

ГЛАВА 5. БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И КЛИМАТ

CHAPTER 5. LUNG DISEASES AND CLIMATE

<https://doi.org/10.18093/978-5-6048754-7-6-2024-3-666-681>

5.1. Болезни легких и холод

Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько, В.П. Колосов

5.1. Lung diseases and cold

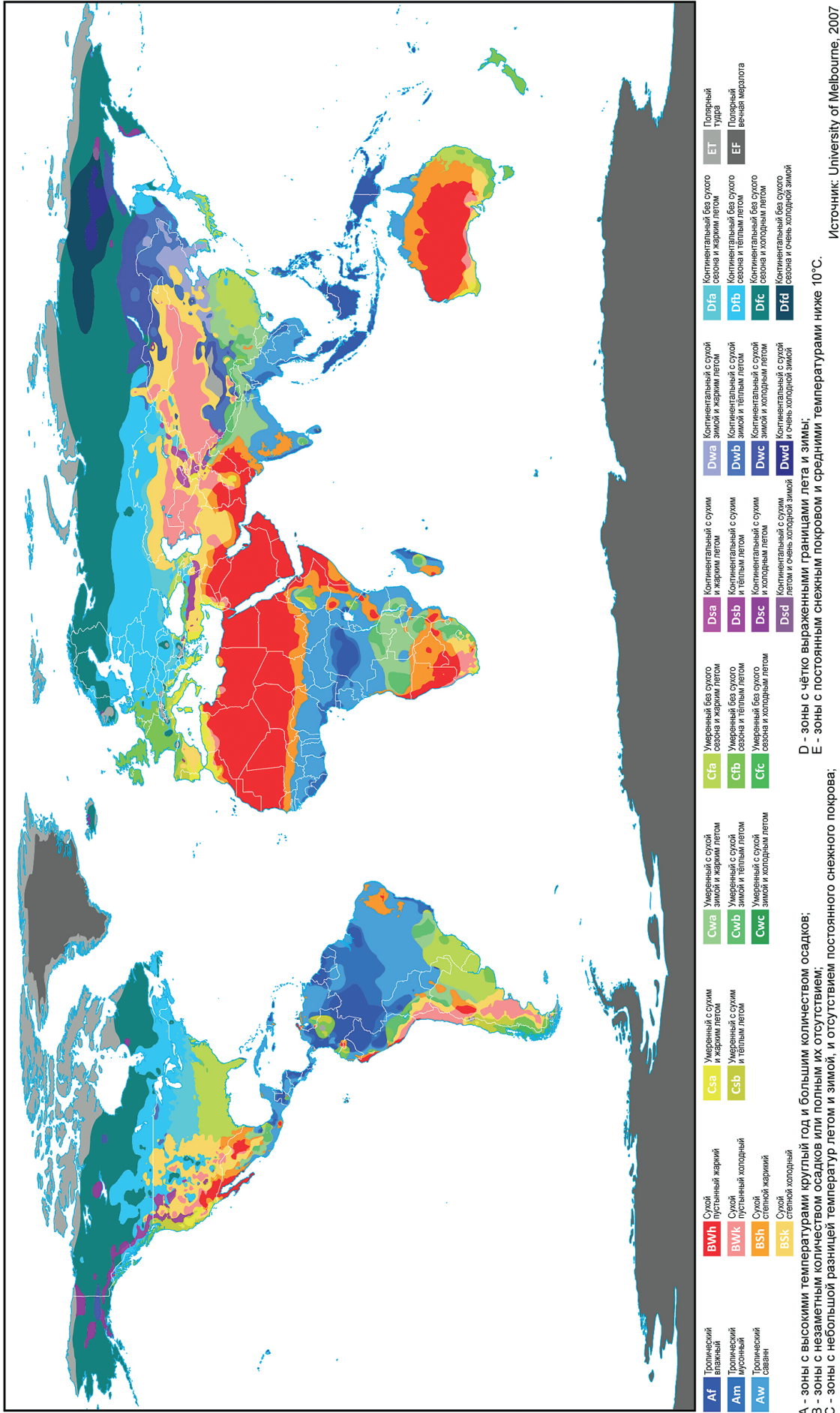
Juliy M. Perel'man, Anna G. Prikhodko, Victor P. Kolosov

Климат – многолетний статистический режим погоды, характерный для данной местности в силу ее географического положения. Климат местности зависит от ее географической широты, близости к морю, рельефа и высоты над уровнем моря. Климатические факторы оказывают существенное влияние на возникновение и развитие болезней органов дыхания, что проявляется, в частности, в сезонном характере обострений хронических заболеваний.

В современную эпоху все больше внимания уделяется изучению глобального климата, его изменчивости как фактора, оказывающего значимое влияние на биологический организм [1]. Основными геофизическими циклическими процессами, формирующими климатические условия на Земле, являются общая циркуляция атмосферы и связанный с ней тепло- и влагооборот [1, 2]. Расширение ареала обитания людей, связанное в т. ч. с профессиональной деятельностью, позволяет проживать человеку в разных климатических зонах с определенной долей комфорта, пользуясь разносторонними социально-экономическими благами, что в свою очередь, оказывает влияние на климатическую систему. Так, по данным Межправительственной группы экспертов по изменению климата, численность населения, экономическая деятельность, образ жизни, использование энергии, модель землепользования, уровень развития технологий и прямая климатическая политика в совокупности приводят к существенным сдвигам приземной температуры атмосферы [1]. Помимо антропогенной, существует естественная внутренняя изменчивость климата, спонтанно возникающая внутри климатической системы, в условиях какой-либо зоны, региона, также приводящая к колебаниям приземной температуры. Глобальная вариабельность средних приземных температур воздуха в значительной степени обусловлена широтой, континентальностью, океанскими течениями и преобладающими ветрами [1–3].

Огромное число людей по всему миру проживают и значимо ощущают долговременные и кратковременные воздействия окружающей среды – текущие природные физико-химические процессы атмосферы, погодные условия, в частности цикличность смены температур, влажности на экстремально низкие или высокие, суточные, сезонные их колебания с преобладанием зимних и/или летних пиков [1, 3, 4]. Наиболее широкое распространение получила классификация климатов Кёппена–Гейгера (рис. 1), в основу которой положен режим температуры и степень влажности с выделением 5 типов климатических зон: А – зоны с высокими температурами круглый год и большим количеством осадков; В – зоны с незначительным количеством осадков или полным их отсутствием; С – зоны с небольшой разницей температур летом и зимой, и отсутствием постоянного снежного покрова; D – зоны с четко выраженными границами лета и зимы; Е – зоны с постоянным снежным покровом и средними температурами < 10 °С [4]. Границы между зонами проводятся по определенным изотермам самого холодного и самого теплого месяцев, а также по соотношению средней годовой температуры и годового количества осадков [1, 3, 4].

Если в Центральной и Восточной Европе, на северо-востоке США умеренный континентальный климат, то большая часть регионов России, Канада, страны Северной Европы расположены в субарктической континентальной зоне [3, 4]. Только Центральный и Приволжский федеральные округа находятся в условиях влажного континентального климата. Для Северо-Западного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федеральных округов характерны континентальный субарктический климат и климат тундры; в таких условиях проживают > 51 млн чел. [5]. Континентальным климатам присущи отчетливые разграничения по времени года со значительными сезонными перепадами температур окружающей



Источник: University of Melbourne, 2007

Рис. 1. Климатическая карта мира по Кёппену—Гейтеру

среды ~ 60 °С, длительными холодными зимами и коротким жарким летом. Интенсивное развитие получает циклоническая деятельность на арктическом и полярном фронтах с образованием мощных антициклонов, усиливается межширотный обмен воздушных масс с выхолаживанием земной поверхности в зимние месяцы.

Влияние континентальности может быть смягчено близостью к океану, направлением и силой преобладающих ветров, присутствием океанского течения, идущего на север или юг. В соответствии с годовым ходом температуры годовой ход давления над континентами также выражен сильнее, чем над океанами, с максимумом зимой. Так, в Сибири его годовая амплитуда достигает порядка 25–30 гПа, что связано с циклонической деятельностью. Важно отметить, что на формирование континентального климата существенно влияют географические особенности территории. Горные хребты являются естественной преградой, отделяющей побережье с морским климатом от внутриматерикового.

К Заполярью или Крайнему Северу (тип Е) относят территории, лежащие севернее полярного круга (66° 33' северной широты) и представленные 2 зонами. Первая, климатическая зона тундры, где средняя температура как минимум одного месяца > 0 °С и < 10 °С, занимает территории Канадского Арктического архипелага, Исландии, западного побережья Гренландии, севера России; вторая – климат постоянного мороза со средней температурой каждого месяца < 0 °С. К разряду северных регионов и приравненных к ним местностей относят > 70% всей площади России, протяженностью ~ 12 млн км² с самой экстремально низкой температурой воздуха –67,8 °С, официально зарегистрированной в азиатском регионе РФ – Верхоянске и Оймяконе (Республика Саха [Якутия]), а также с температурным минимумом –58,1 °С в европейской части страны на метеостанции Усть-Шугер (Республика Коми) [6].

Для Крайнего Севера характерны постоянные радиационные инверсии с холодным и плотным воздухом, возникающие при охлаждении приземного слоя воздуха, особенно в зонах с пониженной формой рельефа и высоким атмосферным давлением. Сибирский антициклон – один из основных источников полярных воздушных масс с заносами в европейскую часть континента и восток через Северный Ледовитый океан на Аляску и Северную Канаду. Абсолютная экстремальность среды в условиях зоны Е связана не только с прямым действием холода на организм, но и с недостаточной инсоляцией, длительными периодами полярного дня и полярной ночи, низким суммарным потоком солнечного излучения, требующегося для обеспечения энергией биологических процессов, многолетней мерзлотой, коротким вегетационным периодом и т. д. [1, 3]. Кроме того, в данной зоне отмечается высокая активность гелиокосмических факторов, частые и большие возмущения в ионосфере, на-

растающая к северу напряженность и изменчивость магнитного поля Земли.

Обширная территория России с востока на запад протяженностью > 10 тыс. километров охватывает не только климат континента с зонами континентального, резко континентального и субарктического климатов D и E, но и включает узкие прибрежные зоны с морским климатом, характеризующиеся высокой влажностью, сильными ветрами в сочетании с низкими температурами воздуха в зимнее время года с меньшим количеством осадков, поскольку испарение с поверхности холодного моря и суши происходит медленно, а холодный воздух не способен удерживать влагу [1, 3].

В особую зону также выделена зона климата горных систем и отдельных гор. С высотой возникает быстрое изменение всего комплекса климатических условий с сохранением общих закономерностей климата, присущих той широтной зоне, в которой находится данная горная система [7]. Так, например, в высокогорных районах ТяньШаня погода имеет все признаки субполярного климата: зимы продолжительные и суровые, с колебаниями в январе от –40 °С до –50 °С, лето холодное, с заморозками [8]. Помимо высоты местности над уровнем моря, форма рельефа оказывает влияние на суточный ход температуры, способствуя более сильному охлаждению территории в областях межгорных котловин и долин, образованию гребней высокого давления. Доминирующим для высокогорья фактором служит снижение содержания кислорода в воздухе.

Имеющиеся особенности климата России, с длительным по времени холодным периодом года на большей ее части, низким абсолютным и относительным содержанием паров воды в атмосфере зимой, недостаточной инсоляцией на фоне низких температур оказывают негативное влияние на организм человека. Кроме того, в условиях сурового климата низкая влажность воздуха присуща не только открытому пространству, но и закрытым помещениям, что дополнительно неблагоприятным образом влияет на органы дыхания.

Функционирование легких как открытой физиологической системы напрямую зависит от характера и длительности динамического взаимодействия со сложным комплексом вышеописанных погодных явлений, в процессе которого устанавливается физико-химический гомеостаз дыхательной системы, необходимый для нормального жизнеобеспечения организма. Оптимальные биофизические условия для реализации функций легких создаются в определенном сравнительно узком диапазоне флуктуаций температуры, влажности, атмосферного давления, скорости движения воздуха, газового состава окружающей среды.

Поддержание гомеостаза обеспечивается в первую очередь кондиционированием проходящего через респираторный тракт воздуха и регулируется нейрогуморальными механизмами. Несоответствие

силы воздействия экстремальных погодных факторов и морфофункциональных возможностей поддержания гомеостаза дыхательной системы приводит к его нарушениям и может существенно влиять на развитие и характер течения респираторных заболеваний.

Влияние холода на дыхательную систему

Среди физических факторов окружающей среды наиболее значимое влияние на дыхательную систему человека оказывает температура воздуха. Холодный воздух может служить триггером бронхоконстрикции, нарушений двигательной активности мерцательного эпителия дыхательных путей (ДП), процессов липопероксидации и повреждения клеточных мембран. Продолжительное воздействие холода неизбежно сопровождается напряжением всех регуляторных систем с функциональными, а затем и морфологическими изменениями [9, 10]. Органы дыхания реагируют на действие холода качественной перестройкой структуры дыхательного цикла, усилением газотранспортной функции легких в связи с необходимостью увеличения теплопродукции [11]. Исследования свидетельствуют о гиперфункции в работе системы внешнего дыхания, сопровождающейся гипервентиляцией, увеличением дыхательного мертвого пространства, возрастанием респираторных тепло- и влагопотерь с возможной бронхоконстрикцией, формированием в некоторых случаях артериальной легочной артериальной гипертензии [10–12]. Структурной перестройке в условиях холодового воздействия наиболее существенно подвергаются слизистая и подслизистая оболочка бронхов с развитием нарушений мукоцилиарного клиренса [13].

Современная миграция населения, связанная с профессиональной деятельностью, увеличивает число лиц, ранее проживавших в климате, радикально отличающемся по экологическим условиям. Если в популяции коренных жителей северных регионов экологически детерминированные особенности внешнего дыхания генетически закреплены и формируются в онтогенезе, то у приезжих они мобилизуются в реакциях срочной адаптации, реализованных в режиме гиперфункции легких с привлечением их функциональных резервов. Резкая смена привычных климатических условий на погодный режим с большим размахом сезонных колебаний температуры и влажности, с экстремальными пиками часто сопровождается срывом компенсаторных механизмов, дизадаптацией, нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, ухудшением функционирования кардиореспираторной системы с появлением высокой чувствительности бронхов к вышеупомянутым стимулам.

В восприятии низкой температуры окружающей среды важную роль отводят холодовым рецепторам TRPM8 – меластатиновым кальциевым каналам с транзитным рецепторным потенциалом (*transient receptor potential* – TRP) [14, 15]. Наряду с дру-

гими термочувствительными каналами TRPM8 отвечают за восприятие определенного температурного диапазона (8–28 °С) [16]. Являясь датчиками холода, TRPM8 также активируются химическими лигандами, такими как ментол и ицилин. TRPM8 широко экспрессированы в тканях организма, в частности в сенсорных нейронах, предстательной железе, мочевом пузыре, легких и др. Укороченный сплайс-вариант TRPM8 с отсутствующим N-концом и 2 трансмембранными доменами экспрессирован в легочном и назальном эпителии [17, 18]. Снижение температуры слизистой ДП при дефектах кондиционирования воздуха в респираторном тракте приводит к активации TRPM8, открытию канала, поступлению Ca^{2+} в клетку сенсорного нейрона или эпителия и включению сигнальных каскадов, приводящих к генерации провоспалительных цитокинов и гиперсекреции муцина 5AC [17, 19, 20].

На определенном этапе при кратковременном воздействии холода реакции со стороны ДП носят адаптивный характер, но при пролонгации начинают представлять клиническую проблему в условиях сурового климата [21]. Холодный воздух может вызывать спазм гладкой мускулатуры бронхов, нарушение двигательной активности мерцательного эпителия ДП, процессов перекисного окисления липидов и повреждения клеточных мембран [22]. Продолжительный контакт с холодом увеличивает количество воспалительных клеток, концентрацию лейкотриенов и изменяет цитокиновый профиль в легких здоровых людей [23, 24]. Так, в мокроте элитных спортсменов-лыжников был выявлен повышенный уровень интерлейкина (IL)-8 по сравнению со здоровыми людьми, не являющимися спортсменами [23]. Воспаление в ДП у элитных спортсменов, подвергающихся воздействию холодного воздуха, в основном было представлено макрофагами и нейтрофилами [23, 25].

Чрезмерная спастическая реакция бронхов (бронхоконстрикция) на действие низкой температуры воздуха определяется как холодовая гиперреактивность ДП. Она проявляется одышкой, удушьем, затруднением дыхания, стеснением в грудной клетке, кашлем и другими респираторными симптомами, возникающими при дыхании холодным воздухом. До 10% здоровых лиц и значительная часть пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеют генетическую предрасположенность к развитию холодовой гиперреактивности ДП, связанную с полиморфизмами гена *TRPM8* [26, 27].

Непосредственной причиной бронхоконстрикции служит либо вдыхание воздуха чрезмерно низкой температуры, либо нарушение кондиционирующей способности ДП, что приводит к включению цепи патологических реакций, обуславливающих, с одной стороны, снижение резистентности ДП к действию аэрополлютантов и вирусов, с другой – нарушение многообразных функций легких, в первую очередь

газообменной функции. Резкие колебания теплопотерь органами дыхания — даже небольшие, но продолжающиеся длительное время — могут вызвать расстройство терморегуляции, облегчают проникновение патогенной микрофлоры через защитный барьер верхних дыхательных путей (ВДП). Эти процессы играют существенную роль в возникновении острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии, обострений и прогрессировании БА и ХОБЛ.

Наряду с низкой температурой воздуха, значимым фактором, влияющим на функциональное состояние дыхательной системы, служит влажность воздуха. Изменения влажности в условиях континентального и субарктического климатов носят циклический характер, связанный с сезонами года. При низкой влажности воздуха, так же как и при гипервентиляции (произвольной или связанной с интенсивной физической нагрузкой), интенсифицируются процессы испарения и слизистые оболочки ДП высушиваются с усилением натяжения поверхностной жидкости, выстилающей бронхи, что приводит к изменению рецепторной активности гладкой мускулатуры. Противоположный процесс на поверхности слизистой ДП развивается при действии повышенной влажности воздуха, выполняющей функции гипоосмолярного стимула (затяжной дождь, туман и т. д.). Любое нарушение осмотического равновесия в стенке бронха способствует бронхоконстрикторному ответу в условиях холодной среды [28].

Чрезмерная чувствительность ДП к холодному воздуху — важная проблема всех северных регионов. По клиническим данным, 10–50% здоровых людей испытывают различные респираторные симптомы при контакте с атмосферным холодом [12, 21, 23]. Так, широкомасштабные исследования FINRISK, проведенные в Финляндии с участием 17 040 респондентов, показали, что до 35% мужчин и 46% женщин отмечают респираторные и сердечные симптомы при наступлении холодного времени года [29, 30]. В первую очередь, это касается людей, чья профессиональная деятельность связана с длительным воздействием низкой температуры, высокой влажности в условиях выполнения тяжелой физической нагрузки, у которых каждый из упомянутых триггеров или их совокупность могут служить пусковым толчком для запуска бронхоспастической реакции. Тяжелая физическая нагрузка увеличивает уровень вентиляции, что влечет за собой переход к комбинированному носо-ротовому дыханию, приводит к нарушению процессов тепло- и влагообмена в ДП, особенно в условиях низких температур, сопровождаясь появлением различных респираторных симптомов, в т. ч. астмоподобных [10, 22, 28]. Так, например, у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, пловцов, людей, длительно работающих зимой на улице, в холодных, сырых неотопляемых помещениях и т. д. часто верифицируют БА [31–34].

Еще более высокая распространенность респираторных симптомов, возникающих в ответ на низко-

температурный и влажностный триггеры, обнаружена среди пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания: 40–75% у больных хроническим бронхитом, ХОБЛ и до 87% — у больных БА [22, 35]. В холодное время года у > 8% больных, страдающих хроническими болезнями органов дыхания, имеется сочетание холодовой гиперреактивности ДП и холодовой аллергии вплоть до анафилактической реакции при долгом пребывании в условиях низких температур [22].

Низкая температура окружающего воздуха является триггером для распространения респираторных инфекций, в силу чего заболевают значимо больше лиц, усугубляется экономический ущерб и повышается нагрузка на здравоохранение [35, 36]. На зимние месяцы года приходится пик заболеваемости острым ринитом, фарингитом, ларингитом, бронхитом, пневмонией [37, 38]. Рядом исследователей показана тесная связь между воздействием низких температур и ростом числа пациентов с респираторными вирусными инфекциями, в т. ч. COVID-19, а также ростом смертности от гриппа и пневмоний [39, 40]. Исследования на моделях экспериментального риновируса и гриппозной инфекции *in vitro* позволяют предположить, что при болезнях органов дыхания нарушаются выработка интерферона (IFN) и действие других противовирусных врожденных иммунных реакций, что потенциально может повысить восприимчивость к вирусным инфекциям, включая COVID-19 [41].

Восприятие человеком холода отличается клиническим многообразием и сезонной флуктуацией [22, 42]. Многолетнее наблюдение за пациентами с хроническими болезнями органов дыхания, а также анализ опубликованных данных показали не только большую распространенность респираторных симптомов на воздействие холода, но и различия в клинических проявлениях, характере реагирования [22, 35]. Установлено, что имеются значимые гендерные, возрастные различия в восприятии холодного воздуха людьми. На ощущение и появление респираторных симптомов могут влиять наличие другого соматического заболевания, длительность пребывания в условиях низких температур, физическая активность, сами значения температуры, влажности, сезон года [25, 43–46].

T. Harju et al. предприняли попытку ранжировать пороговые значения отрицательных температур воздуха, при которых у здоровых респондентов начинают выявляться респираторные симптомы. Так, продукция слизи из ДП обычно появляется при температуре -7°C , а при -18°C или ниже возникают кашель, хрипы и одышка [35]. На восприятие и субъективную оценку человеком холода накладывается потенциальное влияние скорости и направления ветра, относительной влажности окружающего воздуха. Как показали исследования, при температуре воздуха -5°C и скорости ветра 5 м/с у тепло одетого человека кожа лица охлаждается до 10°C [47]. При темпера-

туре воздуха от -5 до -20 °С в сочетании с ветром и охлаждении лица объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) немедленно снижается на 3–10% как у здоровых лиц, так и у больных с БА и ХОБЛ [47–49].

Следует отметить, что чрезмерное использование кондиционеров дома, на работе, в автомобилях и прочих местах, где люди проводят большую часть времени, в результате резких перепадов температуры оказывает такое же негативное влияние на ДП, как и холод во внешней среде. В частности, если экспозиция происходит быстро и без постепенной адаптации к температуре ниже, чем внешняя, на ≥ 3 °С и влажности 40–60%, то у пациентов с БА или ХОБЛ высок риск обострения заболевания [31].

Нарушение кондиционирующей функции легких как фактор развития холодовой гиперреактивности дыхательных путей

Поддержание температурного гомеостаза легких, который обеспечивается адекватным кондиционированием вентилируемого воздуха, служит одним из важнейших условий нормального функционирования дыхательной системы человека. При вдыхании воздуха, не полностью насыщенного водяными парами и ниже температуры тела, происходит охлаждение ДП вследствие передачи тепла от стенки воздуха по градиенту температур, а также вследствие испарения воды с поверхности слизистой. При выдохе наблюдается обратный процесс, в ходе которого полностью кондиционированный воздух отдает тепло ранее охлажденной во время вдоха стенке ДП. Подсчитано, что при спокойном дыхании 80% общих респираторных тепло- и влагопотерь за дыхательный цикл происходит проксимальнее голосовой щели. Респираторные тепло- и влагопотери возрастают, и температура стенки ДП снижается пропорционально увеличению уровня вентиляции [50].

У здоровых лиц температурное картирование ДП на основе прямого измерения температуры воздуха показало, что при спокойном дыхании комнатным воздухом температура в носовой полости составляет в среднем 32,0 °С, а в субсегментарных бронхах — 35,5 °С (рис. 2). Протяженность респираторного тракта, на которой осуществляется процесс тепло-массообмена, варьируется в зависимости от физических характеристик вдыхаемого воздуха (объема, температуры и влажности), аэродинамики в ДП (скорости потока, степени турбулентности), уровня вентиляции и морфофункциональных особенностей стенки бронхов.

В условиях вентиляционной и термической нагрузки, вызванной длительным воздействием холодного воздуха, в процесс теплообмена вовлекаются кондиционирующие резервы, а также увеличиваются общие энергозатраты организма на теплообмен. У здоровых лиц в первые 30 с изокапнической гипервентиляции холодным воздухом температура выдыхаемого воздуха резко падает, что составляет ~ 65% (2,6 °С) общего ее снижения за время бронхопровокации [22]. Прослеживается прямая связь температурных значений вентилируемого воздуха с длительностью и интенсивностью нагрузки (рис. 2). Особое значение в данной ситуации приобретают скорость перфузии крови в бронхиальных микрососудах, толщина слизистой и подслизистой оболочек и покрывающего ее слоя жидкости. Хронический воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве при воздействии низкой температуры способствует еще большим нарушениям теплообмена между вдыхаемым воздухом и стенкой ДП (рис. 3А). У больных хроническим бронхитом во время гипервентиляции холодным воздухом прослеживается четкая тенденция к снижению температуры выдыхаемого воздуха по мере формирования обструкции ДП. У пациентов с БА во время гипервентиляции холодным воздухом респираторные теплопотери

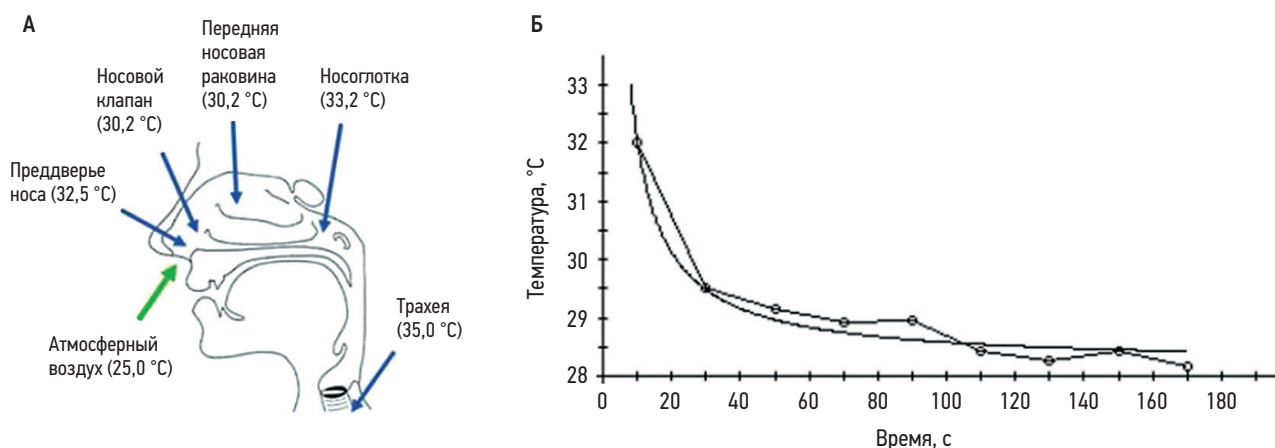


Рис. 2. Картирование температуры дыхательных путей: А – температура слизистой оболочки носа при вдыхании окружающего воздуха (25 °С), температура воздуха в трахее измерена при вдохе; Б – динамика температуры выдыхаемого воздуха у здоровых людей в течение изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (-20 °С), аппроксимированная гиперболой зависимость температуры выдыхаемого воздуха от длительности гипервентиляции (линия), кружками обозначены фактически зарегистрированные средние значения температуры (по Lindemann J. et al., 2002 [51]; Приходько А.Г. и др., 2011 [22])

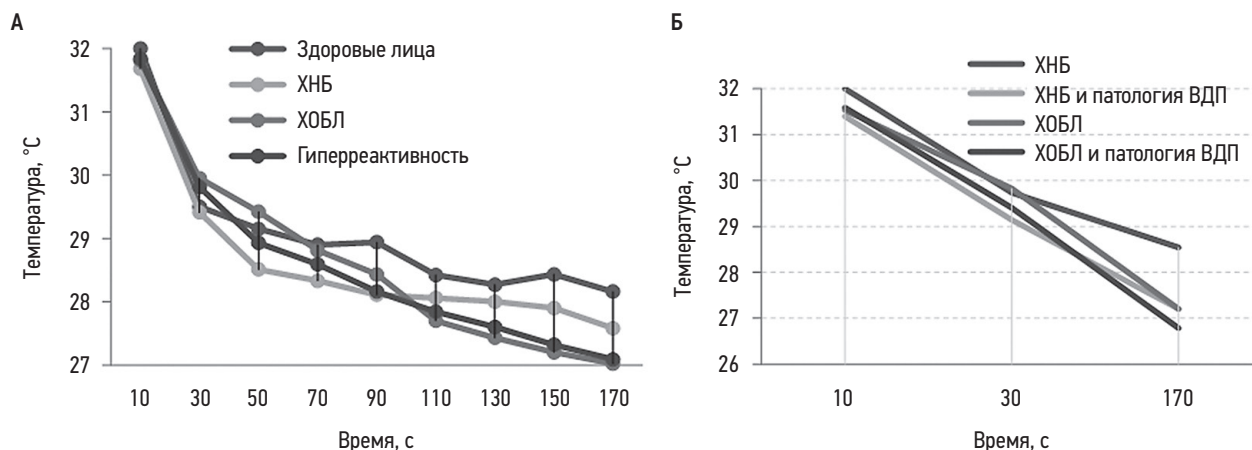


Рис. 3. Динамика температуры выдыхаемого воздуха на протяжении изокапнической гипервентиляции холодным воздухом
Примечание: ХНБ – хронический необструктивный бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВДП – верхние дыхательные пути.

увеличиваются, когда возрастает отношение продолжительности вдоха к выдоху.

Истощение резервных возможностей кондиционирования воздуха наблюдается и у лиц с верифицированными изменениями холодовой реактивности ДП. Если сравнить полученные у них кривые динамики температуры выдыхаемого воздуха в ходе изокапнической гипервентиляции с аналогичными кривыми больных с неизменной реактивностью (рис. 3А), то можно обнаружить более значимое снижение температуры с 3-й мин гипервентиляции. Следует отметить, что заболевания ВДП по мере нарастания степени бронхиальной обструкции существенно снижают эффективность кондиционирования воздуха при холодном воздействии (рис. 3Б).

Любые текущие патологические процессы в носовой полости и придаточных пазухах сопровождаются нарушениями кровоснабжения стенки ДП. Вследствие изменений эндоназального кровотока и сдвигов в соотношении сосудистых слоев поверхностного микроциркуляторного сплетения носовая полость частично утрачивает свою калориферную функцию, что снижает теплоотдачу и сопровождается недостаточным согреванием вдыхаемого воздуха. Среди нейрогенных механизмов сосудистых нарушений следует отметить активацию симпатической нервной системы, главным образом α_2 -адренорецепторов, способствующих стойкому сужению кровеносных сосудов, уменьшению притока крови и снижению теплообменной функции носа [22].

Снижение теплопроводности может происходить и вследствие бактериальной, вирусной сенсibilизации, а, следовательно, локальной дисфункции мукоцилиарного транспорта. Респираторный тракт постоянно подвержен потенциальному инфицированию вследствие больших объемов вентилируемого воздуха. Чаще всего респираторные инфекции затрагивают ВДП, представляя неудобство из-за насморка, заложенности носа, боли в горле, общего недомогания. Ограничение этой областью связано с «температурной чувствительностью» респираторных вирусов, большая

часть из которых легко реплицируются при низкой температуре в ВДП [52], их репликация подавляется при температуре $> 37^\circ\text{C}$. Например, это характерно для риновируса, хорошо реплицирующегося при температуре, равной таковой в слизистой оболочке носа (до 32°C), а также для коронавируса и аденовируса, реплицирующихся при температуре, близкой к таковой ВДП человека ($32\text{--}34^\circ\text{C}$), особенно у пациентов с болезнями органов дыхания с нарушением респираторного теплообмена [53]. R. E. Davis *et al.* наблюдали значимый прирост заболеваемости гриппом в условиях «умеренного» климата, связанного с наступлением холодной погоды и снижением влажности атмосферного воздуха [39]. Существует прямая зависимость между сезонным снижением температуры и влажности атмосферного воздуха и ежедневной смертностью от гриппа и пневмонии в холодное время года [39, 54]. Отмечена тесная корреляция усиления передачи вируса, времени выживания вирусных аэрозолей и числа заболевших с низкой температурой и влажностью атмосферного воздуха.

При вдыхании холодного воздуха слизистая оболочка эпителия носа охлаждается, что подавляет мукоцилиарный клиренс и может ограничивать фагоцитоз клеток врожденного иммунитета, находящихся в ВДП [53]. Как холодный, так и сухой воздух изменяют реологические свойства слизи. При низких температурах замедляются клеточные метаболические функции, что, в свою очередь, может снизить частоту биений ресничек, уменьшить секрецию слизи и ограничить фагоцитоз [53]. В экспериментах *in vitro* с культурой нормальных эпителиальных клеток бронхов человека показано, что в ответ на действие холода усиливается секреция муцина MUC5AC за счет активации холодового рецептора TRPM8 [19]. Таким образом, низкая температура и влажность атмосферного воздуха повышают стабильность существования вируса в окружающей среде, приводят к снижению теплообменной способности легких, нарушению мукоцилиарного клиренса, холодовой и осмотической гиперреактивности ДП.

Холодовая гиперреактивность дыхательных путей

Феномен бронхиальной гиперчувствительности к холодному воздействию весьма распространен. У части больных с респираторной патологией (БА, ХОБЛ и т. д.) холод является как триггером развития бронхоспазма, так и фактором обострения заболевания. Основным методом диагностики холодовой гиперреактивности ДП является проведение бронхопровокационной пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом. В основе лежит рефлекторное сокращение гладкой мускулатуры ДП под влиянием раздражения холодových рецепторов гортани. Для усиления охлаждающего эффекта дыхание во время проведения пробы осуществляется в форсированном режиме. Проба изокапнической гипервентиляции холодным воздухом проводится в течение 3 мин путем гипервентиляции охлажденной до -20°C воздушной смеси, содержащей 5% CO_2 для поддержания эукапнии с целью исключения бронхоконстрикторного эффекта гипоксии. Заданный уровень вентиляции соответствует 60% от должной максимальной вентиляции легких. Исследование проводится под спирометрическим контролем. Заподозрить холодовую гиперреактивность ДП следует, когда наряду с одним или несколькими симптомами, характерными для больных в повсед-

невной жизни, появляются жалобы на ухудшение состояния при наступлении холодного времени года с потерей контроля над заболеванием при адекватной регулярной медикаментозной терапии. Диагноз холодовой гиперреактивности ДП должен устанавливаться на основе клинической картины с последующей объективизацией результатов холодовой бронхопровокационной пробы на основе количественных критериев.

В то же время применение метода изокапнической гипервентиляции холодным воздухом вызывает затруднение при значительных степенях бронхиальной обструкции. Кроме того, трудоемкость и невысокая пропускная способность теста ставит вопрос о необходимости использования альтернативных вариантов выявления лиц, чувствительных к холоду, основанных на оценке субъективных ощущений, возникающих в холодный сезон года. В качестве такого метода во врачебной практике допустимо применение клинико-анамнестического теста (табл. 1), который включает ряд вопросов о специфических симптомах, относящихся к патологическому типу реагирования на воздействие холодного воздуха. Тест содержит ключи для постановки диагноза холодовой гиперреактивности ДП. Клинико-анамнестическое тестирование предназначено для предварительной диагностики клинических признаков холодовой

Таблица 1. Тест для выявления чувствительности к холоду

	Вопросы	
1	Зимой на улице при вдыхании холодного воздуха я испытываю удушье (не могу сделать вдох и выдох)	
	Да	Нет
2	Зимой на улице при вдыхании холодного воздуха появляются затрудненное дыхание, свистящие хрипы, не могу сделать полноценный (полный) вдох или выдох	
	Да	Нет
3	Зимой на улице при вдыхании холодного воздуха появляется одышка (учащенное дыхание) при быстрой ходьбе или физической работе	
	Да	Нет
4	Зимой на улице при вдыхании холодного воздуха появляется приступообразный кашель	
	Да	Нет
5	Зимой на улице при вдыхании холодного воздуха появляется скованность в груди, боль в груди	
	Да	Нет
6	Когда перехожу с холода в тепло, тяжело дышать, появляются свист при дыхании, кашель	
	Да	Нет
7	Когда меняется погода, дует сильный ветер, идет дождь или на улице туман, тяжело дышать, появляется свист при дыхании	
	Да	Нет
8	Когда умываюсь холодной водой, когда рядом работает кондиционер, появляется кашель, тяжело дышать	
	Да	Нет
9	Зимой при контакте с холодом сильно краснеют лицо и руки, появляются отеки, зуд, жжение, высыпания на коже	
	Да	Нет
<p>Ответы «да» на вопросы 1 и/или 2: повышенная чувствительность дыхательных путей к холоду. Ответы «да» на вопросы 3–9: вероятно повышенная чувствительность дыхательных путей к холоду. Для подтверждения необходимо проведение бронхопровокационной пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом</p>		

гиперреактивности ДП с целью отбора лиц для проведения холодовой бронхопровокационной пробы. Однако опыт показал, что методика анамнестического тестирования может иметь более широкое применение как альтернативный способ постановки клинического диагноза у пациентов, по разным причинам не имеющих возможности пройти инструментальное исследование. Такой анкетный опрос важен и при оценке динамики заболевания, контроля над ним и коррекции медикаментозной терапии.

Клиническая картина холодовой гиперреактивности ДП складывается из субъективного ощущения больными при контакте с низкими температурами окружающей среды эпизода удушья либо затрудненного дыхания, который они вынуждены купировать приемом ингаляционных бронхолитиков. Примерно 20% пациентов с БА считают, что эпизоды затруднения дыхания на холодном воздухе — это проявления заболевания. У части пациентов затрудненное дыхание наступает после выполнения физической нагрузки на холоде и/или длительного пребывания на открытом воздухе, дискомфорт при дыхании сохраняется при переходе в теплое помещение. Некоторые больные во время пребывания на холоде перестают дышать носом и переходят на дыхание ртом. В дополнение отмечается реакция в виде кашля различной интенсивности и тяжести за грудиной не только при вдыхании холодного воздуха, но и при контакте с холодной водой. В некоторых случаях реакция на холод носит общий характер. После пребывания на улице в холодное время года, при работающем кондиционере либо при длительном контакте с холодной водой больные, наряду с респираторными симптомами, иногда отмечают появление на поверхности кожи локаль-

ной отечности, красных пятен, высыпаний по типу крапивницы, ощущение распирания, жжение либо зуд кожного покрова — вплоть до анафилактической реакции. Следует отметить, что клинические симптомы во время экспериментального воздействия холодового стимула при пробе изокапнической гипервентиляции холодным воздухом практически идентичны тем, которые испытывают больные в естественных условиях (рис. 4).

Основным описываемым симптомом и в повседневной жизни, и в процессе бронхопровокационного тестирования было затруднение дыхания, которое в условиях эксперимента респонденты характеризовали в 24% случаев как легкое, в 39% — как умеренное, в 20% — как тяжелое, в 17% — как очень тяжелое (шкала Борга). В 5% случаев бронхоспастическая реакция на холодный триггер не имела симптомов, ее верифицировали только по изменению функциональных параметров при проведении острой бронхопровокационной пробы.

Количественный анализ тяжести симптомов в повседневной жизни, связанных с воздействием холодного воздуха (табл. 2), показал, что > 79% респондентов с гиперреактивностью ДП часто либо постоянно испытывают эпизоды затруднения дыхания при контакте с холодом. Другие три симптома (кашель, одышка, дистанционные хрипы) менее специфичны, тогда как заложенность носа и першение в горле имеют невысокую прогностическую ценность и характерны для лиц, не реагирующих на стимул. Наибольшими оказались чувствительность (88,2%) и специфичность (86,9%) симптома «удушье и/или затрудненное дыхание», что позволяет считать его одним из основных в диагностике синдрома холодовой гиперреактивности ДП [55].

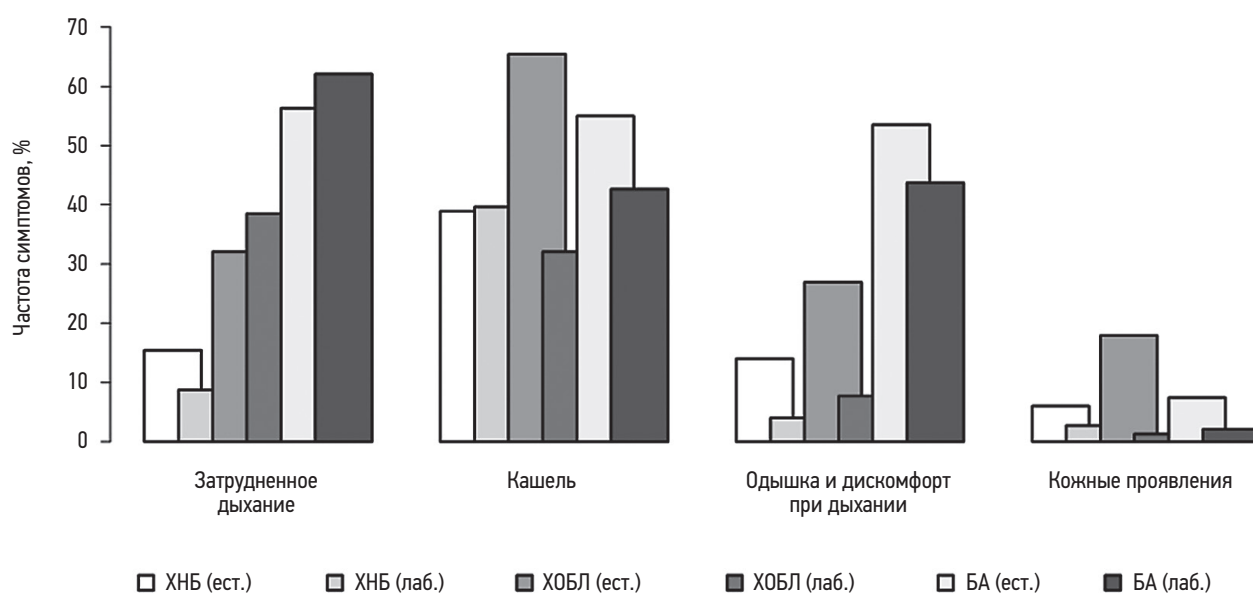


Рис. 4. Субъективная реакция больных на вдыхание холодного воздуха в естественных и лабораторных условиях при проведении острой бронхопровокационной пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом

Примечание: ест. — естественные условия; лаб. — лабораторные условия; ХНБ — хронический необструктивный бронхит; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма.

Таблица 2. Тяжесть клинических симптомов на воздействие холодного атмосферного воздуха

Симптомы	Никогда, %	Редко, %	Часто, %	Постоянно, %
Лица с гиперреактивностью дыхательных путей				
Удушье и/или затрудненное дыхание	11,8	8,8	54,4	25,0
Кашель	35,3	33,8	23,5	7,4
Одышка	13,2	29,4	39,7	17,7
Дистанционные хрипы	33,8	35,3	23,5	7,4
Заложенность носа, насморк	17,7	14,7	42,6	25,0
Лица без гиперреактивности дыхательных путей				
Удушье и/или затрудненное дыхание	86,9	3,3	9,8	0
Кашель	55,7	21,3	23	0
Одышка	83,6	8,2	6,6	1,6
Дистанционные хрипы	68,9	23	8,2	0
Заложенность носа, насморк	26,2	18	41	14,8

Индивидуальная реакция бронхов на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом у лиц с холодовой гиперреактивностью ДП весьма вариабельна: среднее падение (Δ) ОФВ₁ варьируется в пределах -16% ($-22,0$; $-12,0\%$) с максимальным снижением показателя до -70% (рис. 5). Степень падения ОФВ₁ после вдыхания холодного воздуха во время бронхопровокационной пробы в 71,5% случаев может соответствовать легкому бронхоспазму, в 16,4% – среднетяжелому, в 12,1% – тяжелому [28]. К особой когорте следует отнести больных с парадоксальным улучшением проходимости ДП, превышающим порог воспроизводимости, в ответ на холодовое воздействие. Данный феномен, вероятно, связан с рефлекторной вазоконстрикторной реакцией бронхиальных сосудов, которая способствует уменьшению кровенаполнения и отека стенки дыхательных путей вследствие воспаления, а, следовательно, увеличению площади их поперечного сечения и проходимости.

Применение короткодействующего β_2 -адреномиметика у больных с холодовой гиперреактивно-

стью ДП при купировании приступа бронхоспазма имеет разную эффективность. Медианные значения прироста ОФВ₁ на введение β_2 -агониста находятся в границах 21,1% (11,6; 33,3%) с индивидуальными колебаниями от $-48,6$ до 108,2%, что свидетельствует о специфичности формирующихся патофизиологических ответов при развитии холодового бронхоспазма. Около 68% больных с легким бронхоспазмом имеют высокую скорость восстановления бронхиальной проходимости в ответ на ингалируемый бронхолитик после острой холодовой провокации, что указывает на спазм гладкой мускулатуры как основную причину сужения ДП. Почти $1/3$ больных (27%) с холодовым бронхоспазмом слабо отвечают на введение β_2 -агониста после провокации. У 5% пациентов ингаляция неэффективна, продолжают нарастать респираторные симптомы с дальнейшим падением показателей бронхиальной проходимости. Таким больным требуется терапия глюкокортикостероидами (ГКС). Очевидно, что скорость восстановления проходимости ДП при купировании приступа бронхоспазма после контакта с триггером зависит

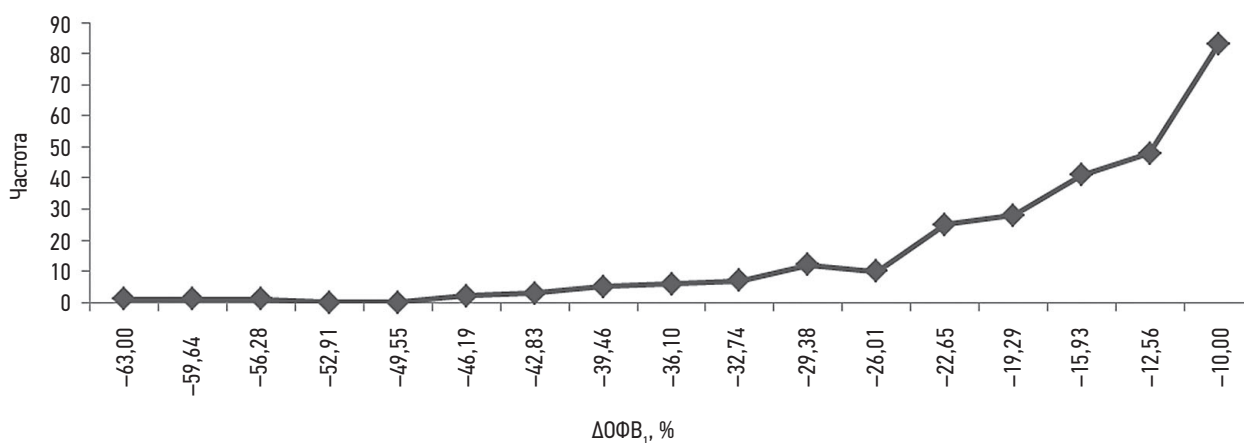


Рис. 5. Падение ОФВ₁ в ответ на пробу изокапнической гипервентиляции холодным воздухом
Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

не только от рецепторной активности, но и от наличия и степени выраженности воспалительного процесса в респираторном тракте.

Для лиц, чрезмерно остро реагирующих на холодovou стимул, в т. ч. больных БА, характерно высокое содержание нейтрофилов в мокроте [24, 56, 57]. Под воздействием холодого триггера нейтрофильный сегмент гранулоцитов генерирует в бронхах больных активные формы кислорода и другие медиаторы клеточного окисления. Последние представляют собой сигнальные молекулы, регулирующие активность ядерного фактора NF- κ B, который является одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток, и ассоциирован с усилением воспаления и экспрессии провоспалительных цитокинов [58]. Приоритетная роль в развитии нейтрофилии при хроническом воспалении бронхов принадлежит повышенной экспрессии цитокинов не-Th2-типа – IL-17 и провоспалительному IFN- γ [59], которые могут являться участниками иммунного ответа на воздействие физических и химических факторов окружающей среды. В мокроте больных БА с холодной гиперреактивностью ДП, получавших ГКС, в динамике происходит активация нейтрофильного звена гранулоцитов, возможно связанная с персистенцией инфекции в ДП, которую, в свою очередь, поддерживают сами нейтрофилы за счет снижения противовирусного иммунитета путем экспрессии генов провоспалительных цитокинов (рис. 6).

При действии холода на ДП из азурофильных гранул нейтрофилов в результате дегрануляции в межклеточное пространство секретируется миелопероксидаза (МПО). Усиленный синтез и внутригранулярное депонирование МПО пролонгируют окислительный стресс и провоцируют воспалительное повреждение эпителиальной паренхимы, сопровождая реакцию бронхов на холодое воздействие. Дифференциальным признаком трансформации в патологическую деструкцию физиологической дегрануляции как звена клеточной адаптации к холодо-

вому стрессу является вакуолизация и фрагментация цитоплазмы нейтрофилов [38].

Помимо того, что нейтрофилы оказывают окислительное повреждающее действие, они продуцируют протеазы. Совместное влияние обоих факторов вызывает прямое неспецифическое повреждение тканей легкого и в дальнейшем приводит к персистенции воспаления, уменьшению содержания эпителиоцитов нормального строения, эпителиальной деструкции с дальнейшим ремоделированием бронхов. С активацией нейтрофильного звена воспаления бронхов связана и более выраженная мукоцилиарная дисфункция у лиц, реагирующих на холодный воздух. Так, у больных с холодной гиперреактивностью ДП обнаружена связь между нарушениями в структурной организации бокалового эпителия, высоким числом нейтрофилов мокроты и выраженностью холодого бронхоспазма, что служит фактором риска эскалации мукоцилиарной недостаточности.

Происходящее вследствие холодого воздействия повреждение эпителиального слоя стимулирует ирритантные рецепторы блуждающего нерва и рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, находящиеся в подэпителиальном слое, что изменяет вегетативную регуляцию бронхиального тонуса. В свою очередь, это влечет за собой дисфункцию адренергического звена: повышение активности α - и снижение β -адренорецепторной чувствительности. У больных БА с холодной гиперреактивностью ДП снижается эффективность базисной терапии, что связано с недостаточностью (частичной блокадой) клеточной β_2 -адренорецепции в сочетании с угнетением активности гипофизарно-надпочечниковой системы. У этих больных регистрируется снижение концентрации стимулированного циклического аденозинмонофосфата в лимфоцитах периферической крови после острого холодого воздействия, а носительство генотипа Arg16Arg гена *ADRB2* ассоциировано с 3-кратным увеличением риска формирования холодого гиперреактивности ДП.

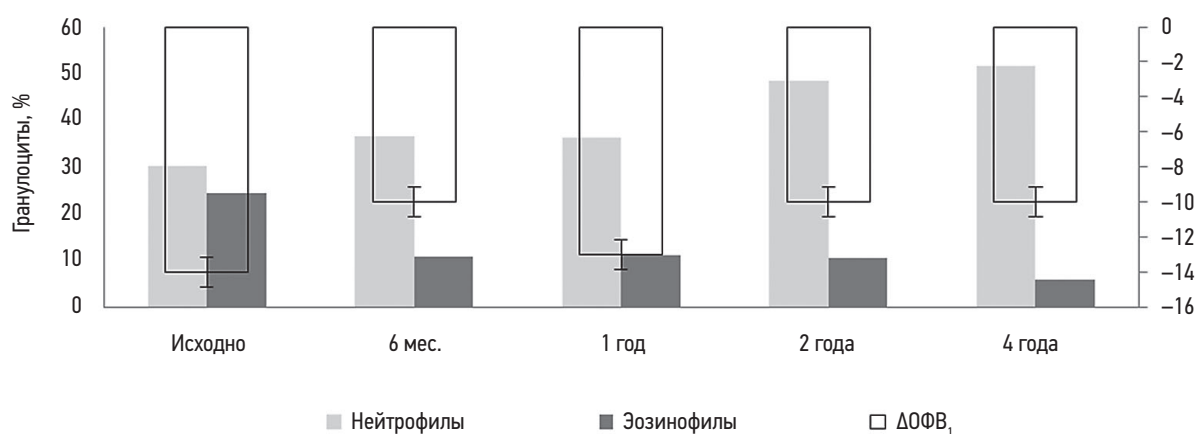


Рис. 6. Динамика содержания гранулоцитов в мокроте у лиц с холодной гиперреактивностью дыхательных путей

Существующие у больных с холодовой гиперреактивностью нарушения в регуляции афферентных нервов ДП приводят к хроническому нейрогенному воспалению [60]. Реализация холодового бронхоспазма опосредуется термосенсорными катионными каналами с транзиторным рецепторным потенциалом TRPM8 [61], сигнал от которых проводится по ветвям блуждающего нерва, из которых 75% составляют немиелинизированные ноцицептивные С-волокна легких. TRPM8 экспрессируются как нейрональными клетками, так и клетками ДП: бронхиальным эпителием, эндотелием, гладкомышечными клетками, немиелинизированными ноцицептивными С-волокнами легких [15]. Следует подчеркнуть, что TRPM8 обнаружены не только в нижних отделах респираторного тракта, но и в нейронах тройничного, блуждающего нервов, иннервирующих носовую полость [62], где они способны опосредовать секрецию многих воспалительных ИЛ и муцина MUC5AC [63–65]. Доказано, что подавление гена *TRPM8* ослабляет индуцированное холодом воспаление, уменьшает дисбаланс Th1/Th2 и оказывает положительное влияние на ремоделирование ДП [62, 66].

Морфометрические данные компьютерной томографии, зональной денситометрии свидетельствуют о неравномерности бронхоспастической реакции в ответ на термический стимул с появлением региональных структурно-функциональных дефектов вентиляции в нижних зонах легких, формированием воздушных ловушек, создающих картину мозаичности у лиц с холодовой гиперреактивностью ДП. Для таких больных характерны более значимые нарушения механики дыхания и газообмена, затрагивающие и периферический, и центральный отделы респираторного тракта.

Не следует забывать о том, что для континентального климата высоких широт, с длительным холодным периодом года с сентября по март, помимо низкой температуры воздуха характерны циклические сезонные колебания влажности, что оказывает дополнительную нагрузку на систему дыхания. По имеющимся наблюдениям, характер клинического течения хронических заболеваний легких, ассоциированных с холодовой гиперреактивностью ДП, в первую очередь при БА, часто зависит от чередования влажных и сухих сезонов года, что дает основание предполагать участие осмотических рецепторов ДП в модулировании холодовой реактивности, местного воспаления и клинических проявлений болезни.

Показано, что реактивность ДП в ответ на ингаляцию ацетилхолина хлорида у больных хроническим бронхитом имеет бифазный ритм в течение года, совпадающий с аналогичным ритмом скорости ветра и относительной влажности воздуха. Первый пик значений общего бронхиального сопротивления (ΔR_0) регистрируется в августе – сентябре, второй – в декабре и феврале [10]. У больных с холодовой гиперреактивностью ДП отчетливое сезонное усиление реакции на пробу изокапнической гипервентиляции холодным воздухом наблюдается в ноябре, феврале и апреле (рис. 7) и связано с закономерными стабильными изменениями физических факторов окружающей среды в окологодичном цикле. Реактивность бронхов снижается при комфортных для больных условиях, когда среднемесячные температуры окружающего воздуха достигают 14–21 °С, а относительная влажность – 57–70%. Рост влажности и температуры способствует усилению реакции на холодный воздух – уже вследствие изменения осмолярности в бронхах.

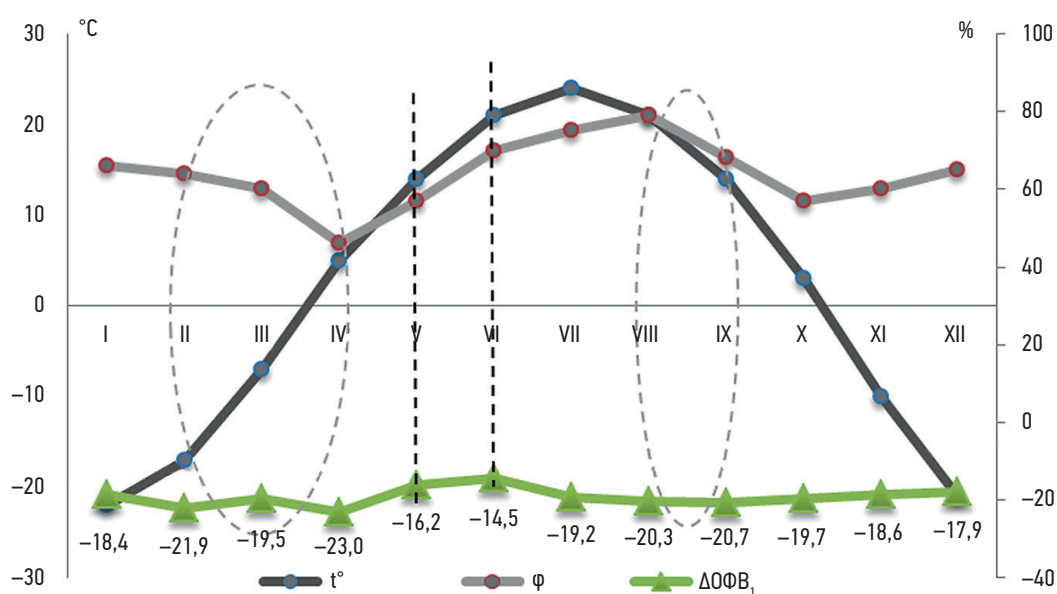


Рис. 7. Зависимость холодовой гиперреактивности дыхательных путей от среднемесячных изменений температуры и влажности воздуха. Примечание: t° – температура; φ – относительная влажность атмосферного воздуха; ΔOFB_1 – объем форсированного выдоха за 1-ю с; римскими цифрами обозначены месяцы года с января (I) по декабрь (XII).

Осмотический стресс служит дополнительной нагрузкой для больных с холодовой гиперреактивностью ДП, продолжая уже начавшуюся окислительную модификацию биомолекул и усиливая воспалительную реакцию клеток. При низкой влажности воздуха увеличиваются респираторные влагопотери, дегидратация поверхностного слоя ДП приводит к повышению его осмолярности с изменениями в электрохимическом градиенте концентрации ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} . Выход воды из клетки по осмотическому градиенту сопровождается внутриклеточным стрессом, стимулирующим воспалительные каскады с повышенным образованием и выбросом во внеклеточную среду медиаторов воспаления, многие из которых оказывают констрикторное действие на гладкую мускулатуру бронхов.

Роль основных регуляторов осморцепции выполняют осмочувствительные катионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом TRPV1, TRPV2, TRPV4, причем TRPV1 отвечает за восприятие повышенного осмотического давления, TRPV2 и TRPV4 – пониженной осмолярности. Взаимовлияние сигнальных каскадов, возникающих при стимуляции термо- и осморцепторов под действием атмосферных триггеров, может определять интенсивность бронхоконстрикторной реакции в контрастные сезоны года. Высокую чувствительность бронхов к осмотическому стимулу имеют $> 1/3$ больных с холодовой гиперреактивностью бронхов.

Адаптационные возможности организма в конце лета и начале осени находятся на низком уровне, что усиливает чувствительность больных к метеорологическим воздействиям. Так, например, при БА с холодовой гиперреактивностью ДП наиболее низкие значения контроля над заболеванием, согласно вопроснику *Asthma Control Test*, были получены именно с июля по август, а затем – в ноябре, когда температура окружающего воздуха принимала устойчивые отрицательные значения, и в феврале. Следует отметить, что наличие холодовой гиперреактивности ДП у пациентов с БА выводит температуру окружающего воздуха на передний план в низкой оценке своего качества жизни в зимний период года. У таких больных формируется особый психосоматический статус с высокой тревожностью и депрессивными расстройствами, что негативно отражается как на физической, так и психосоциальной стороне здоровья, приводя к более значимой, чем в другие сезоны, потере общественных связей.

К настоящему времени достигнуты большие успехи в расшифровке молекулярных механизмов повреждающего действия холода на дыхательную систему. Обнаружение генетических детерминант повышенной чувствительности ДП к холодному и осмотическому стимулам в виде полиморфных вариантов генов *TRPM8*, *TRPV2*, *TRPV4*, *ADRB2*, наличие характерного симптомокомплекса, возникающего при действии холода, а также отчетливый сезонный характер обострений и потери контроля

над заболеванием позволяют выделить отдельные фенотипы БА и ХОБЛ с холодовой гиперреактивностью ДП. Больным с данным фенотипом необходима сезонная коррекция базисной терапии в зимний период (увеличение дозы ингаляционных ГКС с применением средств доставки, обеспечивающих поступление экстрамелкодисперсных фракций в малые ДП) и ограничение контакта с холодным воздухом.

Выявленные полиморфные варианты генов катионных каналов с определением их экспрессии могут служить маркерами предрасположенности к холодовой гиперреактивности ДП. TRP-каналы следует рассматривать в качестве возможной мишени для фармакологической модуляции при различных состояниях, в т. ч. для предотвращения и коррекции повреждающего действия холода на органы дыхания. В мировой специальной литературе высоко оценивается эффект антагонистов [67–69] и модуляторов TRPM8 [70]. Целенаправленное внедрение инновационных подходов к предупреждению и коррекции холодовой гиперреактивности ДП позволит снизить частоту обострений и число случаев неконтролируемого течения БА и ХОБЛ, что положительно скажется на объеме затрат на лечение и трудоспособности больных, а также найдет применение в спорте высоких достижений для предотвращения бронхоконстрикции при максимальных физических нагрузках.

Литература

1. IPCC, 2022: Summary for Policymakers [Н.-О. Pörtner, D.C. Roberts, E.S. Poloczanska et al. (eds.)]. In: *Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Н.-О. Pörtner, D.C. Roberts, M. Tignor et al. (eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, UK and New York, USA, pp.3–33, doi: 10.1017/9781009325844.001.
2. Климатология и метеорология: учебное пособие по курсу «Науки о Земле» для студентов, обучающихся по специальности 28020265 «Инженерная защита окружающей среды» / сост. В.А. Михеев. Ульяновск: УлГТУ, 2009. 114 с.
3. Encyclopædia Britannica Online. Last Updated: Dec 30, 2022; <https://www.britannica.com/science/climate-meteorology/Temperature>.
4. Beck H.E., Zimmermann N.E., McVicar T.R. et al. Present and future Köppen-Geiger climate classification maps at 1-km resolution. *Sci. Data*. 2018; 5: 180214. doi: 10.1038/sdata.2018.214. .
5. Население регионов России 2022: численность, крупные регионы России и федеральные округа список, таблица. https://www.statdata.ru/largest_regions_russia.
6. Хромов С.П., Петросянц М.А. Метеорология и климатология: учебник. М.: Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 2012. 584 с.

7. Rubel F., Brugger K., Haslinger K., Auer I. The climate of the European Alps: Shift of very high resolution Köppen-Geiger climate zones 1800–2100. *Метеорол. Zeitschrift*. 2017; 26(2): 115–125. doi: 10.1127/metz/2016/0816.
8. Zheembaev Zh.Zh., Aldashev A., Merenkova L.P. Problem of mountainous countries. National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic (by the examples of Kyrgyzstan). Threats and challenges of modern times. Bishkek: Ilim, 2005.
9. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985. 416 с.
10. Миррахимов М.М., Колосов В.П., Сооронбаев Т.М., Перельман Ю.М. Респираторная система в экстремальных природных условиях. М. Бишкек: Турар, 2011. 140 с. .
11. Гришин О.В., Устюжанинова Н.В. Дыхание на Севере. Новосибирск: Art-Avenue, 2006. 255 с.
12. Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Респираторный теплообмен и холодовая реактивность дыхательных путей у здоровых людей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 1999; 5: 11–18.
13. Lucenko M. Morphofunctional characteristics of the respiratory system in residents of northeastern Russia. New York: International Medical Research and Development Corporation, 2017.
14. McKemy D.D. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Mol. Pain*. 2005; 1: 16. doi: 10.1186/1744-8069-1-16.
15. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. et al. Thermosensory transient receptor potential ion channels and asthma. *Biomedicines*. 2021; 9(7): 816. doi: 10.3390/biomedicines9070816 .
16. Yin Y., Lee S.-Y. Current view of ligand and lipid recognition by the menthol receptor TRPM8. *Trends Biochem. Sci*. 2020; 45(9): 806–819. doi: 10.1016/j.tibs.2020.05.008.
17. Sabnis A.S., Shadid M., Yost G.S., Reilly C.A. Human lung epithelial cells express a functional cold-sensing TRPM8 variant. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2008; 39(4): 466–474. doi: 10.1165/rcmb.2007-0440OC.
18. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А. и др. Взаимосвязь экспрессии гена катионных каналов TRPM8 с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019; 72: 33–38. doi: 10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437.
19. Li M., Li Q., Yang G. et al. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011; 128(3): 626–634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032.
20. Kim J.H., Jang Y.S., Kim H.I., Park J.Y., Park S.H., Hwang Y.I., Jang S.H., Jung K.S., Park H.S., Park C.S. Activation of transient receptor potential melastatin family member 8 (TRPM8) receptors induces pro-inflammatory cytokine expressions in bronchial epithelial cells. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2020; 12(4): 684–700. doi: 10.4168/aair.2020.12.4.684.
21. Stjernbrandt A., Hedman L., Liljelind I., Wahlström J. Occupational cold exposure in relation to incident airway symptoms in northern Sweden: a prospective population-based study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2022; 95(9): 1871–1879. doi: 10.1007/s00420-022-01884-2.
22. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. .
23. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br. J. Sports Med*. 2012; 46(6): 397–401. doi: 10.1136/bjsports-2011-090822 .
24. Rasmussen S.M., Hansen E.S.H., Backer V. Asthma in elite athletes – do they have Type 2 or non-Type 2 disease? A new insight on the endotypes among elite athletes. *Front. Allergy*. 2022; 3: 973004. doi: 10.3389/falgy.2022.973004.
25. Gavrielatos A., Ratkevica I., Stenfors N., Hansstock H.G. Influence of exercise duration on respiratory function and systemic immunity among healthy, endurance-trained participants exercising in sub-zero conditions. *Respir. Res*. 2022; 23(1): 121. doi: 10.1186/s12931-022-02029-2.
26. Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M. et al. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology*. 2015; 20(8): 1192–1197. doi: 10.1111/resp.12605.
27. Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A. et al. Effect of TRPM8 and TRPA1 polymorphisms on COPD predisposition and lung function in COPD patients. *J. Pers. Med*. 2021; 11(2): 108. doi: 10.3390/jpm11020108.
28. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. .
29. Näyhä S., Hassi J., Jousilahti P. et al. Cold-related symptoms among the healthy and sick of the general population: national FINRISK. *Publ. Health*. 2002; 125(6): 380–388. doi: 10.1016/j.puhe.2011.02.014.
30. Ikäheimo T.M., Jokelainen J., Näyhä S. et al. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality. *Environ. Res*. 2020; 191: 110108. doi: 10.1016/j.envres.2020.110108.
31. D’Amato M., Molino A., Calabrese G. et al. The impact of cold on the respiratory tract and its consequences to respiratory health. *Clin. Transl. Allergy*. 2018; 8: 20. doi: 10.1186/s13601-018-0208-9 .
32. Dreßler M., Friedrich T., Lasowski N. et al. Predictors and reproducibility of exercise-induced bronchoconstriction in cold air. *BMC Pulm. Med*. 2019; 19: 94. doi: 10.1186/s12890-019-0845-3.
33. Kennedy M.D., Faulhaber M. Respiratory function and symptoms post cold air exercise in female high and low ventilation sport athletes. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2018; 10(1): 43–51. doi: 10.4168/aair.2018.10.1.43.

34. Hanstock H.G., Ainegren M., Stenfors N. Exercise in sub-zero temperatures and airway health: Implications for athletes with special focus on heat-and-moisture-exchanging breathing devices. *Front. Sports Act. Living.* 2020; 2: 34. doi: 10.3389/fspor.2020.00034.
35. Harju T., Mäkinen T., Näyhä S. et al. Cold-related respiratory symptoms in the general population. *Clin. Respir. J.* 2010; 4(3): 176-185. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00172.x.
36. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А. и др. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в разных климатогеографических регионах России. *Пульмонология.* 2014; (3): 55-61. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61.
37. Kotaniemi J.T., Latvala J., Lundback B. et al. Does living in a cold climate or recreational skiing increase the risk for obstructive respiratory diseases or symptoms? *Int. J. Circumpolar Health.* 2003; 62: 142-157. doi: 10.3402/ijch.v62i2.17548.
38. Cheng Q., Wang X., Wei Q. et al. The short-term effects of cold spells on pediatric outpatient admission for allergic rhinitis in Hefei, China. *Sci. Total Environ.* 2019; 664(10): 374-380. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.01.237.
39. Davis R.E., Rossier C.E., Enfield K.B. The impact of weather on influenza and pneumonia mortality in New York City, 1975-2002: a retrospective study. *PLoS One.* 2012; 7(3): e34091. doi: 10.1371/journal.pone.0034091.
40. Valero C., Barba R., Marcos D.P. et al. Influence of weather factors on the incidence of COVID-19 in Spain. *Med Clin (Engl Ed).* 2022; 159(6): 255-261. doi: 10.1016/j.medcle.2021.10.018.
41. Audi A., AlIbrahim M., Kaddoura M. et al. Seasonality of respiratory viral infections: Will COVID-19 follow suit? *Front. Public Health.* 2020; 8: 567184. doi: 10.3389/fpubh.2020.567184.
42. Sjöström R., Söderström L., Klockmo C. et al. Qualitative identification and characterisation of self-reported symptoms arising in humans during experimental exposure to cold air. *Int. J. Circumpolar Health.* 2019; 78(1): 1583528. doi: 10.1080/22423982.2019.
43. Mäkinen T.M., Raatikka V.P., Rytönen M. et al. Factors affecting outdoor exposure in winter: population-based study. *Int. J. Biometeorol.* 2006; 51: 27-36. doi: 10.1007/s00484-006-0040-0.
44. Raatikka V.P., Rytönen M., Näyhä S., Hassi J. Prevalence of cold-related complaints, symptoms and injuries in the general population: the FINRISK 2002 cold substudy. *Int. J. Biometeorol.* 2007; 51: 441-448. doi: 10.1007/s00484-006-0076-1.
45. Kim T., Jang Y.H. Subjective cold hyperresponsiveness grade reflects age- and duration-related increase of nonspecific nasal hyperreactivity. *Auris Nasus Larynx.* 2013; 40(2): 184-188. doi: 10.1016/j.anl.2012.07.015.
46. Kennedy M.D., Lenz E., Niedermeier M., Faulhaber M. Are respiratory responses to cold air exercise different in females compared to males? Implications for exercise in cold air environments. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(18): 6662. doi: 10.3390/ijerph17186662.
47. Gavhed D., Mäkinen T., Holmer I., Rintamäki H. Face temperature and cardiorespiratory responses to wind in thermoneutral and cool subjects exposed to -10 degrees C. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000; 83: 449-456. doi: 10.1007/s004210000262.
48. Koskela H., Tukiainen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 2088-2093. doi: 10.1183/09031936.95.08122088.
49. Koskela H.O., Koskela A.K., Tukiainen H.O. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest.* 1996; 110: 632-636. doi: 10.1378/chest.110.3.632.
50. McFadden E., Pichurko B., Bowman H. et al. Thermal mapping of the airways in humans. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58(2): 564-570. doi: 10.1152/jap-physl.1985.58.2.564.
51. Lindemann J., Leiacker R., Rettinger G., Keck T. Nasal mucosal temperature during respiration. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2002; 27(3): 135-139. doi: 10.1046/j.1365-2273.2002.00544.x.
52. Keep S., Stevenson-Leggett P., Steyn A. et al. Temperature sensitivity: A potential method for the generation of vaccines against the avian coronavirus infectious bronchitis virus. *Viruses.* 2020; 12(7): 754. doi: 10.3390/v12070754.
53. Eccles R. Why is temperature sensitivity important for the success of common respiratory viruses? *Rev. Med. Virol.* 2021; 31(1): 1-8. doi: 10.1002/rmv.2153.
54. Mäkinen T.M., Juvonen R., Jokelainen J. et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2009; 103(3): 456-462. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.011.
55. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Колосов В.П. и др. Технология определения клинико-анамнестических маркеров холодовой и осмотической гиперреактивности дыхательных путей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020; (78): 66-75. doi: 10.36604.1998-5029-2020-78-66-75.
56. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Профиль воспаления бронхов и особенности течения легкой бронхиальной астмы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018; 70: 8-14 doi: 10.12737/article_5c1261aedeeb84.53569846.
57. Ahn J.Y., Choi B.S. Application of a cold dry air provocation test in pediatric patients with asthma. *Children (Basel).* 2022; 9(6): 920. doi: 10.3390/children9060920.
58. Mindt B.C., Krisna S.S., Duerr C.U. et al. The NF- κ B transcription factor c-Rel modulates group 2 innate lymphoid cell effector functions and drives allergic airway inflammation. *Front. Immunol.* 2021; 12: 664218. doi: 10.3389/fimmu.2021.664218.
59. Gibson P.G., Foster P.S. Neutrophilic asthma: welcome back! *Eur. Respir. J.* 2019; 54(5): 1901846. doi: 10.1183/13993003.01846-2019.

60. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The role of regulatory neuropeptides and neurotrophic factors in asthma pathophysiology. *Russ. Open Med. J.* 2019; 8(4): e0402. doi: 10.15275/rusomj.2019.0402.

61. De Logu F., Patacchini R., Fontana G., Gepetti P. TRP functions in the broncho-pulmonary system. *Semin. Immunopathol.* 2016; 38: 321-329. doi: 10.1007/s00281-016-0557-1.

62. Plevkova J., Kollarik M., Poljacek I. et al. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J. Appl. Physiol.* 2013; 115(2): 268-274. doi: 10.1152/jappphysiol.01144.2012.

63. Liu H., Liu Q., Hua L., Pan J. Inhibition of transient receptor potential melastatin 8 alleviates airway inflammation and remodeling in a murine model of asthma with cold air stimulus. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2018; 50(5): 499-506. doi: 10.1093/abbs/gmy033.

64. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Килимиченко К.Ф. и др. Особенности экспрессии рецептора TRPM8 в респираторном тракте больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; (69): 19-24. doi: 10.12737/article_5b96073c5711b1.83866044.

65. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А. и др. Взаимосвязь экспрессии гена катионных каналов TRPM8 с холодной гиперреактивностью дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019; (72): 33-38. doi: 10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437.

66. Millqvist E. TRP channels and temperature in airway disease-clinical significance. *Temperature (Austin)*. 2015; 2(2): 172-177. doi: 10.1080/23328940.2015.

67. Li Q., Zhou X.D., Kolosov V.P., Perelman J.M. Salidroside reduces cold-induced mucin production by inhibiting TRPM8 activation. *Int. J. Mol. Med.* 2013; 32(3): 637-646. doi: 10.3892/ijmm.2013.1434.

68. Marsicano V., Arcadi A., Bianchini G. et al. Design, synthesis and biological evaluation of new thiazole scaffolds as potential TRPM8 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021; 52: 128392. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128392.

69. Plaza-Cayón A., González-Muñiz R., Martín-Martínez M. Mutations of TRPM8 channels: Unraveling the molecular basis of activation by cold and ligands. *Med. Res. Rev.* 2022; 42(6): 2168-2203. doi: 10.1002/med.21920.

70. Izquierdo C., Martín-Martínez M., Gómez-Monterrey I., González-Muñiz R. TRPM8 channels: advances in structural studies and pharmacological modulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 8502. doi: 10.3390/ijms22168502.

Информация об авторах

Перельман Юлий Михайлович — д. м. н., профессор, член-корр. РАН; руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (416) 277-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Приходько Анна Григорьевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anya@ya.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>)

Колосов Виктор Павлович — д. м. н., профессор, академик РАН; главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: kolosov.53@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8854-4752>)