

# Ритмологические особенности функционирования назальной мукоцилиарной системы у здоровых детей и детей с бронхиальной астмой

Е.В. Голикова<sup>1✉</sup>, golikova1504@bk.ru, Е.И. Кондратьева<sup>2</sup>, Т.А. Шемякина<sup>1</sup>, Т.С. Кривоногова<sup>1</sup>, Е.Ю. Тютеева<sup>1</sup>, В.А. Желев<sup>1</sup>, А.Л. Солнышко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

<sup>3</sup> Детская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4

## Резюме

**Введение.** Окологодовые ритмы назоцилиарной системы детей с бронхиальной астмой практически не изучены.

**Цель.** Оценить сезонные вариации циркааннуальных ритмов назоцилиарной системы у здоровых детей и детей с круглогодичной бронхиальной астмой.

**Материалы и методы.** Обследовано 134 ребенка; основную группу составили 99 детей в возрасте 1,5–7 лет с бронхиальной астмой легкой и средней тяжести, контрольная была представлена 45 здоровыми детьми того же возраста. Биоритмы назоцилиарной системы изучались в течение трех лет, четырехкратно в течение каждого года (в октябре, январе, апреле, июле): исследовались мазки-отпечатки со слизистой оболочки полости носа с вычислением удельного веса нейтрофилов, эозинофилов, цилиндрического и плоского эпителия в процентах, расчетом индекса цитоллиза клеток и среднего показателя деструкции для каждого вида клеток. Для изучения околосезонных ритмов использовалась программа «КОСИНОР» и компьютерная система внутрилабораторного контроля «ВлКК».

**Результаты.** Выявлено наличие сезонных изменений цитологических показателей слизистой оболочки полости носа с максимальными показателями средних значений среднего показателя деструкции плоского, цилиндрического эпителия, нейтрофилов в январе и акрофазами в январе. Если у здоровых детей эозинофилы на слизистой оболочке полости носа не определялись, то у детей с астмой отмечено наличие данного вида клеток в течение всего года. Период колебаний среднего показателя деструкции у плоского эпителия (1,7 мес.) оказался в 4 раза короче, а у цилиндрического эпителия (21,6 мес.) – в 3,5 раза длиннее у детей с астмой в сравнении со здоровыми детьми. Периоды, амплитуда и мезор среднего показателя деструкции нейтрофилов у детей с астмой и здоровых сверстников существенно не отличались. Акрофазы и батифазы среднего показателя деструкции плоского, цилиндрического эпителия, нейтрофилов у пациентов с астмой и здоровых детей регистрировались в разное время.

**Выводы.** Исследование показало, что у детей с БА отсутствуют закономерности ритмологической организации в работе назоцилиарной системы, характерные для здоровых детей.

**Ключевые слова:** дети, биоритмы, назоцилиарная система, КОСИНОР-анализ, бронхиальная астма

**Для цитирования:** Голикова Е.В., Кондратьева Е.И., Шемякин Т.А., Кривоногова Т.С., Тютеева Е.Ю., Желев В.А., Солнышко А.Л. Ритмологические особенности функционирования назальной мукоцилиарной системы у здоровых детей и детей с бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2023;17(1):218–224. <https://doi.org/10.21518/ms2022-017>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Rhythmological features of the nasal mucociliary system functioning in healthy children and children with bronchial asthma

Elena V. Golikova<sup>1✉</sup>, golikova1504@bk.ru, Elena I. Kondratyeva<sup>2</sup>, Tatyana A. Shemyakina<sup>1</sup>, Tatiana S. Krivonogova<sup>1</sup>, Elena Yu. Tyuteeva<sup>1</sup>, Viktor A. Zhelev<sup>1</sup>, Andrey L. Solnyshko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia

<sup>2</sup> Medical and Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> Children's Hospital No. 1; 4, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia

## Abstract

**Introduction.** The circadian rhythms of the nasociliary system of children with bronchial asthma have not been practically studied.

**Objective.** To evaluate seasonal variations of circa-annual rhythms of the nasociliary system in healthy children and children with year-round bronchial asthma.

**Materials and methods.** 134 children were examined; the main group consisted of 99 children aged 1.5–7 years with mild and moderate bronchial asthma, the control group was represented by 45 healthy children of the same age. The biorhythms of the nasociliary system were studied for three years, 4 times during each year (in October, January, April, July): smears-prints from

the nasal mucosa were studied with the calculation of the specific gravity of neutrophils, eosinophils, cylindrical and squamous epithelium as a percentage, the calculation of the cytolysis index of cells and the average destruction index for each type of cell. To study the near-seasonal rhythms, the KOSINOR program and the computer system of intra-laboratory control "VICC" were used.

**Results.** The presence of seasonal changes in cytological parameters of the nasal mucosa with the maximum values of the average values of the average destruction of the flat, cylindrical epithelium, neutrophils in January and acrophases in January was revealed. If eosinophils on the nasal mucosa were not detected in healthy children, then the presence of this type of cells was noted in children with asthma throughout the year. The period of fluctuations of the average destruction index in the flat epithelium (1.7 months) was 4 times shorter, and in the cylindrical epithelium (21.6 months) – 3.5 times longer in children with asthma compared with healthy children. The periods, amplitude and mesor of the average neutrophil destruction index in children with asthma and healthy peers did not differ significantly. Acrophases and bathyphases of the average index of destruction of the flat, cylindrical epithelium, neutrophils in patients with asthma and healthy children were recorded at different times.

**Conclusions.** The study showed that in children with AD there are no patterns of rhythmological organization in the work of the nasociliary system, characteristic of healthy children.

**Keywords:** children, biorhythms, nasociliary system, KOSINOR analysis, bronchial asthma

**For citation:** Golikova E.V., Kondratyeva E.I., Shemyakina T.A., Krivonogova T.S., Tyuteva E.Yu., Zhelev V.A., Solnyshko A.L. Rhythmological features of the nasal mucociliary system functioning in healthy children and children with bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(1):218–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-017>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

Во всем царит гармонии закон, и в мире все суть ритм...  
Дж. Драйден

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что «внутренний временной порядок» организма представлен комплексом биоритмов различных функций, находящихся между собой в определенных фазовых взаимоотношениях [1]. Возникновение в живых системах колебаний с периодами, близкими к географическим циклам, суткам, лунному месяцу, году, свидетельствует о совершенствовании физиологических механизмов приспособления организма к окружающей среде, основные физикохимические параметры которой подвержены циклическим изменениям [2].

Биологические ритмы – это регулярные количественные и качественные изменения в деятельности систем и органов, повторяющиеся через приблизительно равные промежутки времени [3]. По величине периода колебаний различают ритмы высокой (период колебаний менее ½ ч), средней (период колебаний от ½ ч до 6 сут.) и низкой частоты (период колебаний от 7 сут. до 1 года). К низкочастотным ритмам относятся циркосептанный (околонедельный), циркатригитанный (околомесячный) и циркааннуальный (околосезонный, околородовой) ритмы.

Ведущую роль во временной организации деятельности систем живого организма играют суточные и сезонные биоритмы [2]. Многочисленные факты свидетельствуют о том, что различные виды соматической патологии сопровождаются десинхронизмом – нарушениями фазовой архитектуры биологических ритмов [4]. Особенности биоритмологической организации при бронхиальной астме (БА) у детей в современной научной литературе освещены недостаточно. Имеются лишь отдельные работы, посвященные изучению циркадианных ритмов аппарата дыхания, тиреоидной системы при БА [5–13]. Однако морфофункциональные особенности назальной мукоцилиарной системы в различные сезоны года у детей

с круглогодичной БА остаются неизученными. Накопление научных данных в этой области в дальнейшем может дать практический выход на оптимизацию времени назначения противорецидивной терапии при круглогодичной БА у детей дошкольного возраста с целью повышения эффективности контроля над заболеванием.

**Цель исследования:** оценить сезонные вариации циркааннуальных ритмов назоцилиарной барьерной системы у здоровых детей и детей с круглогодичной БА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Родителями всех детей было подписано добровольное информированное согласие. В исследование было включено 134 ребенка. Основную группу составили 99 детей, больных БА, в возрасте от 1,5 до 7 лет с БА легкой и средней степени тяжести. Контрольная группа состояла из 45 здоровых детей того же возраста, не имевших аллергической патологии, очагов хронической инфекции, с редкими (не более 3) эпизодами ОРЗ в течение года, предшествующего исследованию. Дизайн исследования – простое, сравнительное, пролонгированное.

В работе использован общепринятый комплекс обследования детей, страдающих БА, включающий сбор анамнеза, клиническое, аллергологическое обследование, функциональные и лабораторные методы (ИФА для определения уровней ТТГ, Т4св, кортизола, IL-1β, IL-4, IgE<sub>общ.</sub>, IFN-γ). Изучение околородовых биоритмов назоцилиарной системы проводилось в течение трех лет, 4-кратно в течение каждого года (в октябре, январе, апреле, июле) и включало цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа по методике Л. Матвеевой [14]. В мазках назального секрета вычисляли удельный вес нейтрофилов (Н), эозинофилов (Э), цилиндрического (ЦЭ) и плоского эпителия (ПЭ) в процентах, а также рассчитывали индекс цитолиза клеток (ИЦК) и средний показатель деструкции (СПД) для каждого вида клеток.

Для представления количественных данных исследования использовались описательные статистики: Me (медиана), Q1 (25% квартиль), Q3 (75% квартиль), если данные не подчинялись нормальному закону распределения, и стандартное отклонение (Std Dev), если данные подчинялись нормальному закону распределения. Проверка подчинения выборки нормальному закону распределения проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для определения достоверности различий независимых выборок качественных данных использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера с поправкой на множественное сравнение Бонферрони [15]. Использовались статистические пакеты SAS 8, SPSS v 11.5. Для изучения околосезонных ритмов использовалась программа «КОСИНОР» и компьютерная система внутрилабораторного контроля «ВЛКК»<sup>1</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных сезонность возникновения ОРЗ выявлена у 40% здоровых детей и 46,5% детей с БА. В обеих группах наблюдения острые респираторные инфекции регистрировались чаще в осенне-весеннее и зимнее время года: в группе здоровых детей наибольшее количество ОРЗ осенью и весной имело место у 40%, в группе детей с БА – у 58,6%; зимой наиболее часто дети были подвержены ОРЗ в 17,8% случаев в контрольной группе и в 25,3% случаев – в основной группе. Возникновение острых респираторных инфекций в летний сезон года отмечалось редко – у 2,2% здоровых детей и 2,0% детей с БА.

Сезонный характер обострений БА отмечен у всех пациентов: у 64,6% детей обострения заболевания имели место в осенне-весеннее время (октябрь, апрель), у 19,2% обследуемых – зимой (январь), у 11,1% – летом (август).

Исследование назоцитогрaмм у здоровых детей показало, что в клеточном составе назального секрета преобладали клетки плоского (от 13,8 до 70,0%) и цилиндрического эпителия (от 10,9 до 58,9%). Референтные пределы содержания нейтрофилов составили от 19,7 до 65,8%. Наименьший удельный вес в клеточном составе назального секрета имели лимфоциты (0,0–3,8%). Присутствия эозинофилов в назальном секрете здоровых детей не обнаружено. Сезонные колебания количества плоского и цилиндрического эпителия, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов назального секрета у здоровых детей носили недостоверный характер (табл. 1).

Анализ назоцитогрaмм показал, что изменения СПД клеток слизистой оболочки полости носа у здоровых детей характеризовались ярко выраженной сезонностью. Максимальные значения среднего показателя деструкции (СПД) плоского эпителия, СПД цилиндрического эпителия и СПД нейтрофилов отмечены в январе, минимальные

значения СПД ПЭ зарегистрированы в апреле ( $p = 0,030$ ), СПД ЦЭ – в октябре и июле ( $p = 0,006$ ,  $p = 0,018$ ), СПД Н – в июле ( $p = 0,018$ ) (табл. 1). Высокие значения показателей деструкции эпителия и нейтрофилов (СПД ПЭ, СПД ЦЭ, СПД Н) в январе, вероятно, являются следствием контакта слизистой оболочки с вирусно-бактериальной инфекцией и отражают напряжение защитно-компенсаторных реакций организма в зимнее время.

Исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа выявило преобладание нейтрофилов (21,1–84,8%) в клеточном составе назального секрета у детей с БА. Содержание плоского эпителия варьировалось от 13,0 до 71,1%, цилиндрического эпителия – от 9,5 до 56,4%, лимфоцитов – от 0,4 до 3,8%, эозинофилов – от 0,0 до 25,2%. Внутригрупповые изменения процентного содержания клеток назального секрета у детей с БА не носили статистически значимого характера. При межгрупповом сравнении удельный вес клеток плоского и цилиндрического эпителия у детей с БА был в 1,5–2 раза ниже в сравнении со здоровыми сверстниками, однако различия не были статистически значимыми. По содержанию лимфоцитов в различные сезоны годы группы наблюдения достоверных различий не имели. Количество нейтрофилов у детей с БА превышало значения, зарегистрированные в группе здоровых детей, с достоверной разницей в октябре, январе, апреле.

При анализе назоцитогрaмм с помощью описательных статистик статистически значимых сезонных колебаний СПД ПЭ и СПД ЦЭ в группе детей с БА не выявлено. Имела место достоверная внутригрупповая динамика СПД Н: высокие значения показателя отмечены в январе и апреле, низкие – в июле ( $p = 0,048$ ,  $p = 0,020$ ). Вероятно, это является следствием усиления контакта с вирусно-бактериальной инфекцией в зимний и весенний периоды и уменьшением колонизации слизистой оболочки респираторного тракта в летнее время. Статистически значимые межгрупповые различия зарегистрированы в январе и апреле: значения СПД Н в эти месяцы были достоверно выше у детей с БА в сравнении со здоровыми детьми.

Использование КОСИНОР-анализа позволило оценить количественные (период, амплитуда, мезор) и качественные (фазовые) характеристики ритма. При исследовании цитологических показателей состояния слизистой оболочки полости носа выявлено, что у здоровых детей СПД ПЭ и СПД ЦЭ имели близкие по продолжительности периоды (7,1 и 6,3 мес. соответственно), а период СПД Н оказался в два раза большим в сравнении с периодом СПД ЦЭ и составил 12,7 мес., что свидетельствовало о наличии у них четкого циркааннуального ритма СПД Н (рис., табл. 2). Амплитуда и мезор показателей существенно не отличались. Фазовые характеристики ритма цитологических показателей не совпадали: акрофаза СПД ПЭ наблюдалась в мае-июне, акрофаза СПД ЦЭ – в январе и июле, акрофаза СПД Н – в январе. Батифазы СПД ПЭ зарегистрированы в феврале и сентябре, батифазы СПД ЦЭ – в апреле и октябре, а батифаза СПД Н – в июне-июле (табл. 2). В группе детей с БА количественные и качественные характеристики ритма имели существенные

<sup>1</sup> Барабаш Л.В., Хон В.Б. Компьютерная система внутрилабораторного контроля качества ВЛКК. Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, ГУ «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» МЗСР РФ. – электрон. текстовые, графические данные и прикладная программа. Томск, 2005. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

● **Таблица 1.** Сезонные изменения показателей назального секрета у детей в группах наблюдения, Me (Q1-Q3)  
 ● **Table 1.** Seasonal changes in nasal secretion rates in children in the observation groups, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группы наблюдения	Октябрь (1)	Январь (2)	Апрель (3)	Июль (4)	p
Плоский эпителий, %	БА, n = 99	20,0 (13,0–71,1)	19,1 (17,0–65,9)	20,1 (16,9–59,8)	28,6 (16,4–59,8)	0,680
	Здоровые, n = 45	42,8 (19,6–56,9)	39,4 (13,8–60,0)	45,3 (19,1–68,0)	48,0 (28,1–58,5)	0,519
Цилиндрический эпителий, %	БА, n = 99	19,0 (14,9–44,2)	13,5 (10,9–43,9)	12,0 (9,9–47,7)	20,0 (9,5–56,4)	0,645
	Здоровые, n = 45	30,2 (10,9–45,9)	24,0 (12,9–39,0)	29,0 (14,4–52,9)	30,9 (11,4–58,9)	0,088
Лимфоциты, %	БА, n = 99	1,2 (0,4–2,9)	2,8 (2,0–2,9)	2,3 (1,5–3,8)	1,5 (1,0–3,0)	0,246
	Здоровые, n = 45	1,7 (0,0–3,5)	2,3 (0,9–3,8)	1,5 (0,6–2,5)	1,4 (0,4–3,0)	0,256
Нейтрофилы, %	БА, n = 99	51,6 (47,0–76,9)*	59,7 (51,4–80,8)*	56,5 (47,6–84,8)*	41,8 (21,1–63,6)	0,884
	Здоровые, n = 45	25,3 (20,0–60,4)	34,3 (27,1–60,6)	24,2 (19,7–65,8)	22,7 (20,0–58,5)	0,083
Эозинофилы, %	БА, n = 99	8,2 (2,3–16,7)*	5,9 (0,0–10,8)*	9,1 (1,3–11,8)*	8,1 (2,2–25,2)*	0,204
	Здоровые, n = 45	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	1,000
СПД ПЭ	БА, n = 99	0,46 (0,00–0,82)	0,68 (0,13–0,87)	0,46 (0,00–0,72)	0,29 (0,00–0,52)	0,205
	Здоровые, n = 45	0,23 (0,13–0,65)	0,40 (0,26–0,69)	0,22 (0,15–0,87)	0,30 (0,13–0,51)	0,013 p <sub>2-3</sub> = 0,030
СПД ЦЭ	БА, n = 99	0,24 (0,00–0,29)*	0,25 (0,03–0,59)	0,32 (0,05–0,50)	0,15 (0,00–0,24)	0,480
	Здоровые, n = 45	0,10 (0,04–0,14)	0,20 (0,01–0,46)	0,17 (0,11–0,31)	0,09 (0,02–0,33)	0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,006 p <sub>2-4</sub> = 0,018
СПД Н	БА, n = 99	0,81 (0,13–1,21)	1,03 (0,44–1,95)*	0,89 (0,48–2,44)*	0,12 (0,08–0,37)	0,037 p <sub>3-4</sub> = 0,048 p <sub>2-4</sub> = 0,020
	Здоровые, n = 45	0,28 (0,24–1,03)	0,56 (0,55–1,07)	0,37 (0,26–0,92)	0,13 (0,10–0,32)	0,003 p <sub>2-4</sub> = 0,018

Примечание. p1–2 – достоверность парных внутригрупповых различий «октябрь – январь»; p2–4 – достоверность парных внутригрупповых различий «январь – июль»; p3–4 – достоверность парных внутригрупповых различий «апрель – июль».  
 \* Достоверность различий в сравнении с группой здоровых детей.

отличия: период колебаний характеризовался большей продолжительностью в отношении СПД ЦЭ (в 3,5 раза), сегментоядерных нейтрофилов (в два раза), эозинофилов (почти в 6 раз) в сравнении со здоровыми детьми.

Количественные характеристики ритма IgE в группах наблюдения существенно отличались: период IgE у детей с БА (24,0 мес.) был в четыре раза большим, амплитуда – в три раза большей, а уровень – в два раза большим в сравнении со здоровыми детьми. Качественные (фазовые) характеристики ритма IgE у детей с БА и здоровых детей были различными. Значительное удлинение периода, увеличение уровня и амплитуды колебаний IgE при отсутствии внутригрупповых сезонных изменений показателя у детей с БА свидетельствует о круглогодичной выработке IgE в повышенных количествах.

IL-1β у детей с БА имел период колебаний 41,1 мес. и превосходил период колебаний данного показателя у здоровых детей в 9 раз. Амплитуда колебаний IL-1β у детей с БА была в три раза больше, а мезор – в пять раз больше в сравнении со здоровыми детьми. Фазовые характеристики ритма с таковыми у здоровых детей не совпадали.

Длительность периода колебаний IL-4 у детей с БА составила 20,4 мес. и почти в 5 раз превысила период

IL-4 у здоровых детей. Амплитуда и мезор отличались несущественно. Акрофаза и батифаза не совпадали.

Отмечено 3-кратное удлинение периода колебаний кортизола у детей с БА (29,4 мес.) в сравнении со здоровыми детьми. Амплитуда и уровень существенно не отличались. Акрофаза и батифаза не совпадали.

Период колебаний ТТГ у детей с БА составил 15 мес. и не отличался от здоровых детей, период T4<sub>св</sub> характеризовался в три раза меньшей частотой при БА в сравнении со здоровыми детьми.

При исследовании биоритмов эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов выявлено совпадение характеристик ритма эозинофилов и нейтрофилов у здоровых детей.

Периоды колебаний нейтрофилов и эозинофилов в группе здоровых детей были максимально близки и составили 5,3 и 5,0 мес. соответственно (рис.), акрофазы эозинофилов зарегистрированы в апреле и сентябре, акрофазы нейтрофилов – в марте и августе, батифазы эозинофилов отмечены в июне и декабре, батифазы нейтрофилов – в мае-июне и ноябре (табл. 2). Таким образом, акрофазы нейтрофилов на месяц опережали акрофазы эозинофилов. Характеристики ритма эозинофилов и нейтрофилов у детей с БА не совпадали с таковыми у здоровых детей: периоды колебаний характеризовались

● **Таблица 2.** Характеристика биоритмов лабораторных показателей в группах наблюдения  
 ● **Table 2.** Characteristics of biorhythms of laboratory test results in the observation groups

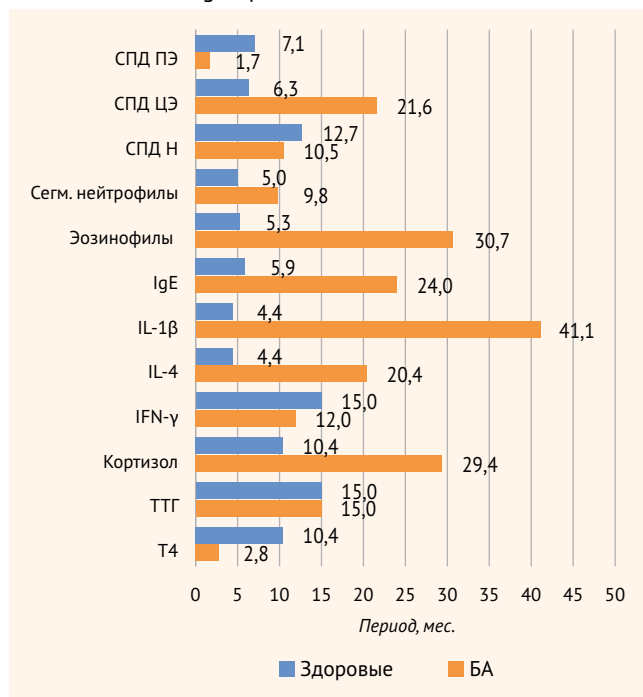
Показатель	Период, мес.		Акрофаза, мес.		Батифаза, мес.	
	Здоровые, n = 45	БА, n = 99	Здоровые, n = 45	БА, n = 99	Здоровые, n = 45	БА, n = 99
СПД ПЭ	7,1	1,7	V-VI	I, III, IV, VIII, X	II, IX	II, V, VII, IX
СПД ЦЭ	6,3	21,6	I, VII	III	IV, X	XIII-XIV
СПД Н	12,7	10,5	I	III, XIII-XIV	VI-VII	VIII
Сегм. нейтрофилы	5,0	9,8	III, VIII	III, XIII	V-VI, XI	VIII
Эозинофилы	5,3	30,7	IV, IX	XV	VI, XII	I
IgE	5,9	24,0	IV, X	XIII	I, VII, XIII	II
IL-1β	4,4	41,1	III, VIII, XII	XIII	V, X	-
IL-4	4,4	20,4	III, VIII, XII	XV	V, X	V
IFN-γ	15,0	12,0	II	II, XIV	IX	VIII
Кортизол	10,4	29,4	VII	I	II, XII	XVI-XVII
ТТГ	15,0	15,0	XI	V	IV	XII
T4	10,4	2,8	III	III, VI, IX, XII	VIII-IX	I, IV, VII, X

Примечание.

- – Совпадение характеристик ритма у здоровых детей.
- – Совпадение характеристик ритма у детей с БА.

● **Рисунок.** Периоды колебаний лабораторных показателей в группах наблюдения

● **Figure.** Periods of fluctuations of laboratory test results in the observation groups



большей длительностью, акрофазы и батифазы не совпали (рис., табл. 2).

Анализ полученных данных показал, что у детей с БА отсутствуют закономерности ритмологической организации, выявленные у здоровых детей: нет совпадения акрофаз и батифаз нейтрофилов, эозинофилов, СПД ПЭ, СПД ЦЭ, СПД Н, IgE, IL-1β, IL-4, кортизола, T4<sub>св.</sub> в силу значительного

изменения при БА длительности периодов колебаний данных показателей. Таким образом, у детей с БА имеет место десинхронизация практически по всем изучаемым показателям.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, биоритмологическое исследование в группе здоровых детей выявило наличие сезонных изменений цитологических показателей слизистой оболочки полости носа с максимальными показателями средних значений СПД ПЭ, СПД ЦЭ, СПД Н в январе и акрофазами СПД ЦЭ и СПД Н в январе, что совпадает с периодом высокой заболеваемости ОРЗ и может быть расценено как защитно-компенсаторная реакция слизистой оболочки полости носа, направленная на элиминацию возбудителей [5, 14]. Зарегистрированные в январе акрофазы СПД ЦЭ и СПД Н совпадали по времени с появлением достоверно высоких значений данных показателей при внутригрупповом сравнении с использованием описательных статистик (Me, Q1-Q3), что подтверждает напряжение защитно-приспособительных реакций со стороны слизистой оболочки полости носа у здоровых детей в зимнее время года [5, 14].

Если у здоровых детей эозинофилы на слизистой оболочке полости носа не определялись, то у детей с БА отмечено наличие данного вида клеток в течение всего года, при этом межгрупповые различия по данному показателю во все сезоны года были статистически значимыми [14]. Данный факт свидетельствует о миграции и длительном присутствии на слизистой оболочке полости носа нейтрофилов и эозинофилов и подтверждает наличие хронического воспаления на слизистой оболочке полости носа у детей с БА [14]. Снижение удельного веса клеток



плоского и цилиндрического эпителия может быть интерпретировано как дефект эпителиального пласта и является косвенным свидетельством нарушения барьерной функции слизистой оболочки полости носа у детей с БА.

Биоритмологические характеристики цитологических показателей слизистой оболочки полости носа у детей с БА значимо отличались от таковых у здоровых детей. Укорочение периода колебаний СПД ПЭ и удлинение периода колебаний СПД ЦЭ у детей основной группы может быть связано с более быстрой сменой плоского эпителия и медленным восстановлением цилиндрического эпителия у детей с БА. Периоды колебаний количества эозинофилов (30,7 мес.) и сегментоядерных нейтрофилов (9,8 мес.) у детей с БА были увеличены в шесть и в два раза соответственно в сравнении со здоровыми детьми, что свидетельствует в пользу активности данного типа клеток в течение всего года и косвенно подтверждает их участие в процессе хронического воспаления у детей с БА.

Изменение ритмологических характеристик IL-1 $\beta$ , IL-4 и IgE показывает нарушение ритмологической организации иммунной системы у больных БА и может служить косвенным подтверждением роли Ig E, IL-1 $\beta$  и IL-4 в патогенезе БА.

Период (12,0 мес.) и уровень колебаний IFN- $\gamma$  у детей с БА незначительно отличались от здоровых детей. Однако зарегистрировано увеличение размаха колебаний (амплитуды) у детей с БА в сравнении со здоровыми сверстниками. Фазовые характеристики ритма (акрофаза, батифаза) IFN- $\gamma$  в группах наблюдения также имели отличия, что свидетельствует о десинхронизации ритма IFN- $\gamma$  – цитокина-регулятора синтеза IgE. Учитывая роль кортизола в реализации адаптационных реакций, факт десинхронизации ритма данного гормона может быть связан с нарушением регуляции защитно-компенсаторных механизмов у детей с БА.

## ВЫВОДЫ

Анализ результатов проведенного исследования показал статистически значимые межгрупповые различия по семи показателям в октябре, по пяти показателям в январе, по семи показателям в апреле и по двум показателям в июле. Увеличение уровня нейтрофилов и эозинофилов слизистой оболочки полости носа может служить объяснением патогенетических механизмов обострений БА в осеннее время при увеличениях контакта с бытовыми аллергенами и вирусно-бактериальными агентами на фоне мукоцилиарной недостаточности. Отмеченное в январе повышение количества нейтрофилов и эозинофилов на слизистой оболочке полости носа, увеличение СПД Н, вероятно, отражает напряжение защитно-компенсаторных реакций организма в ответ на контакт с вирусно-бактериальной инфекцией. Зарегистрированные в апреле высокие показатели содержания нейтрофилов и эозинофилов на слизистой оболочке полости носа, высокий СПД Н у детей с БА в сравнении со здоровыми детьми могут свидетельствовать о некоторой тенденции к истощению защитных механизмов к весне. Методом КОСИНОР-анализа выявлено нарушение ритмологической организации у детей дошкольного возраста с БА и наличие десинхронизации назоцилиарной системы. Особенности ритмологической организации функционирования назоцилиарной барьерной системы у детей дошкольного возраста с БА требуют дальнейшего изучения с перспективой прикладного характера в будущем. Накопление научных данных по этой теме, вероятно, позволит оптимизировать время и длительность противорецидивной терапии у данного контингента пациентов.



Поступила / Received 13.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2022

Принята в печать / Accepted 29.12.2022

## Список литературы / References

1. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль экзогенного и эндогенного мелатонина. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006;9(10):121–127. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9313063>.
2. Medvedev M.A., Agadzhanian I.A., Rotov A.V., Pekker Ya.S. *Адаптационные характеристики и резервы здоровья человека*. Томск: UFO-press; 2005. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25889527>.
3. Замощина Т.А. Биологические ритмы и минеральные воды. *Современные вопросы биомедицины*. 2018;2(3):94–101. Режим доступа: <https://svbskfmbsa.ru/images/journals/2018-3/094-101.pdf>.
4. Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Болсуновская Ю.Р. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения. *Пространство и время*. 2012;(7):195–198. Режим доступа: [https://space-time.ru/space-time/article/view/2226-7271prov\\_st1-7.2012.82/543](https://space-time.ru/space-time/article/view/2226-7271prov_st1-7.2012.82/543).
5. Файзуллаева Н.Х. Особенности тиреоидного статуса у детей с бронхиальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;(5):55–57. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/521261>.
6. Ландышев Ю.С., Федик О.Е. Циркадианные ритмы функции внешнего дыхания и гипоталамо-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой. *Сибирский медицинский журнал*. 2006;(6):60–62. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20149605>.
7. Landyshev Yu.S., Fedik O.E. Circadian rhythms of the external respiratory function and hypophyseal-thyroid system in patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Journal*. 2006;(6):60–62. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20149605>.
8. Рагозин О.Н., Балькин М.В., Чарикова Е.И. Биоритмологическая регуляция внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой при использовании прерывистой нормобарической гипокситерапии. *Вопросы курортологии и физиотерапии*. 2000;(4):45–46. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=45831>.
9. Ragozin O.N., Balykin M.V., Charikova E.I. Biorhythmological regulation of external breathing in bronchial asthma patients by using intermittent normobaric hypoxia therapy. *Voprosy Kurortologii i Fizioterapii*. 2000;(4):45–46. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=45831>.
10. Bonnet R., Jorres R., Heitmann U. Circadian rhythm in airway responsiveness and airway tone in patients with mild asthma. *J Appl Physiol*. 1991;(71):1598–1605. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.4.1598>.
11. Harlberg F. Chronobiology. *Ann Rev Physiol*. 1969;(39):675–725. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.31.030169.003331>.
12. Bélanger P.M., Bruguierolle B., Labrecque G. Rhythms in pharmacokinetics: absorption, distribution, metabolism. In: Redfern P.H., Lemmer B. (eds.). *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 1997, pp. 177–204. Available at: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-09355-9\\_8](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-09355-9_8).

11. Комаров Ф.И., Раппопорт С.И., Малиновская Н.К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2005;83(8):8–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9132320>.  
Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaya N.K. Diurnal rhythms in internal medicine. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2005;83(8):8–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9132320>.
12. Burioka N., Fukuoka Y., Takata M., Endo M., Miyata M., Chikumi H. et al. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: function of clock genes: influence of medication for bronchial asthma on circadian gene. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(2):144–149. <https://doi.org/10.1254/jphs.FM106003X4>.
13. Wilkinson M., Maidstone R., Loudon A., Blaikley J., White I., Singh D. et al. Circadian rhythm of exhaled biomarkers in health and asthma. *Eur Respir J*. 2019;54(4):1901068. <https://doi.org/10.1183/13993003.01068-2019>.
14. Матвеева Л.А. *Местная защита респираторного тракта у детей*. Томск: Изд-во Томского университета; 1993. 276 с.  
Matveeva L.A. *Local protection of paediatric respiratory tract*. Tomsk: Tomsk University; 1993. 276 p.
15. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. М.: Высшая школа; 1990. 352 с.  
Lakin G.F. *Biometrics*. Moscow: Vysshaya Shkola; 1990. 352 p.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В.  
 Концепция и дизайн исследования – Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Тютева Е.Ю.  
 Написание текста – Голикова Е.В.  
 Сбор и обработка материала – Голикова Е.В.  
 Обзор литературы – Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В.  
 Перевод на английский язык – Голикова Е.В.  
 Анализ материала – Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В.  
 Статистическая обработка – Кривоногова Т.С., Тютева Е.Ю.  
 Редактирование – Желев В.А., Солнышко А.Л.  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Голикова Е.В.

### Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kondratyeva, Tatyana A. Shemyakina, Elena V. Golikova  
 Study concept and design – Elena I. Kondratyeva, Tatyana A. Shemyakina, Elena Yu. Tyuteva  
 Text development – Elena V. Golikova  
 Collection and processing of material – Elena V. Golikova  
 Literature review – Elena I. Kondratyeva, Tatyana A. Shemyakina, Elena V. Golikova  
 Translation into English – Elena V. Golikova  
 Material analysis – Elena I. Kondratyeva, Tatyana A. Shemyakina, Elena V. Golikova  
 Statistical processing – Tatiana S. Krivonogova, Elena Yu. Tyuteva  
 Editing – Viktor A. Zhelev, Andrey L. Solnyshko  
 Approval of the final version of the article – Elena V. Golikova

### Информация об авторах:

**Голикова Елена Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; [golikova1504@bk.ru](mailto:golikova1504@bk.ru)  
**Кондратьева Елена Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; [eukon@inbox.ru](mailto:eukon@inbox.ru)  
**Шемякина Татьяна Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0134-4107>; [tan.shem.2022@yandex.ru](mailto:tan.shem.2022@yandex.ru)  
**Кривоногова Татьяна Сергеевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8910-8813>; [zdormama@sibmail.com](mailto:zdormama@sibmail.com)  
**Тютева Елена Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1972-7010>; [tuteva@mail.ru](mailto:tuteva@mail.ru)  
**Желев Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>; [dozd5@yandex.ru](mailto:dozd5@yandex.ru)  
**Солнышко Андрей Леонидович**, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Детская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; [a.soln\\_73@mail.ru](mailto:a.soln_73@mail.ru)

### Information about the authors:

**Elena V. Golikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; [golikova1504@bk.ru](mailto:golikova1504@bk.ru)  
**Elena I. Kondratyeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Clinical Cystic Fibrosis Department, Medical and Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; [eukon@inbox.ru](mailto:eukon@inbox.ru)  
**Tatyana A. Shemyakina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0134-4107>; [tan.shem.2022@yandex.ru](mailto:tan.shem.2022@yandex.ru)  
**Tatiana S. Krivonogova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8910-8813>; [zdormama@sibmail.com](mailto:zdormama@sibmail.com)  
**Elena Yu. Tyuteva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1972-7010>; [tuteva@mail.ru](mailto:tuteva@mail.ru)  
**Viktor A. Zhelev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Paediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>; [dozd5@yandex.ru](mailto:dozd5@yandex.ru)  
**Andrey L. Solnyshko**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Children's Hospital No. 1; 4, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; [a.soln\\_73@mail.ru](mailto:a.soln_73@mail.ru)