж.К. Влияние высокогорных факторов на организм человека. // Новое слово в науке: перспективы развития : материалы VII Междунар. науч.–практ. конф. (Чебоксары, 15 янв. 2016 г.). В 2 т. Т. 1 / редкол.: О. Н. Широков [и др.] – Чебоксары: Центр научного сотрудничества «Интерактив плюс», 2016. – Т. 1, № 1 (7). – С. 129-133.

43. Мухамадиев Р.А., Исмагилов Ш.М. Ответная реакция верхних дыхательных путей на воздействие загрязняющих веществ атмосферного воздуха // Вестник оториноларингологии. - 2015. - Т. 80, № 4. - С. 14-17.

44. Ниязов Б.С. Влияние кратковременной и длительной адаптации к высокогорью на процесс заживления гнойной раны в эксперименте // - 2019

45. Прокопова А.Ю. Загрязнение воздуха - один из основных факторов риска для здоровья населения // Смоленский медицинский альманах. - 2015. - № 3. - С. 115-117.

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

47. Русак С.Н., Бикмухаметова Л.М., Голенкова А.А. Аэрогенные поллютанты как факторы риска развития и обострения болезней органов дыхания // Северный регион: наука, образование, культура. - 2015. - № 2-3 (32). - С. 61-65.

48. Серёгина И.С., Кожевина Е.Д. Причинно-следственные связи первичной заболеваемости органов дыхания у населения Новодвинска с уровнем загрязнения атмосферного воздуха // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2019. - № 1 (42). - С. 216-217.

49. Степанова Н.В., Фомина С.Ф. Оценка длительного загрязнения взвешенными частицами PM2.5 и PM10 атмосферного воздуха г. Казани // Анализ риска здоровью - 2020. Мат. X Всерос. науч.-практ. конф. - В 2-х т. /Под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. - М., 2020. - С. 262-271.

50. Суранова Г.Ж., Майназарова Э.С., Тухватшин Р.Р. Анализ уровней цитокинов у больных атеросклерозом периферических сосудов в условиях техногенного загрязнения // РМЖ. - 2018. - № 11(I). - С. 27–30.

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

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

53. Точилкина Н.В. Оценка влияния индекса загрязнения атмосферы на медико-демографические показатели жителей города Cаратова // Самарский научный вестник. - 2016. - № 4 (17). - С. 65-70.

54. Тухватшин Р.Р. Пути и методы решения современных современных медико-экологических проблем// Кинетика науки. – 2011г.

55. Чеботарёв А.Г., Гибадулина И.Ю. Профессиональные риски, патология органов дыхания горнорабочих, обслуживающих самоходные машины с дизельным приводом // Горная промышленность. - 2016. - № 2 (126). - С. 75.

56. Шаназаров А.С. // Роль компонентов функционального состояния человека-оператора в обеспечении профессиональной деятельности в высокогорье// Журнал медико-биологических исследований . -2017. – Т.5,№4. – с.55-65.

57. Щербатюк А.П. Экологическая оценка качества атмосферного воздуха сибирского Федерального округа на примере Забайкальского края // Вестник Забайкальского государственного университета. - 2017. - Т. 23, № 10. - С. 38-45.

58. Щербатюк А.П. Региональный аспект экологической безопасности воздушной среды городов в условиях внутриконтинентальных межгорных котловин // Вестник Забайкальского государственного университета. - 2018. - Т. 24, № 2. - С. 22-38.

59. Янькова В.И., Веремчук Л.В., Виткина Т.И. и др. Ответная реакция системы "Перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" На комплексное воздействие природно-экологических факторов при заболеваниях органов дыхания // Сибирский научный медицинский журнал. - 2016. - Т. 36, № 3. - С. 94-102.

60. Abramson M.J., Guo Y. Indoor endotoxin exposure and ambient air pollutants interact on asthma outcomes // Am J Respir Crit Care Med. - 2019. - Vol.200(6). - P.652-654.

61. Achakulwisut P., Brauer M., Hystad P., Anenberg S.C. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO2 pollution: Estimates from global datasets // Lancet Planet Health. - 2019. - Vol.3. - e166–e178.

62. Ackaert C., Kofler S., Horejs-Hoeck J. et al. The impact of nitration on the structure and immunogenicity of the major birch pollen allergen Bet v 1.0101 // PLoS ONE. - 2014. - Vol.9(8):e104520.

63. Adam M., Schikowski T., Carsin A.E. et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis // Eur Respir J. - 2015. - Vol.45(1). - P.38-50.

64. Adar S.D., Filigrana P.A., Clements N., Peel J.L. Ambient coarse particulate matter and human health: a systematic review and meta-analysis. Current Environmental Health Reports. - 2014. - Vol. 1(3). - P.258–274.

65. Agache I., Miller R., Gern J.E. et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document // Allergy. - 2019. - Vol.74(3). - P.449-463.

66. Air quality in Europe — 2018 report. https://www.eea.europa.eu/ publications/air-quality-in-europe-2018. Accessed July 1, 2018.

67. Akpinar-Elci M., Martin F.E., Behr J.G., Diaz R. Saharan dust, climate variability, and asthma in Grenada, the Caribbean. International Journal of Biometeorology. - 2015. - Vol. 59(11). - P.1667–1671.

68. Annesi-Maesano I., Forastiere F., Balmes J. et al. The clear and persistent impact of air pollution on chronic respiratory diseases: a call for interventions // Eur Respir J. - 2021. - Vol.57(3):2002981.

69. Bălă G.P., Râjnoveanu R.M., Tudorache E. et al. Air pollution exposure-the (in)visible risk factor for respiratory diseases // Environ Sci Pollut Res Int. - 2021. - Mar 4. doi: 10.1007/s11356-021-13208-x. Online ahead of print.

70. Balcan B., Aakan S., Ugurlu A.O. et al. Effects of biomass smoke on pulmonary functions: a case control study // International Journal of COPD. - 2016. - Vol. 11(1). - P.1615–1622.

71. Baldacci S., Maio S., Cerrai S. et al. Allergy and asthma: effects of the exposure to particulate matter and biological allergens // Respir Med. - 2015. - Vol.109(9). - P.1089-1104.

72. Bari M.A., Kindzierski W.B. Characteristics of air quality and sources affecting fine particulate matter (PM2.5) levels in the City of Red Deer, Canada // Environmental Pollution. - 2017. - Vol.221. - P.367–376.

73. Barone-Adesi F., Chapman R.S., Silverman D.T. et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: Retrospective Cohort Study // BMJ (Online). - 2012. - Vol.345(7874). - P.1–10.

74. Beck I., Jochner S., Gilles S. et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen // PLoS ONE. - 2013. - Vol.8(11):e80147.

75. Belhassen M., Demoly P., Bloch-Morot E. et al. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control // Allergy. - 2017. - Vol.72(6). - P.948-958.

76. Bernardini F., Attademo L., Trezzi R. et al. Air pollutants and daily number of admissions to psychiatric emergency services: evidence for detrimental mental health effects of ozone // Epidemiology and Psychiatric Sciences. - 2019. - Vol.29. - P.1–7.

77. Billionnet C., Gay E., Kirchner S. et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings// Environmental Research. - 2011. - Vol. 111(3). - P.425–434.

78. Borlee F., Yzermans C.J., Aalders B. et al. Air pollution from livestock farms is associated with airway obstruction in neighboring residents // Am J Respir Crit Care Med. - 2017. - Vol.196(9). - P.1152-1161.

79. Bougas N., Rancière F., Beydon N. et al. Traffic-related Air Pollution, Lung Function, and Host Vulnerability. New Insights from the PARIS Birth Cohort // Ann. Am. Thorac. Soc. - 2018. - Vol.15. - P.599–607.

80. Bowatte G., Lodge C.J., Knibbs L.D. et al. Traffic related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function // Environment International. - 2018. - Vol.113. - P.170–176.

81. Burte E., Leynaert B., Bono R. et al. Association between air pollution and rhinitis incidence in two European cohorts // Environ Int. - 2018. - Vol.115. - P.257-266.

82. Cadelis G., Tourres R., Molinie J. 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) // PLoS ONE. - 2014. - Vol. 9(3):e91136.

83. Cai Y., Zijlema W.L., Doiron D. et al. Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence: a BioSHaRE approach // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol.49(1). - P.1502127.

84. Calderon M.A., Linneberg A., Kleine-Tebbe J. et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? // J. Allergy Clin Immunol. - 2015. - Vol.136(1). - P.38-48.

85. Cardenas A., Fadadu R., Van Der Laan L. et al. Controlled human exposures to diesel exhaust: a human epigenome-wide experiment of target bronchial epithelial cells // Environ Epigenet. - 2021. - Apr 9;7(1):dvab003.

86. Carlsten C., Salvi S., Wong G.W., Chung K.F. Personal strategies to minimise effects of air pollution on respiratory health: advice for providers, Patients and the Public // Eur Respir J. - 2020. - Vol. 55(6):1902056.

87. Carsin A., Romain T., Ranque S. et al. Aspergillus fumigatus in cystic fibrosis: an update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis // Allergy. - 2017. - Vol.72(11). - P.1632-1642.

88. Cecchi L., D'Amato G., Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases // J Allergy Clin Immunol. - 2018. - Vol.141(3). - P.846-857.

89. Chen C.H., Wu C.D., Lee Y.L. et al. Air pollution enhance the progression of restrictive lung function impairment and diffusion capacity reduction: an elderly cohort study // Respir. Res. - 2022. - Vol.23 (1). - P.186.

90. Ciganek M., Neca J. Chemical characterization of volatile organic compounds on animal farms // Veterinarni Medicina. - 2008. - Vol.53(12). - P.641–651.

91. Colas C., Brosa M., Anton E. et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study // Allergy. - 2017. - Vol.72(6). - P.959-966.

92. Csobod E.A.M.I., Carrer P. SINPHONIE – Schools Indoor Pollution and Health Observatory Network in Europe - Final Report. Publications Office of the European Union; 2014. http:// publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC91160. Accessed June 8, 2018.

93. Daniel S., Pusadkar V., McDonald J. et al. Traffic generated emissions alter the lung microbiota by promoting the expansion of Proteobacteria in C57Bl/6 mice placed on a high-fat diet // Ecotoxicol Environ Saf. - 2021. - Apr 15;213:112035.

94. de Brito J.M., Mauad T., Cavalheiro G.F. et al. Acute exposure to diesel and sewage biodiesel exhaust causes pulmonary and systemic inflammation in mice // Sci Total Environ. - 2018. - Vol.629. - P.1223-1233.

95. Del Giacco S.R., Bakirtas A., Bel E. et al. Allergy in severe asthma // Allergy. - 2017. - Vol.72(2).- P.207-220.

96. Doiron D., de Hoogh K., Probst-Hensch N. et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study // Eur. Respir. J.- 2019. - Vol.54(1):1802140.

97. Donders T.H., Hagemans K., Dekker S.C. et al. Region-specific sensitivity of anemophilous pollen deposition to temperature and precipitation // PLoS ONE. - 2014. - Vol.9(8):e104774.

98. Edwards S., Zhao G., Tran J. et al. Pathological cardiopulmonary evaluation of rats chronically exposed to traffic- related air pollution // Health Perspect. - 2020. - Vol.128(12):127003.

99. Eguiluz-Gracia I., Mathioudakis A.G., Bartel S. et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma // Allergy. - 2020. ;00:1–15.

100. Eloge T.J., Nadine O., Solange D. et al. Clinical Manifestations and Changes of Haematological Markers among Active People Living in Polluted City: The Case of Douala, Cameroon // Int J Environ Res Public Health. - 2021. - Vol.18(2):665.

101. Gaffin J.M., Hauptman M., Petty C.R. et al. Nitrogen dioxide exposure in school classrooms of inner-city children with asthma // J Allergy Clin Immunol. - 2018. - Vol.141(6). - P.2249-2255

102. Gakidou E., Afshin A., Abajobir A.A. Global, regional, and national 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 // Lancet. - 2017. - Vol.390(10100). - P.1345-1422.

103. Gangwar R.S., Bevan G.H., Palanivel R., Das L. Redox biology oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity : recent insights // Redox Biology. - 2020. - Vol. 34(March):101545.

104. Garcia-Mozo H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: a review // Allergy. - 2017. - Vol.72(12). - P.1849-1858.

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

106. Ghebreyesus T.A. 9 out of 10 people worldwide breathe polluted air, but more countries are taking action // Lamcet. - 2018. - Vol. 39. - P.641–643.

107. Gilles-Stein S., Beck I., Chaker A. et al. Pollen derived low molecular compounds enhance the human allergen specific immune response in vivo // Clin Exp Allergy. - 2016. - Vol.46(10). - P.1355-1365.

108. Goeminne P.C., Cox B., Finch S. et al. The impact of acute air pollution fluctuations on bronchiectasis pulmonary exacerbation: a case-crossover analysis // Eur. Resp. J. - 2018. - Vol.52(1):1702557.

109. Greenland S. Concepts and pitfalls in measuring and interpreting attributable fractions, prevented fractions, and causation probabilities // Ann Epidemiol.- 2015. - Vol.25(3). - P.155-161.

110. Guarnieri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma // Lancet. - 2014. - Vol. 383(9928). - P.1581–1592.

111. Hamra G.B., Guha N., Cohen A. et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis // Environmental Health Perspectives. - 2014. - Vol.122(9). - P.906–911.

112. Havet A., Li Z., Zerimech F. et al. Does the oxidative stress play a role in the associations between outdoor air pollution and persistent asthma in adults? Findings from the EGEA study // Environmental Health: A Global Access Science Source. - 2019. - Vol.18(1).- P.1–9.

113. Hirota J,A., Gold M.J., Hiebert P.R. et al. 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 mum // Am. J. Respir Cell Mol Biol. - 2015. - Vol.52(1). - P.96-105.

114. Hsu H.H., Chiu Y.H., Coull B.A. et al. Prenatal particulate air pollution and asthma onset in urban children. Identifying sensitive windows and sex differences // Am J Respir Crit Care Med. - 2015. - Vol.192(9). - P.1052-1059.

115. Huang H.C., Lin F.C., Wu M.F. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and PM2.5 in Taiwanese nonsmokers // Int. J. Hyg. Env. Health. - 2019. - Vol. 222(5). - P.884–888.

116. Jain V., Raina S., Gheware A.P. et al. Reduction in polyamine catabolism leads to spermine-mediated airway epithelial injury and induces asthma features // Allergy.- 2018. - Vol.73(10). - P.2033-2045.

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

118. Johannson K.A., Vittinghoff E., Lee K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure // Eur. Resp. J. - 2014. - Vol.43(4). - P.1124–1131.

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

120. Johannson K.A., Balmes J.R., Collard H.R. Air pollution exposure: a novel environmental risk factor for interstitial lung disease? // Chest. - 2015. - Vol.147(4). - P.1161–1167.

121. Jung K.H., Lovinsky-Desir S., Yan B. et al. 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 // Clin Epigenetics. - 2017. - Vol.9:61.

122. Katelaris C.H., Beggs P.J. Climate change: allergens and allergic diseases // Intern Med J. - 2018. - Vol.48(2). - P.129-134.

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

124. Khreis H., Cirach M., Mueller N. et al. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe // Eur. Respir. J. - 2019. - Vol.54. - P.1802194.

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

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

127. Kravchenko J., Lyerly H.K. The impact of coal-powered electrical plants and coal ash impoundments on the health of residential communities // North Carolina Medical Journal. - 2018. - Vol.79(5). - P.289–300.

128. Kumar R.K., Shadie A.M., Bucknall M.P. et al. Differential injurious effects of ambient and traffic-derived particulate matter on airway epithelial cells // Respirology.- 2015. - Vol.20(1). - P.73-79.

129. Kwon J.W., Park H.W., Kim W.J. et al. Exposure to volatile organic compounds and airway inflammation // Environmental Health: A Global Access Science Source. - 2018. - Vol.17(1). - P.1–8.

130. Lai T.C., Chiang C.Y., Wu C.F. et al. Ambient air pollution and risk of tuberculosis: a cohort study // Occupational and Environmental Medicine. - 2016. - Vol.73(1). - P.56–61.

131. Lee Y., Lee Y.C., Kim T. et al. Sources and characteristics of particulate matter in subway tunnels in Seoul, Korea // International Journal of Environmental Research and Public Health. - 2018. - Vol.15 (11). - P.1–17.

132. Li H., Li X., Zheng H. et al. Ultrafine particulate air pollution and pediatric emergency-department visits for main respiratory diseases in Shanghai, China // Sci Total Environ. - 2021. - Feb 11;775:145777.

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

134. Liang L., Cai Y., Barratt B. et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, an ecological analysis // The Lancet Planetary Health. - 2019. - Vol.3(6):e270–e279.

135. Liao H., Chen S., Xu S. et al. Acute effects of ambient air pollution exposure on lung function in the elderly in Hangzhou, China // Int. J. Environ. Health Res. - 2022. - Apr 25:1-11.

136. Lin C.K., Lin R.T., Chen T. et al. A global perspective on coal-fired power plants and burden of lung cancer // Environmental Health: A Global Access Science Source. - 2019. - Vol.18(1). - P.1–11.

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

138. Liu Y.M., Ao C.K.. Effect of air pollution on health care expenditure: Evidence from respiratory diseases // Health Econ. - 2021. - Vol.30(4). - P.858-875.

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

140. Longhin E., Holme J.A., Gutzkow K.B. et al. Cell cycle alterations induced by urban PM2.5 in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved // Particle and Fibre Toxicology. - 2013. - Vol.10 (1). - P.1–19.

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

142. Manisalidis I., Stavropoulou E., Stavropoulos A., Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review // Front. Public Health. - 2020. - Vol. 8 (14).

143. Mannucci P.M., Harari S., Martinelli I., Franchini M. Effects on health of air pollution: a narrative review // Internal and Emergency Medicine. - 2015. - Vol.10(6). - P.657–662.

144. Mattila T., Santonen T., Andersen H.R. et al. Scoping Review-The Association between Asthma and Environmental Chemicals // Int J Environ Res Public Health. - 2021. - Feb 1;18(3):1323. doi: 10.3390/ijerph18031323.

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

146. Mitamura Y., Nunomura S., Nanri Y. et al. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation // Allergy.- 2018. - Vol.73(9). - P.1881-1891.

147. Molloy J., Koplin J.J., Allen K.J. et al. 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 // Allergy. - 2017. - Vol.72(8). - P.1222-1231.

148. Molter A., Simpson A., Berdel D. et al. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project // Eur Respir J. - 2015. - Vol.45(3). - P.610-624.

149. Morici G., Cibella F., Cogo A. et al. Respiratory Effects of Exposure to Traffic-Related Air Pollutants During Exercise // Front Public Health. - 2020. - Dec 11;8:575137. doi: 10.3389/fpubh.2020.575137.

150. Nsoh M., Olga B., Mankollo Y. et al. Acute respiratory infection related to air pollution in Bamenda. North West Region of Cameroon. - 2019. - Vol.8688. -P.1–8.

151. Nurmatov U.B., Tagiyeva N., Semple S. et al. Volatile organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review // Eur Respir Rev. - 2015. - Vol.24(135). - P.92-101.

152. Orellano P., QuarantaN., Reynoso J. et al. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis // PLoS ONE. - 2017. - Vol. 12. - e0174050.

153. Pan Y., Pan X., Xiao H., Xiao H. Structural Characteristics and functional implications of PM2.5 bacterial communities during fall in Beijing and Shanghai, China // Frontiers in Microbiology. - 2019. - Vol. 10. - P.1–11.

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

155. Pfeffer P.E., Mudway I.S., Grigg J. Air Pollution and Asthma: Mechanisms of Harm and Considerations for Clinical Interventions // Chest. - 2020.- Oct 24:S0012-3692(20)35106-0.

156. Popovic I., Soares R.J., Magalhaes E.G. et al. A systematic literature review and critical appraisal of epidemiological studies on outdoor air pollution and tuberculosis outcomes // Environmental Research. - 2019. - Vol. 170. - P.33–45.

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

158. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management // Am. J. Resp. Crit. Care Medicine. - 2011. - Vol.183(6). - P.788–824.

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

160. Rider C.F., Yamamoto M., Gunther O.P. et al. Controlled diesel exhaust and allergen coexposure modulates microRNA and gene expression in humans: Effects on inflammatory lung markers // J. Allergy Clin Immunol. - 2016. - Vol.138(6). - P.1690-1700.

161. Rondon C., Bogas G., Barrionuevo E. et al. Nonallergic rhinitis and lower airway disease // Allergy. - 2017. - Vol.72(1). - P.24-34.

162. Ruggieri S., Drago G., Longo V. et al. Sensitization to dust mite defines different phenotypes of asthma: a multicenter study // Pediatr. Allergy Immunol. - 2017. - Vol.28(7). - P.675-682

163. Ruggieri S., Longo V., Perrino C. et al. Indoor air quality in schools of a highly polluted south Mediterranean area // Indoor Air. - 2019. - Vol.29(2). - P.276-290.

164. Santos U.P., Arbex M.A., Braga A.L. et al. Environmental air pollution: respiratory effects // J. Bras. Pneumol. - 2021. - Feb 8;47(1):e20200267.

165. Sbihi H., Tamburic L., Koehoorn M., Brauer M. Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years // Eur. Respir. J. - 2016. - Vol.47(4). - P.1062-1071.

166. Shakya K.M., Noyes A., Kallin R., Peltier R.E. Evaluating the efficacy of cloth facemasks in reducing particulate matter exposure. Comparative Study // J Expo Sci Environ Epidemiol. - 2017. - Vol.27(3). - P.352-357.

167. Shahpoury P., Zhang Z., Arangio A. et al. 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 // Environ Int. - 2021. - Vol.148:106343.

168. Simoni M., Annesi-Maesano I., Sigsgaard T. et al. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children // Eur Respir J. - 2010. - Vol.35(4). - P.742-749.

169. Simoni M., Cai G.H., Norback D. et al. Total viable molds and fungal DNA in classrooms and association with respiratory health and pulmonary function of European schoolchildren // Pediatr Allergy Immunol. - 2011. - Vol.22(8). - P.843-852.

170. Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019 // The European Respiratory Journal. - 2019. - Vol.53(5):1900164.

171. Sompornrattanaphan M., Thongngarm T., Ratanawatkul P. et al. The contribution of particulate matter to respiratory allergy // Asian Pac. J. Allergy Immunol. - 2020. - Vol.38. -P. 19–28.

172. Suhaimi N.F., Jalaludin J., Mohd Juhari M.A. The impact of traffic-related air pollution on lung function status and respiratory symptoms among children in Klang Valley, Malaysia // Int. J. Environ. Health Res. - 2022. - Vol.32(3). - P.535-546.

173. Sun J., Barnes A.J., He D. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between ambient nitrogen dioxide and respiratory disease in China // International Journal of Environmental Research and Public Health. - 2017. - Vol.14(6). https://doi.org/ 10.3390/ijerph14060646

174. Sunil V.R., Vayas K.N., Massa C.B. et al. Ozone-induced injury and oxidative stress in bronchiolar epithelium are associated with altered pulmonary mechanics. Toxicol Sci. - 2013. - Vol.133 (2). - P.309-319.

175. Tahery N., Geravandi S., Goudarzi G. et al. Estimation of PM(10) pollutant and its effect on total mortality (TM), hospitalizations due to cardiovascular diseases (HACD), and respiratory disease (HARD) outcome // Environ. Sci Pollut. Res. Int. - 2021. - Jan 7. doi: 10.1007/s11356-020-12052-9. Online ahead of print.

176. Takaoka M., Suzuki K., Norback D. Current asthma, respiratory symptoms and airway infections among students in relation to the school and home environment in Japan // J Asthma. - 2017. - Vol.54(6). - P.652-661.

177. Tanaka H., Nakatani E., Fukutomi Y. et al. Identification of patterns of factors preceding severe or life-threatening asthma exacerbations in a nationwide study // Allergy. - 2018 .- Vol.73(5). - P.1110-1118.

178. Tarín-Carrasco P., Im U., Geels C. et al. Contribution of fine particulate matter to present and future premature mortality over Europe: A non-linear response // Environ. Int. - 2021. - Mar 23;153:106517. Online ahead of print.

179. Thacher J.D., Gruzieva O., Pershagen G. et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort // Allergy. - 2017. - Vol.72(6). - P.967-974.

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

181. Tian Y., Xiang X., Juan J. et al. Short-term effects of ambient fine particulate matter pollution on hospital visits for chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, China // Environmental Health: A Global Access Science Source. - 2018. - Vol.17(1):1–8.

182. Tiotiu A.I., Novakova P., Nedeva D. et al. Paschalis Steiropoulos, and Krzysztof Kowal. Impact of air pollution on asthma outcomes // Int J Environ Res Public Health. - 2020. - Vol.17(17). - P.6212.

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

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

185. Wang H., Gao Z., Ren J. et al. Chemosphere 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 // Chemosphere. - 2019. - Vol.216. - P.766–773.

186. Wang I., Xiong Q., Wu G. et al. Spatio-temporal variation characteristics of PM2.5 in the Beijing–Tianjin–Hebei Region, China, from 2013 to 2018 // International Journal of Environmental Research and Public Health. - 2019. - Vol.16(21). https://doi.org/10.3390/ijerph16214276

187. Wang Y., Li J., Wang L. et al. 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 // Ecotoxicol Environ Saf. - 2021. - Mar 1;210:111884. Epub 2021 Jan 8.

188. Weng C.M., Wang C.H., Lee M.J. et al. Aryl hydrocarbon receptor activation by diesel exhaust particles mediates epithelium-derived cytokines expression in severe allergic asthma // Allergy. - 2018. - Vol.73(11). - P.2192-2204.

189. Whitsett J.A., Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity // Nat Immunol. - 2015. - Vol.16(1). -P.27-35.

190. Winterbottom C.J., Shah R.J., Patterson K.C. et al. Exposure to ambient particulate matter is associated with accelerated functional decline in idiopathic pulmonary fibrosis // Chest. - 2018. - Vol. 153(5). - P.1221–1228.

191. World Health Organization, WHO air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide: global update. - 2005.- P.1–21.

192. Xing D.F., Xu C.D., Liao X.Y. et al. Spatial association between outdoor air pollution and lung cancer incidence in China // BMC Public Health. - 2019. - Vol. 19(1). - P.1–11.

193. Xue X., Chen J., Sun B. et al. Temporal trends in respiratory mortality and short-term effects of air pollutants in Shenyang, China // Environ Sci Pollut Res Int. - 2018. - Vol. 25(12). - P.11468-11479.

194. Yao L., Cui L.L., Liu J.Y. et al. Ambient air pollution exposures and risk of drug-resistant tuberculosis // Environment International.- 2019. - Vol. 124. - P.161–169.

195. Yee J., Cho Y.A., Yoo H.J. et al. Short-term exposure to air pollution and hospital admission for pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Environ Health. - 2021. - Vol.20(1):6. doi: 10.1186/s12940-020-00687-7.

196. Yepes-Nunez J.J., Brozek J.L., Fiocchi A. et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies // Allergy. - 2018. - Vol.73(1). - P.37-49.

197. Zhai G., Zhang K., Chai G. Short-term effects of ambient temperature and pollutants on the mortality of respiratory diseases: A time-series analysis in Hefei, China // Ecotoxicol Environ Saf. - 2021. - Jun 1;215:112160.

198. Zhang C.Y., Zhang A. Climate and air pollution alter incidence of tuberculosis in Beijing, China // Annals of Epidemiology. - 2019. - Vol.37(2). - P.71–76.

199. Zhang S., Li G., Lin T. et al. Short-term exposure to air pollution and morbidity of COPD and asthma in East Asian area: a systematic review and meta-analysis // Environmental Research. - 2016. - Vol.148. - P.15–23.

200. Zhang Y.L., Cao F. Fine particulate matter (PM 2.5) in China at a city level // Scientific Reports. - 2015. - Vol. 5. - P.:1–12.

201. Zhao F., Elkelish A., Durner J. et al. Common ragweed (Ambrosia artemisiifolia L.): allergenicity and molecular characterization of pollen after plant exposure to elevated NO2 // Plant Cell Environ. - 2016. - Vol.39(1). - P.147-164.

202. Zhao Y., Hu J., Tan Z. et al. Ambient carbon monoxide and increased risk of daily hospital outpatient visits for respiratory diseases in Dongguan, China // Science of the Total Environment. - 2019. - Vol.668. - P.254–260.

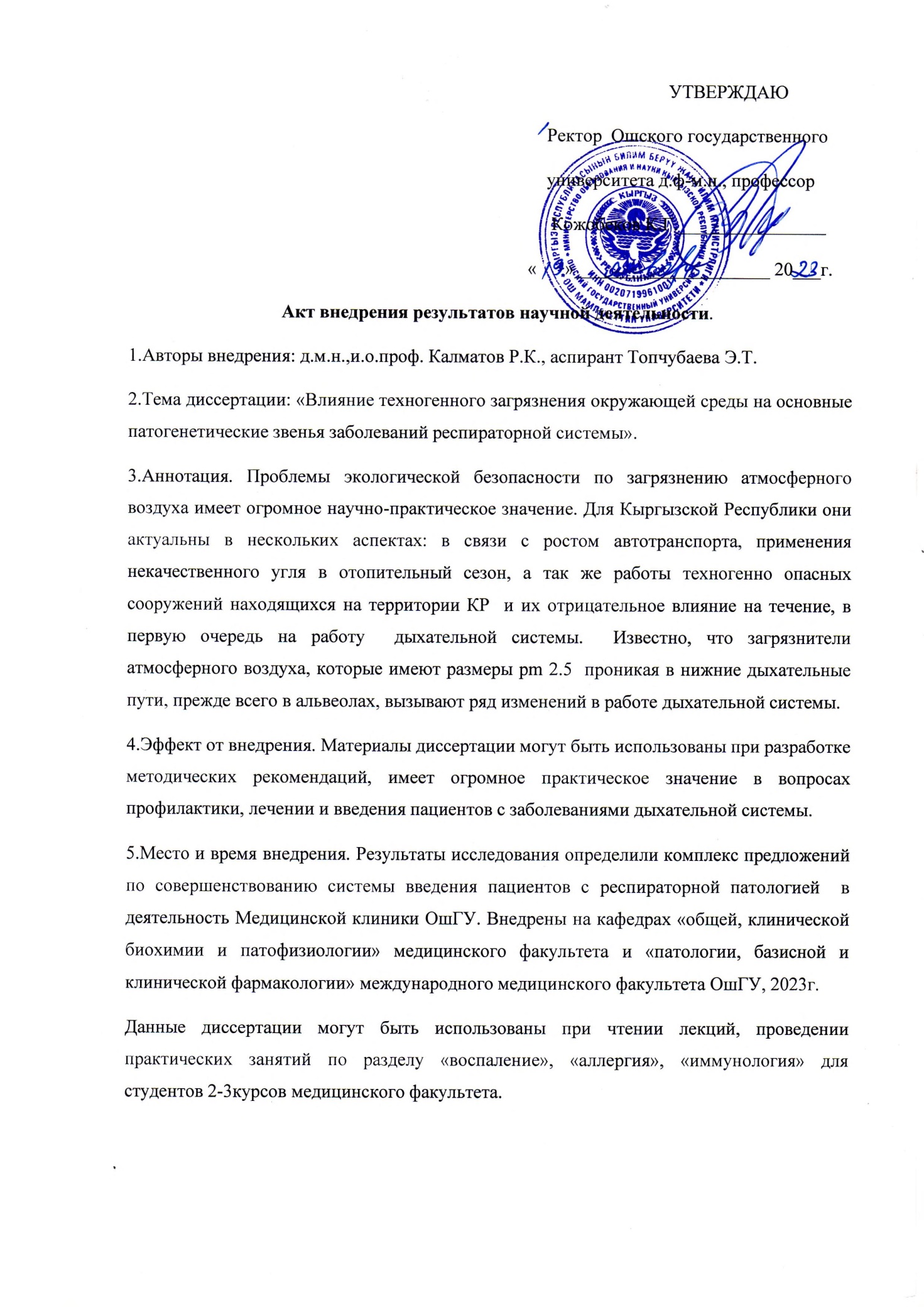
203. Zheng P.W., Wang J.B., Zhang Z.Y. et al. Air pollution and hospital visits for acute upper and lower respiratory infections among children in Ningbo, China: A Time-Series Analysis // Environ Sci Pollut Res Int. - 2017. - Vol.24(23). - P.18860-18869.

204. Zhou Y., Bui D.S., Perret J.L. et al. Greenness may improve lung health in low-moderate but not high air pollution areas: Seven Northeastern Cities' study // Thorax. - 2021. - Feb 25:thoraxjnl-2020-214767. Online ahead of print.

205. Zhu S., Xia L., Wu J. et al. Ambient air pollutants are associated with newly diagnosed tuberculosis: a time-series study in Chengdu, China // Science of the Total Environment. - 2018. - Vol. 631 (17). - P.47–55.

206. Ziello C., Sparks T.H., Estrella N. et al. Changes to airborne pollen counts across Europe // PLoS ONE. - 2012. - Vol.7(4):e34076.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

****

****

