

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ/РЕАЛИЗУЮЩИХ СИСТЕМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СУХИХ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН В СОЧЕТАНИИ С ПОЛИФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Дудченко Л. Ш.¹, Белоглазов В. А.², Кумельский Е. Д.², Яцков И. А.², Абибулаев Т. С.²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И. М. Сеченова», 298603, ул. Мухина, 10/3, Ялта, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Кумельский Евгений Дмитриевич, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ekum.rk@yandex.ru

For correspondence: Eugeny D. Kumelsky, senior teacher of department of Public Health and Healthcare, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ekum.rk@yandex.ru

Information about authors:

Dudchenko L. Sh., <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Kumelsky E. D., <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Abibulaev T. S., <https://orcid.org/0009-0008-4662-6355>

РЕЗЮМЕ

При лечении бронхиальной астмы (БА) рекомендуется применять дополнительные немедикаментозные методы, которые воздействуют на различные звенья патогенеза астмы, повышая эффективность лечения и уровень её контроля. Цель. Оценить клинко-лабораторные эффекты применения сухих углекислых ванн (СУВ) в сочетании с полифенолами винограда у пациентов с БА во время санаторно-курортного лечения. Материал и методы. Пациенты с БА (n=50) проходили санаторно-курортное лечение в АНИИ им. Сеченова, в г. Ялта. В 1 группу (n=25) вошли пациенты, которые в дополнение к классическому санаторно-курортному лечению, получали СУВ и концентрат полифенолов винограда, группа 2 - классическое лечение. Изучены маркеры крови до и после лечения: bactericidal permeability increasing protein (BPI), липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), липополисахарида (ЛПС), растворимой формы белка CD14 (sCD14), зонулина, С-реактивного белка (СРБ). Результаты. В обеих группах достоверно увеличивался маркер BPI (в группе 1 с 57,6 пг/мл до лечения, 95,0 пг/мл – после, в группе 2 – 64,9 пг/мл и 88,3 пг/мл соответственно), sCD14 (в обеих группах изначально был 0, в группе 1 вырос до 7,21 пг/мл, в группе 2 до 6,98 пг/мл). Зонулин в группе 1 вырос после лечения в 40 раз до 40,7 нг/мл. В группе 2 вырос в 127 раз до 127,5 нг/мл. Заключение. санаторно-курортное лечение сопровождается повышением эндотоксинпротективных систем (BPI), и эндотоксинреализующих систем (зонулин и sCD14) на фоне стабильных маркеров транслокации эндотоксина в кровотоки (ЛПС с ЛСБ) и показателя системного воспаления. Применение СУВ и концентрата полифенолов винограда у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, во время санаторно-курортного лечения, тормозит повышение концентрации в крови зонулина.

Ключевые слова: бронхиальная астма, санаторно-курортное лечение, COVID-19, эндотоксин-связывающие системы, сухие углекислые ванны, полифенолы винограда.

DYNAMICS OF INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTOXIN-BINDING/IMPLEMENTING SYSTEMS WHEN USING DRY CARBON DIOXIDE BATHS IN COMBINATION WITH GRAPE POLYPHENOLS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WHO SUFFERED FROM COVID-19

Dudchenko L. Sh.¹, Beloglazov V. A.², Kumelsky E. D.², Yatskov I. A.², Abibulaev T. S.²

¹Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, Yalta, Russia

²Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

In treatment of bronchial asthma (BA), it is recommended to use additional non-medicinal methods that affect various links in pathogenesis of asthma, increasing effectiveness of treatment and level of its control. The aim - evaluate

laboratory effects of use of dry carbon dioxide baths (DCDB) in combination with grape polyphenols in patients with asthma during sanatorium treatment. Material and methods. Patients with asthma (n=50) underwent spa-treatment at the Sechenov Institution, in Yalta. Group 1 (n=25) included patients who, in addition to classical spa-treatment, received DCDB and grape polyphenol, group 2 - classical treatment. Blood markers before and after treatment were studied: bacterial permeability increasing protein (BPI), lipopolysaccharide-binding protein (LSB), lipopolysaccharide (LPS), soluble form of CD14 protein (sCD14), zonulin, C-reactive protein (CRP). Results. In both groups, the BPI marker significantly increased (in group 1 from 57.6 pg/ml before, 95.0 pg/ml after, in group 2 – 64.9 pg/ml and 88.3 pg/ml, respectively), sCD14 (in both groups was initially 0, in group 1 it increased to 7.21 pg/ml, in group 2 up to 6.98 pg/ml). Zonulin in group 1 increased after treatment to 40.7 ng/ml. In group 2, it increased to 127.5 ng/ml. Conclusion. spa-treatment is accompanied by an increase in endotoxin-protective systems (BPI) and endotoxin-releasing systems (zonulin and sCD14) against the background of stable markers of endotoxin translocation into the bloodstream (LPS with LSB) and an indicator of systemic inflammation. The use of DCDB and grape polyphenol concentrate in patients with BA, who had COVID-19, during spa-treatment slows the increasing of zonulin.

Key words: bronchial asthma, sanatorium treatment, COVID-19, endotoxin-binding systems, dry carbon dioxide baths, grape polyphenols.

Бронхиальная астма (БА) сегодня является одним из наиболее широко распространённых заболеваний дыхательной системы [1]. Несмотря на многообразие подходов к лечению данного заболевания, не у всех пациентов удается достичь адекватного уровня контроля БА по причинам, не всегда зависящим от эффективности базисной терапии [2-4]. В связи с этим, актуальным научным направлением является поиск новых, в том числе немедикаментозных, подходов к лечению БА. В условиях развития персонализированной медицины, многие исследователи все больше обращают внимание на эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с БА. Использование данного метода лечения, по мнению отечественных и зарубежных учёных, имеет перспективы стать одним из важнейших направлений в поиске эффективных способов достижения уровня контроля БА у пациентов [5-8].

Ряд авторов рекомендует, в дополнение к классическому санаторно-курортному лечению, применять дополнительные немедикаментозные методы лечения, которые позволяют воздействовать на различные звенья патогенеза и симптомы БА и, таким образом, усилить эффективность санаторно-курортного лечения и повысить уровень контроля бронхиальной астмы у пациентов [9]. Так, например, Уянаева А.И. с соавторами в своей работе утверждает, что климатотерапия является эффективным дополнением к стандартному санаторно-курортному лечению и позволит повысить эффективность лечебных мероприятий, снизить обострения, обусловленные погодными факторами, улучшить механизмы термоадаптации и нормализовать защитные силы организма [10]. М. Л. Бабак утверждает, что применение биорезонансной вибростимуляции во время санаторно-курортного лечения пациентов с БА, оказывает значимый иммуномодулирующий и противоапоптотический эффект, что способствует достижению высокого уровня контроля БА у пациентов [11].

Голич Л. Г. оценила эффективность применения сильноуглекислых железистых минерально-газовых ванн и отметила их высокую эффективность

во время санаторно-курортного лечения больных с бронхиальной астмой [12]. Другой тип ванн, сухие углекислые ванны (СУВ), также широко используются в санаторно-курортном лечении. Так, в работе Уксуменко А. А. с соавторами утверждается, что применение СУВ у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, потенцирует терапевтический эффект базисной медикаментозной терапии. СУВ имеют адаптогенное, вазодилатирующее воздействие, способствуют улучшению гемодинамики, активируют процессы обмена веществ [13]. Воздействие двуокиси углерода способствует улучшению бронхиальной проходимости, повышению поглощения кислорода из вдыхаемого воздуха, его транспортировке и диссоциации оксигемоглобина [13; 14]. В связи с этим, представляет интерес изучение воздействия СУВ в сочетании с санаторно-курортным лечением, на клинико-лабораторные показатели и уровень контроля БА у пациентов, перенесших COVID-19.

По данным литературы после перенесенной острой инфекции COVID-19, длительное время в организме сохраняется системное низкоинтенсивное воспаление [15], которое может являться фактором, способствующим увеличению количества обострений и снижению уровня контроля БА [16]. Полифенолы винограда, по мнению многих авторов, являются доступным и эффективным немедикаментозным методом коррекции уровня системного воспаления [17; 18]. Широкий спектр эффектов полифенольных концентратов, в том числе антиоксидантный, гиполипидемический, противовоспалительный и пребиотический, при отсутствии выраженных побочных эффектов и противопоказаний, делает изучение их применения с целью снижения системного воспаления и профилактики кардиоваскулярного риска в постковидном периоде у пациентов с БА перспективным направлением [19].

Цель исследования. Оценить клинико-лабораторные эффекты применения СУВ в сочетании с полифенолами винограда у пациентов с БА во время санаторно-курортного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты ($n=50$) проходили санаторно-курортное лечение в отделении пульмонологии АНИИ им. Сеченова в г. Ялта. Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз «Бронхиальная астма» 1-2 степени терапии, а также перенесенная COVID-19 в анамнезе, по данным медицинской документации.

Критериями исключения являлись: возраст более 75 лет, астеновегетативный синдром и одышка, не связанные с БА, повышение биохимических маркеров, свидетельствующих о наличии острой патологии. Все пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Публикация была одобрена Комитетом по биоэтике при ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (протокол №7 от 23 июня 2023 г.).

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу ($n=25$) вошли пациенты, которые в дополнение к классическому санаторно-курортному лечению, получали СУВ и концентрат полифенолов винограда «ФЭНОКОР» (ООО «Рессфуд», Россия) согласно инструкции производителя в дозировке 1 чайная ложка в сутки во время еды. Процедура СУВ проводилась на устройстве для проведения воздушных, воздушно-углекислых, воздушно-углекисло-радоновых и воздушно-радоновых лечебных процедур «РЕАБОКС» (аппарат «РЕАБОКС» ТУ 9444-001-48545097-99, фирмы «РЕАБОКС»). Схема назначения СУВ. Процедура проводилась каждому пациенту отдельно по 20 минут 1 раз в сутки курсом в 10 процедур на протяжении двух недель под контролем врача-терапевта. В группу 2 ($n=25$) вошли пациенты с бронхиальной астмой, которые получали только классическое санаторно-курортное лечение.

Перед поступлением в пульмонологическое отделение и после проведения санаторно-курортного лечения, пациентам был произведен забор биологического материала (плазмы крови) с целью дальнейшего проведения его анализа на маркеры.

Для определения уровня BPI (bactericidal permeability increasing protein), липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), липополисахарида (ЛПС), растворимой формы белка CD14 (sCD14) и зонулина были использованы наборы для ИФА производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

Классическое санаторно-курортное лечение (длительность 21 ± 3 дня) включало в себя небулайзерную терапию бронхолитиками и муколитиками по необходимости; галоингаляционную терапию аппаратом «Галонерб»; занятия на дыхательных тренажерах с инспираторной нагрузкой «Coach 2»; высокочастотную осцилляцию грудной клетки; тренировки диафрагмального дыхания; гипоксически-гиперкапнические тренировки; массаж грудной клетки; лечебную физкультуру (дыхательный ком-

плекс); терренкуры; климатотерапию (круглосуточная или дозированная аэротерапия); воздушные и солнечные ванны; морские купания.

Данные были обработаны при помощи программы IBM SPSS Statistics 27. Оценка нормальности распределения проведена при помощи оценки критерия Шапиро—Уилка, распределение не являлось нормальным. Для оценки достоверности различий до и после санаторно-курортного лечения в исследуемых группах использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных совокупностей. Результаты оценивались как достоверные при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены данные, характеризующие состояние основных эндотоксин-связывающих систем у пациентов исследуемых групп с бронхиальной астмой, перенесших инфекцию COVID-19 до начала и после завершения санаторно-курортного лечения. Следует отметить, что до проведения санаторно-курортного лечения показатели лабораторных маркеров между группами достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Согласно полученным нами данным, уровень СРБ достоверно не изменялся ни в одной из клинических групп и не выходил на пределы общепринятого диапазона нормы.

Исходя из данных, представленных в таблице 1 можно отметить, что достоверно изменялись уровни BPI, sCD14 и зонулина, а уровни ЛСБ, ЛПС достоверно не изменялись. Так, BPI в группе 1 до начала лечения находился на уровне 57,6 пг/мл, а после лечения возрос на 39,4% до уровня 95,0 пг/мл ($p < 0,001$). В группе 2 данный маркер также достоверно увеличивался на 26,5% с уровня 64,9 пг/мл до начала лечения, а по окончании лечения составлял 88,3 пг/мл ($p = 0,008$). Уровень растворимой формы белка CD14 – sCD14 до начала лечения в обеих исследуемых группах составлял 0,0 пг/мл, однако увеличился до уровня 7,21 пг/мл в группе 1 и до уровня 6,98 пг/мл в группе 2 ($p < 0,001$). Примечательным является многократный рост зонулина относительно его значений до начала лечения. В группе 1 данный маркер до санаторно-курортного лечения составлял 0,119 нг/мл, однако после лечения вырос кратно в 40 раз до значения 40,7 нг/мл ($p < 0,001$). А в группе 2 исходный уровень данного маркера составлял 0,94 нг/мл, а после проведенного санаторно-курортного лечения вырос в 127 раз до 127,5 нг/мл ($p = 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью лечения бронхиальной астмы является достижение адекватного уровня её контроля [20]. Состояние эндотоксин-связывающих систем играет важную роль в достижении должного уровня контроля бронхиальной астмы [21].

Таблица 1. Состояние эндотоксин-связывающих систем у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших инфекцию COVID-19, до начала и после завершения санаторно-курортного лечения (М (Q1-Q3)).
Table 1. The state of endotoxin-binding systems in patients with bronchial asthma who have been infected with COVID-19, before and after completing sanatorium treatment (M (Q1-Q3)).

Маркер	1-я группа (n=25)			2-я группа (n=25)		
	До	После	p	До	После	p
СРБ (мг/л)	1,05 (0,48-3,24)	1,67 (0,76-3,24)	0,733	2,39 (0,92-2,72)	2,62 (0,87-3,39)	0,198
ВРІ (пг/мл)	57,6 (56,2-61,7)	95,0 (87,4-107,0)	<0,001*	64,9 (64,0-69,4)	88,3 (86,5-108,0)	0,008*
ЛСБ (мкг/мл)	33,5 (22,4-58,1)	36,8 (25,8-73,7)	0,460	87,5 (68,7-96,6)	70,7 (40,1-127,0)	0,363
ЛПС (нг/мл)	18,1 (15,8-25,4)	17,0 (12,5-25,3)	0,955	17,1 (12,8-20,5)	22,9 (14,8-30,7)	1,000
sCD14 (пг/мл)	0,0 (0,0-0,0)	7,21 (5,04-15,0)	<0,001*	0,0 (0,0-0,0)	6,98 (6,04-9,05)	<0,001*
Зонулин (нг/мл)	0,119 (0,09-1,24)	40,7 (23,4-108,1)	<0,001*	0,94 (0,34-4,03)	127,5 (40,7-824,9) #	0,002*

Примечание: *- результаты достоверны при $p < 0,05$, # - показатели «после» достоверно отличаются ($p < 0,05$). С-реактивный белок (СРБ), bactericidal permeability increasing protein (ВРІ), липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ), липополисахарид (ЛПС), растворимая форма белка CD14 (sCD14).

В обеих исследуемых группах у пациентов, получавших классическое санаторно-курортное лечение и лечение, дополненное СУВ и концентратом полифенолов винограда, достоверно изменялись уровни ВРІ, sCD14 и зонулина. На фоне санаторно-курортного лечения у пациентов обеих групп достоверно увеличивался маркер ВРІ, который оказывает протективное воздействие на транслокацию эндотоксинов грамотрицательных бактерий, нейтрализует их провоспалительную активность, тем самым снижая их воздействие на системное и хроническое локальное воспаление [22].

Как известно, связывание ЛПС с ЛСБ с TLR 4 типа усиливает передачу сигналов митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и способствует секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Согласно данным, представленным в таблице, уровень ЛПС и ЛСБ в процессе санаторно-курортного лечения достоверно не изменялся в обеих клинических группах. Необходимо отметить, что уровень ЛСБ во второй клинической группе был достоверно выше соответствующего показателя 1-й группы на всех этапах исследования.

В процессе санаторно-курортного лечения достоверно возрос уровень растворимых CD14 в всех клинических группах. Доказано, что sCD14 связываясь ЛПС опосредует его воздействие на клетки немиелоидного ряда (эпителиальные, эндотелиальные и др.). Принимая во внимание, что возрастание sCD14 зарегистрировано на фоне стабильных маркеров, которые характери-

зуют транслокацию кишечных эндотоксинов в системный кровоток (ЛПС с ЛСБ), зарегистрированный нами феномен можно трактовать как адаптивную иммунную реакцию, направленную на повышение антибактериального иммунитета, стимуляцию фагоцитоза и удаление апоптотических клеток [23].

Зонулин также увеличивался в обеих исследуемых группах. Это белок, способный активировать врожденный иммунный ответ, а также характеризующий проницаемость кишечной стенки и чувствительно реагирующий на системное воспаление в организме [24]. Так, в группе 1 данный маркер вырос после окончания санаторно-курортного лечения в 40 раз до уровня в 40,7 нг/мл. В группе 2 данный маркер вырос в 127 раз и был в более чем 3 раза выше уровня, чем в первой исследуемой группе и составлял 127,5 нг/мл ($p < 0,05$). Достоверно более низкая концентрация зонулина у пациентов первой группы, которые, в дополнение к классическому лечению, получали сухие углекислые ванны и концентрат полифенолов винограда, в сравнении с группой 2, связана, по нашему мнению, с антиоксидантными противовоспалительными эффектами полифенолов винограда и адаптогенными эффектами сухих углекислых ванн.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных нами данных следует, что санаторно-курортное лечение больных бронхиальной

астмой сопровождается динамическим повышением как эндотоксинпротективных систем (BPI), так и эндотоксинреализующих систем (зонулин и sCD14) на фоне стабильных маркеров транслокации эндотоксина в кровотоки (ЛПС с ЛСБ) и показателя системного воспаления. Применение сухих углекислых ванн и концентрата полифенолов винограда у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, во время санаторно-курортного лечения достоверно икратно тормозит повышение концентрации в крови зонулина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dharmage S. C., Perret J. L., Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019 Jun 18;7:246. doi:10.3389/fped.2019.00246.
2. Пирогов А. Б., Приходько А. Г., Перельман Н. Л. и др. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом: открытое наблюдательное проспективное исследование. *Фарматека.* 2020;27(10):80-87. doi:10.18565/pharmateca.2020.10.80-87.
3. Черепанова С. А., Мещеряков В. В. Влияние психологических факторов на приверженность лечению, уровень контроля и качество жизни при бронхиальной астме у детей. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2022;2(52):59-64. doi:10.34822/2304-9448-2022-2-59-64.
4. Леонтьева Н. М., Демко И. В., Собко Е. А., Ищенко О. П. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2020;4(4):180-185. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185.
5. Tanizaki Yoshiro. Spa Therapy for Bronchial Asthma. *Journal of Japanese Association of Physical Medicine Balneology and Climatology* 2010:197-204. doi: 10.11390/onki1962.54.197.
6. Лобанов А. А., Гришечкина И. А., Андронов С. В. и др. Применение санаторно-курортного лечения при бронхиальной астме: эффективность метода и используемые методики. *Вестник новых медицинских технологий* 2021;28(4):83-91. doi:10.24412/1609-2163-2021-4-83-91.
7. Юсупалиева М. М., Голубев О. Н., Чудинова Д. С. Новые подходы санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой на этапе реабилитации. *Вестник физиотерапии и курортологии* 2021;27(2):90.
8. Каладзе Н. Н., Бабак М. Л., Езерницкая А. И. Влияние санаторно-курортного лечения на иммуно-гормональный статус пациентов с бронхиальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(4):274.
9. Гришечкина И. А., Давыдова А. А., Павловский С. А. и др. Использование комплексных методов лечения детей с бронхиальной астмой в санаторно-курортных условиях Вектор научной мысли. 2024;2(7):36-42. doi:10.58351/2949-2041.2024.7.2.010.
10. Уянаева А. И., Лян Н. А., Тупицына Ю. Ю. и др. Современные технологии оценки климата и погоды для оптимизации методов климатотерапии в комплексе санаторно-курортного лечения детей больных бронхиальной астмой. *Вестник восстановительной медицины.* 2015;6(70):53-56.
11. Бабак М. Л. Отдаленные результаты применения метода биорезонансной вибростимуляции у пациентов с бронхиальной астмой. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2015;23(3):36-39.
12. Голич Л. Г., Пономаренко Г. Н. Лечебные эффекты углекислых минеральных ванн у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2003;(1):32-36.
13. Дудченко Л. Ш., Ежов В. В., Ковальчук С. И. и др. Реабилитация больных бронхиальной астмой с ожирением. *Курортная медицина.* 2018;(2):64-69.
14. Уксуменко А. А., Антонюк М. В., Минеева Е. Е. и др. Клинико-иммунологическая эффективность сухих углекислых ванн на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации больных бронхиальной астмой и ожирением. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2021;80:34-41. doi:10.36604/1998-5029-2021-80-34-41.
15. Никифорова О. Л., Осипкина О. В., Галиновская Н. В., Воропаев Е. В. Связь показателей гуморального иммунного ответа и параметров системной воспалительной реакции у пациентов с постковидным синдромом. *Проблемы здоровья и экологии* 2024;21(1):148-155. doi: 10.51523/2708-6011.2024-21-1-18.
16. Виткина Т. И., Коваленко И. С., Бочарова Н. В. и др. Особенности взаимодействия селективных липидных метаболитов и сигнальных молекул иммунной системы у больных с бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024;94:104-110. doi:10.36604/1998-5029-2024-94-104-110.
17. Черноусова И. В., Зайцев Г. П., Жиликова Т. А. и др. Продукты переработки винограда с нормируемым количеством полифенолов: свойства, биологическая эффективность. *Виноградарство и виноделие.* 2023;52:94-96.
18. Петренко В. И., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И. и др. Исследование противовоспалительного и антидиабетического действия полифенолов винограда на экспериментальной модели метаболического синдрома. *Виноградарство и виноделие* 2020;49:243-245.

19. Белоглазов В. А., Яцков И. А., Моик А. А., Моик А. В. Перспективы применения полифенолов у пациентов с бронхиальной астмой на фоне ожирения. Ожирение и метаболизм. 2024;21(4):357-364. doi:10.14341/omet13092.

20. Авдеев С. Н. Трудная в лечении астма. Интуитивные технологии и реальный мир пациента. Эффективная фармакотерапия. 2019.;15(37):74-80.

21. Грахова М. А., Трошкина И. А., Голубева Т. И., Южакова Н. Ю. Эндотоксин и зонулин - перспективные предикторы тяжести бронхиальной астмы в сочетании с ожирением. Медицинская наука и образование Урала. 2023;24(116):27-31. doi: 10.3636/1/18148999_2023_24_4_27.

22. Xingyuan C., Chen Q. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. Allergy Asthma Clin Immunol 2020;16:50. doi:10.1186/s13223-020-00450-0.

23. Marcos V., Latzin, P., Hector, A., et al. Expression, regulation and clinical significance of soluble and membrane CD14 receptors in pediatric inflammatory lung diseases. Respir Res 2020;11:32. doi:10.1186/1465-9921-11-32.

24. Хавкин А. И., Богданова Н. М., Новикова В. П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):31-38. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.

REFERENCES

1. Dharmage S. C., Perret J. L., Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. Front Pediatr. 2019 Jun 18;7:246. doi:10.3389/fped.2019.00246.

2. Pirogov A. B., Prikhodko A. G., Perelman N. L. et al. The possibilities of achieving control of bronchial asthma with basic therapy with extra-fine beclomethasone/formoterol: an open observational prospective study. Pharmaceutical library. 2020;27(10):80-87. (In Russ.). doi:10.18565/pharmateca.2020.10.80-87.

3. Cherepanova S. A., Meshcheryakov V. V. The influence of psychological factors on treatment adherence, control level and quality of life in children with bronchial asthma. Bulletin of SurGU. Medicine. 2022;2(52):59-64. (In Russ.). doi:10.34822/2304-9448-2022-2-59-64.

4. Leontieva N. M., Demko I. V., Sobko E. A., Ishchenko O. P. The level of control of bronchial asthma and adherence to therapy in young patients. breast cancer. Medical Review 2020;4(4):180-185. (In Russ.). doi:10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185.

5. Tanizaki Yoshiro. Spa Therapy for Bronchial Asthma. Journal of Japanese Association of Physical Medicine Balneology and Climatology 2010:197-204. doi: 10.11390/onki1962.54.197.

6. Lobanov A. A., Grishechkina I. A., Andronov S. V. et al. The use of sanatorium-resort treatment for bronchial asthma: the effectiveness of the method and the techniques used. Bulletin of New Medical Technologies 2021;28(4):83-91. doi:10.24412/1609-2163-2021-4-83-91.

7. Yusupalieva M. M., Golubev O. N., Chudinova D. S. New approaches to sanatorium-resort treatment of patients with bronchial asthma at the rehabilitation stage. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. (In Russ.). 2021;27(2):90.

8. Kaladze N. N., Babak M. L., Ezernitskaya A. I. The effect of sanatorium treatment on the immune and hormonal status of patients with bronchial asthma. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2019;64(4):274. (In Russ.).

9. Grishechkina I. A., Davydova A. A., Pavlovsky S. A. and others. The use of complex methods of treatment of children with bronchial asthma in sanatorium-resort conditions is a vector of scientific thought. 2024;2(7):36-42. (In Russ.). doi:10.58351/2949-2041.2024.7.2.010.

10. Uyanaeva A. I., Liang N. A., Tupitsyna Yu. Y. and others. Modern technologies of climate and weather assessment for optimization of climate therapy methods in the complex of sanatorium-resort treatment of children with bronchial asthma. Bulletin of Restorative Medicine. 2015;6(70):53-56. (In Russ.).

11. Babak M. L. Long-term results of the bioresonance vibration stimulation method in patients with bronchial asthma. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2015;23(3):36-39. (In Russ.).

12. Golich L. G., Ponomarenko G. N. Therapeutic effects of carbon dioxide mineral baths in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education. 2003;(1):32. (In Russ.).

13. Dudchenko L. Sh., Yezhov V. V., Kovalchuk S. I. and others. Rehabilitation of patients with bronchial asthma and obesity. Spa medicine. 2018;2:64-69. (In Russ.).

14. Uksumenko A. A., Antonyuk M. V., Mineeva E. E. and others. Clinical and immunological efficacy of dry carbon dioxide baths at the outpatient stage of rehabilitation of patients with bronchial asthma and obesity. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration 2021;80:34-41. (In Russ.). doi:10.36604/1998-5029-2021-80-34-41.

15. Nikiforova O. L., Osipkina O. V., Galinovskaya N. V. Voropaev E. V. The relationship between indicators of the humoral immune response and parameters of the systemic inflammatory response in patients with postcovid syndrome. Problems of health and ecology 2024;21(1):148-155. (In Russ.). doi:10.51523/2708-6011.2024-21-1-18.

16. Vitkina T. I., Kovalenko I. S., Bocharova N. V. et al. Features of the interaction of selective lipid metabolites

and signaling molecules of the immune system in patients with bronchial asthma. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2024;94:104-110. (In Russ.). doi:10.36604/1998-5029-2024-94-104-110.

17. Chernousova I. V., Zaitsev G. P., Zhilyakova T. A. and others. Grape processing products with a regulated amount of polyphenols: properties, biological efficiency. *Viticulture and winemaking*. 2023;52:94-96. (In Russ.).

18. Petrenko V. I., Kubyshkin A.V., Fomochkina I. I. et al. Investigation of the anti-inflammatory and antidiabetic effects of grape polyphenols on an experimental model of metabolic syndrome. *Viticulture and winemaking* 2020;49:243-245. (In Russ.).

19. Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Moik A. A., Moik A.V. Prospects for the use of polyphenols in patients with bronchial asthma on the background of obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):357-364. (In Russ.). doi:10.14341/omet13092.

20. Aydeev S. N. Difficult to treat asthma. Intuitive technologies and the real world of the patient. *Effective pharmacotherapy*. 2019.;15(37):74-80.

21. Grakhova M. A., Troshkina I. A., Golubeva T. I., Yuzhakova N. Y. Endotoxin and zonulin are promising predictors of the severity of bronchial asthma in combination with obesity. *Medical science and education of the Urals*. 2023;24(116):27-31. (In Russ.). doi: 10.36361/18148999_2023_24_4_27.

22. Xingyuan C., Chen Q. Serum BPI as a novel biomarker in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:50. doi:10.1186/s13223-020-00450-0.

23. Marcos V., Latzin, P., Hector, A., et al. Expression, regulation and clinical significance of soluble and membrane CD14 receptors in pediatric inflammatory lung diseases. *Respir Res* 2020;11:32. doi:10.1186/1465-9921-11-32.

24. Khavkin A. I., Bogdanova N. M., Novikova V. P. The biological role of zonulin and the effectiveness of its use as a biomarker of the syndrome of increased intestinal permeability. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):31-38. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.