



© А. В. Баркова, В. И. Трофимов, 2025
УДК [616.248 : 612.67-002] : 612.018
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-89-97>

А. В. Баркова, В. И. Трофимов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ВОСПАЛЕНИЕ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Поступила в редакцию 02.11.2024 г.; принята к печати 25.02.2025 г.

Резюме

Введение. По крайней мере 348 млн пациентов во всем мире страдают бронхиальной астмой (БА). Установлено, что у женщин свой вклад в течение и развитие БА вносит гормональный статус, а именно женские половые гормоны, такие как эстрадиол и прогестерон, пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

Цель — оценить гормональный статус и показатели воспаления у женщин в менопаузе, страдающих БА.

Методы и материалы. В нашем исследовании приняла участие 71 пациентка, страдающая БА легкой и средней степени тяжести, вне обострения заболевания, в менопаузе. Контрольную группу составили 16 здоровых женщин в менопаузе. Всем обследуемым выполнялось определение уровня эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, кортизола, иммуноглобулина E, IL-1 α , IL-4 и IL-8, оксида азота (FENO), цитологическое исследование спонтанной мокроты, а также спирометрия с бронхолитиком.

Результаты. В группе больных с БА уровень эстрадиола практически в 2 раза был ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), тогда как уровень прогестерона был напротив ниже в группе контроля по сравнению с больными БА ($p < 0,05$). Уровень пролактина был практически в 2 раза ниже в изучаемой группе пациенток с БА по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Выявлен более высокий уровень ФСГ в группе больных БА по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), уровни ЛГ практически не отличались в изучаемой группе и группе контроля, уровень ЛГ/ФСГ был значимо ниже в изучаемой группе больных, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Заключение. У всех пациенток по сравнению с контрольной группой уровень эстрадиола был достоверно ниже ($p < 0,05$), хотя и не выходил за рамки установленных лабораторных норм, прогестерон, напротив, был выше нормальных значений, а также значительно превышал показания контрольной группы ($p < 0,05$). Вероятно, такая гиперпрогестеронемия, не характерная для данного периода жизни женщины, наряду с относительной гиперпролактинемией может обуславливать более легкое течение БА у наших пациенток и благоприятно сказываться на прогнозе заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, менопауза, эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, кортизол

Для цитирования: Баркова А. В., Трофимов В. И. Гормональный статус и воспаление у женщин в менопаузе, больных бронхиальной астмой. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(1):89–97. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-89-97>.

* **Автор для связи:** Александра Викторовна Баркова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: avmiroshkina@yandex.ru.

Alexandra V. Barkova*, Vasily I. Trofimov

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

HORMONAL STATUS AND INFLAMMATION IN MENOPAUSAL WOMEN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Received 02.11.2024; accepted 25.02.2025

Summary

Introduction. At least 348 million patients worldwide suffer from bronchial asthma (BA). It has been established that in women, hormonal status, namely female sex hormones such as estradiol and progesterone, prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), contributes to the course and development of BA.

The objective was to evaluate hormonal status and inflammation indices in menopausal women suffering from BA.

Methods and materials. Our study involved 71 patients suffering from mild to moderate BA, outside of exacerbation of the disease, in menopause. The control group consisted of 16 healthy menopausal women. All subjects underwent determination of the level of estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, cortisol, immunoglobulin E, IL-1 α , IL-4 and IL-8, nitric oxide (FENO), cytological examination of spontaneous sputum, as well as spirometry with a bronchodilator.

Results. In the group of patients with BA, the level of estradiol was almost 2 times lower compared to the control group ($p < 0.05$), while the level of progesterone was, on the contrary, lower in the control group compared to patients with BA ($p < 0.05$). The level of prolactin was almost 2 times lower in the studied group of patients with BA compared to the control group ($p < 0.05$). A higher level of FSH was found in the group of patients with BA compared to the control group ($p < 0.05$), LH levels were practically the same in the study group and the control group, the LH/FSH level was significantly lower in the study group of patients than in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. In all patients, compared to the control group, the estradiol level was significantly lower ($p < 0.05$), although it did not go beyond the established laboratory norms, progesterone, on the contrary, was higher than normal values, and also significantly exceeded the readings of the control group ($p < 0.05$). Probably, such hyperprogesteronemia, not typical for this period of a woman's life, along with relative hyperprolactinemia, can cause a milder course of BA in our patients and have a favorable effect on the prognosis of the disease.

Keywords: bronchial asthma, menopause, estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, cortisol

For citation: Barkova A. V., Trofimov V. I. Hormonal status and inflammation in menopausal women with bronchial asthma. The Scientific Notes of Pavlov University. 2025;32(1):89–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-1-89-97>.

* **Corresponding author:** Alexandra V. Barkova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: avmiroshkina@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одной из важнейших проблем пульмонологии и внутренней медицины в связи с распространенностью и значительным влиянием на качество жизни. Давно установлено, что заболеваемость по отдельным нозологиям у мужчин и у женщин различна, так, женщины чаще и тяжелее страдают БА [1].

Поэтому уровень половых гормонов, определяющий ключевые этапы жизни женщины (пубертатный период, беременность, климакс и старение), предполагает их важную роль в патологических изменениях структуры и функции легких [2].

С наступлением менопаузы (МП) в организме женщины происходят физиологические перемены, обусловленные угасанием функции яичников. Распространенность БА среди больных в возрасте 60 лет и старше составляет от 1,8 до 14,5 % [3]. Поздняя БА обычно имеет сразу тяжелое или средней тяжести течение, больные женщины имеют значительные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД), которые быстро прогрессируют вскоре после начала заболевания.

Ведущим фактором риска развития БА у взрослых считают ожирение. Начало астмы у женщин после наступления менопаузы нередко связано с сопутствующим увеличением массы тела [4], что указывает на эндокринный механизм, такой как увеличенный эндогенный синтез эстрогенов вторичным источником, а именно жировой тканью [4].

Клинические симптомы при менопаузальной БА встречаются у 18 % женщин с отсутствием атопии. Имеют место характерные повторные синуситы, высыпания/ангиоотеки, идиосинкразия к аспирину и/или непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Также авторы отмечают у таких женщин частое исполь-

зование системных глюкокортикостероидов (ГКС) для контроля БА, выраженные обострения и более частые госпитализации [5].

Цель работы — оценить гормональный статус и показатели воспаления у женщин в менопаузе, страдающих БА.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Обследована 71 женщина с диагностированным диагнозом БА легкой и средней степени тяжести из Северо-Западного региона России в возрасте от 45 лет до 88 лет (61,00 [56,00; 68,00]), в менопаузе, европеоиды, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Контрольную группу составили 16 здоровых женщин в менопаузе.

Всем женщинам проводили общеклиническое обследование, определение гормонального уровня (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, кортизол), определение уровня иммуноглобулина Е (IgE), ряда цитокинов, включая провоспалительные интерлейкин (ИЛ) 1 α и ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-4 (ООО «Цитокин», Россия) методом иммуноферментного анализа, цитологическое исследование спонтанной мокроты, контроль оксида азота (FENO) в ppb прибором по-breaph (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания), а также ФВД (спирограммы) с бронхолитиком вентолином (сальбутамол).

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 22.0 (IBM). Уровень значимости p принимали равным 0,05. Значения p в пределах 0,051 – 0,099 расценивались как статистическая значимость на уровне тенденции. Все количественные (метрические) данные были проверены на нормальность распределения

с использованием критерия Шапиро — Уилка, учитывая размеры групп; а также на однородность дисперсии с использованием критерия Левина. Использовался дисперсионный анализ. Для сравнения групп по показателям, не соответствующим критериям нормального распределения и однородности дисперсии, использовали непараметрические критерии: критерий Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Курение было распространено у 11 % больных, стаж курения составил — 6,00 (4,00; 10,00) пачка/лет. Встречаемость профессиональных вредностей, таких как работа швеи, парикмахера, повара, составила 25 %.

При характеристике гинекологического анамнеза возраст наступления менархе составил 13,59 года, практически все (97 %) пациентки имели беременность в анамнезе. Средний возраст наступления менопаузы составил 48,47 (4,465) года. Из гинекологических заболеваний следует отметить: миома матки 27 %, эндометриоз 1 %, поликистоз и кисты яичников 1 %.

У всех пациенток было выполнено аллергологическое тестирование, по результатам которого у 83 % женщин выявлена та или иная сенсibilизация к 4 основным группам аллергенов.

При анализе параметров БА установлено, что возраст дебюта БА составил 41,45 (14,002) год. Длительность заболевания составила 20,63 (15,03) года.

Формой дебюта БА был кашлевой вариант у $1\frac{1}{3}$ обследуемых больных, приступный вариант дебюта БА отмечен у 75 % женщин. В качестве фона первого приступа БА нами были рассмотрены: контакт с аллергеном, инфекция (чаще всего острые респираторные заболевания), стресс и состояние беременности. У 51 % пациенток фоном первого приступа послужило инфекционное заболевание верхних дыхательных путей (в 98 % — острые респираторные заболевания), контакт с аллергеном был у 23 %, в стрессовой ситуации находились 24 % больных, и такой фон первого приступа, как беременность, имел место у 3 % женщин.

У 14 % женщин были ремиссии в анамнезе заболевания. Возраст начала ремиссии был в молодом возрасте и составил 20,00 (14,75; 27,25) года, длительность ремиссии составила 16,50 (11,50; 25,75) года.

Отягощенную наследственность по БА имели 58 % больных.

При оценке очагов хронической инфекции, они выявлены у 79 % женщин. Синуситами страдали 44 %, хронический тонзиллофарингит был выявлен у 63 % женщин, хроническим циститом страдали всего 4 % пациенток, хронический пиелонефрит был диагностирован у 18 % пациенток.

Низкие дозы ИГКС в качестве базисной терапии БА были назначены 14 (20 %) больным, средние дозы ИГКС получали подавляющее большинство пациенток 56 (80 %).

При анализе дебюта БА оказалось, что у 41 женщины начало заболевания возникло до наступления менопаузы, у 10 пациенток дебют БА совпал с годом наступления менопаузы или возник в течение года после наступления менопаузы, у 20 больных дебют БА наступил после 2 лет от начала менопаузы. При этом при изучении гормонального статуса данных пациенток отличий между этими 3 группами получено не было.

Пациентки изучаемой группы были сопоставимы с группой контроля по возрасту, наличию менопаузы, отсутствию приема каких-либо системных гормональных препаратов. При оценке среднего возраста в группе больных с контрольной группой здоровых женщин он практически был одинаков, в группе пациенток с БА составил 61,00 (56,00; 65,00) лет, а в группе контроля был 59,50 (57,00; 63,75) лет. Практически все пациентки с БА имели избыточную массу тела или даже ожирение (индекс массы тела (ИМТ) 29,11 (25,64; 32,71) кг/м²), тогда как в контрольной группе все женщины были с нормальным ИМТ и лишь единичные имели избыточную массу тела (ИМТ 24,86 (22,71; 25,63) кг/м² ($p < 0,05$)).

При исследовании гормонального статуса (табл. 1) было выявлено, что в группе больных с БА уровень эстрадиола был практически в 2 раза ниже по сравнению с контрольной группой, тогда как уровень прогестерона был, напротив, ниже в группе контроля по сравнению с больными БА. Уровень пролактина был практически в 2 раза ниже в изучаемой группе пациенток с БА по сравнению с контрольной группой. При изучении регуляторных гормонов выявлен более высокий уровень ФСГ в группе больных БА по отношению к контрольной группе уровни ЛГ практически не отличались в изучаемой группе больных и группе контроля, уровень ЛГ/ФСГ был значимо ниже в изучаемой группе больных чем в группе контроля. Значимых различий в изучаемых группах по уровню кортизола получено не было.

Изучение показателей воспаления, таких как IL-1 и IL-8 показало, что уровень IL1 как в группе пациенток с БА, так и в группе контроля не выходил за рамки нормальных значений, тогда как ИЛ-8 был практически в 4 раза выше в группе больных с БА по сравнению с контрольной группой, где уровень ИЛ-8 не выходил за рамки нормальных значений.

Показатели ФВД у всех пациенток с БА были значимо снижены по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

При дальнейшем детальном исследовании уровней гормонов в изучаемой группе больных БА женщин и выделении подгрупп с низким, средним и высоким их уровнем достоверно была лишь следующая

Таблица 1

Гормональный статус и показатели воспаления (IL-1, IL-8) изучаемой группы с группой контроля

Table 1

Hormonal status and indicators of inflammation (IL-1, IL-8) of the studied group and the control group

Показатель	Группа с БА (n = 71)	Контрольная группа (n = 16)	Достоверность
Эстрадиол, пмоль/л	99,00 (68,00; 147,00)	198,00 (165,00; 234,25)	p<0,05
Прогестерон, нмоль/л	0,60 (0,30; 1,20)	0,40 (0,30; 0,50)	p<0,05
ФСГ, МЕ/л	57,90 (39,10; 76,60)	37,05 (30,78; 46,80)	p<0,05
ЛГ, МЕ/л	27,50 (20,50; 37,40)	29,10 (23,93; 38,03)	—
ЛГ/ФСГ	0,46 (0,35; 0,72)	0,79 (0,75; 0,87)	p<0,05
Пролактин, мМЕ/л	198,30 (142,50; 284,20)	386,90 (296,45; 410,35)	p<0,05
Кортизол, нмоль/л	296,30 (226,10; 392,30)	343,85 (225,48; 469,18)	—
IL-1, pg/ml	125,06 (74,76; 173,73)	137,16 (119,99; 159,93)	—
IL-8, pg/ml	127,70 (91,84; 205,00)	30,24 (26,35; 33,93) pg/ml	p<0,05

Таблица 2

Показатели ФВД у пациенток с БА и контрольной группы

Table 2

Respiratory function indicators in the patients with bronchial asthma and the control group

Показатель ФВД	Группа с БА (n = 71)	Контрольная группа (n = 16)	Достоверность
ОФВ1 %	93,70 (84,00; 107,60)	107,25 (99,00; 116,13)	p<0,05
Прирост ОФВ1 %	8,82 (3,71; 18,98)	3,15 (2,01; 4,07)	p<0,05
Индекс Тиффно %	91,10 (81,10; 101,00)	108,60 (102,43; 116,58)	p<0,05
Прирост индекс Тиффно %	5,32 (2,67; 9,99)	4,35 (3,38; 5,71)	—
МОС 50 %	55,80 (38,40; 98,10)	110,70 (105,15; 120,50)	p<0,05
Прирост МОС 50 %	21,98 (5,20; 41,94)	4,19 (2,78; 5,20)	p<0,05
МОС 75 %	33,00 (24,25; 63,05)	117,40 (100,93; 126,45)	p<0,05
Прирост МОС 75 %	18,18 (4,02; 54,05)	6,36 (4,05; 7,19)	p<0,05

закономерность: при увеличении уровня прогестерона увеличивался и уровень пролактина.

Все пациентки были разделены на 3 подгруппы согласно следующим уровням **пролактина**:

- в 1-ю подгруппу с более низким уровнем пролактина менее 237,3 мМЕ/л вошли 54 женщины с БА;
- 2-ю подгруппу с уровнем пролактина от 273,4 до 403,6 мМЕ/л составили 14 больных;
- в 3-ю подгруппу с более высоким уровнем пролактина более 403,7 мМЕ/л вошли 3 пациентки.

Более высокий уровень прогестерона обнаружен в 3-й подгруппе (1,50 (1,20; 2,70) нмоль/л) по сравнению с 1-й подгруппой (0,70 (0,37; 1,20) нмоль/л (p<0,05), во 2-й подгруппе уровень прогестерона составил 1,25 (0,15; 2,80) нмоль/л.

Показатели клинических анализов крови у пациенток в среднем значении не имели отклонений от нормальных величин, за исключением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), которая была незначительно >16,00 (12,00; 21,00) мм/ч. Показатели системного воспаления (уровни фибриногена и С-реактивного белка) также были в пределах нормальных значений, что подчеркивает отбор больных вне обострения заболевания. Уровень

IgE был выше нормы у 1/5 пациенток (87,35 (32,33; 185,50) МЕ/мл).

При оценке таких показателей системного воспаления, как интерлейкины (табл. 3), нами были получены следующие данные: IL-1α и IL-4 практически не выходили за рамки нормальных значений как в исследуемой группе, так и в группе контроля, а IL-8 был практически в 4 раза выше нормы и значимо превышал данный показатель в контрольной группе (p<0,05).

При дальнейшем анализе оказалось, что у лиц с ожирением (n = 39) IL-1 был в 2 раза, а IL-8 в 9 раз меньше по отношению к уровням данных интерлейкинов в группе лиц с нормальной массой тела (n = 32) (p<0,05).

При сопоставлении полученных данных с уровнями IL-1α и IL-8 в контрольной группе здоровых женщин оказалось, что они не выходят за пределы нормальных значений.

При исследовании цитологического анализа мокроты (n = 35) был установлен эозинофильный характер воспаления мокроты 20,00 (15,00; 29,00), у остальных больных на момент обследования мокроты не было.

Таблица 3

Уровни IL-1, IL-4 и IL-8 у больных с БА и в контрольной группе

Table 3

Levels of IL-1, IL-4 and IL-8 in the patients with bronchial asthma and in the control group

Показатель воспаления	Группа с БА (n = 71)	Лица с нормальным ИМТ (n = 32)	Лица с ожирением (n = 39)	Контрольная группа (n = 16)
IL-1, pg/ml	125,06 (74,76; 173,73)	183,05 (107,18; 196,34)	104,05 (67,32; 112,60)	137,16 (119,99; 159,93)
IL-4, pg/ml	2,08 (1,71; 3,13)	2,11 (1,80; 3,08)	2,00 (1,69; 3,07)	3,98 (2,02; 5,17)
IL-8, pg/ml	127,70 (91,84; 205,00)	213,04 (164,06; 312,00)	17,08 (116,04; 179,35)	30,24 (26,35; 33,93)

Все больные БА были обследованы согласно рекомендациям по трактовке уровней **оксида азота в выдыхаемом воздухе**, что позволило их разделить на 3 подгруппы:

- в 1-ю подгруппу с показателем FENO менее 25 ppb вошли 36 женщин;
- во 2-ю с показателем FENO от 25 до 50 ppb были включены 22 женщины;
- в 3-ю подгруппу с показателем FENO более 50 ppb – 13 женщин.

Были оценены различия с другими показателями воспаления, опросниками по контролю БА, показателями ФВД. В 1-й подгруппе были получены более низкие уровни IgE ($107,56 \pm 17,08$ МЕ/мл), которые были достоверно выше у пациенток 2-й ($435,50 \pm 173,62$ МЕ/мл) и 3-й подгруппы ($710,22 \pm 341,06$ МЕ/мл ($p < 0,05$). Достоверной связи уровня FENO с эозинофилией крови и мокроты получено не было, эозинофилия крови в 1-й подгруппе составила $2,71 \pm 2,12$ %, во 2-й – $3,52 \pm 0,70$ %, а в 3-й – $7,24 \pm 1,93$ %. Эозинофилия в мокроте в 1-й подгруппе была $21,52 \pm 1,76$, во 2-й – $23,12 \pm 1,84$, а в 3-й – $29,25 \pm 4,15$. Таким образом, эозинофилия в крови и в мокроте была выше у больных 3-й группы, у которых показатели FENO были > 50 ppb.

По показателям ФВД также отмечена достоверная зависимость в виде снижения показателей индекса Тиффно, МОС 50 и МОС 75 от 1-й к 3-й подгруппам. По индексу Тиффно в 1-й подгруппе получены следующие величины $87,54 \pm 1,73$, во 2-й подгруппе – $79,58 \pm 1,34$, а в 3-й – $75,08 \pm 2,11$ ($p < 0,05$). Точно также снижались показатели МОС 50 и МОС 75. МОС 50 в 1-й подгруппе составил $58,43 \pm 3,27$, во 2-й – $51,34 \pm 4,25$, а в 3-й – $44,73 \pm 5,04$ ($p < 0,05$), МОС 75 был $46,42 \pm 3,06$ в 1-й подгруппе, $38,22 \pm 4,30$ во 2-й и $28,43 \pm 3,21$ в 3-й ($p < 0,05$).

Изучением патогенеза и дифференциальной диагностикой вариантов БА, а также вопросами терапии, занимаются давно.

Выявление вариантов течения БА и возможности своевременного назначения патогенетической терапии играет огромную роль в здравоохранении в связи с ее большой распространенностью и порой более трудной курабельностью среди женщин. Именно у женщин колебания уровня половых гормонов в период полового созревания, во время беременности, в разные фазы менструального цикла,

а также во время менопаузы непосредственно связаны с патогенезом БА [6].

Качество жизни женщин с наступлением менопаузы неоспоримо меняется, не только сам климактерический синдром оказывает свое влияние проявлением таким симптомов, как вазомоторные (приливы, ознобы, потливость, сердцебиение), так и эмоционально-психические, но и течение БА может меняться с наступлением менопаузы [7]. Описаны в литературе также и случаи дебюта БА, совпавшие по времени с наступлением менопаузы, такую БА многие исследователи называют поздней БА [8].

Влияние ЗГТ на течение БА изучены недостаточно, а также существуют противоположные сведения о данной терапии, как в проспективных, так и ретроспективных исследованиях. Группа ученых в 2020 г. при оценке биологических эффектов 17β -эстрадиола и прогестерона на факторы транскрипции и продукцию цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови пришла к выводу о том, что применяемая ЗГТ может незначительно повышать экспрессию GATA-3 и уровни продукции ИЛ-4 в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с астмой, тем самым увеличивая тяжесть БА [9]. В 2021 г. при проведении проспективного исследования на 17-летней открытой когорте из 353 173 женщин было показано, что прием ЗГТ снижал риск развития БА у женщин в период менопаузы [10].

В нашем исследовании при тщательном клиническом и специальном гормональном обследовании 71 женщины в менопаузе также выявлены вполне определенные клинико-патогенетические особенности БА.

Так, при оценке дебюта заболевания оказалось, что наступление менопаузы совпало с развитием БА у 14 % больных, а у 28 % женщин начало заболевания наступило не менее чем через 2 года после наступления менопаузы, что подтверждает влияние гормонального фона и существования самого понятия поздней астмы.

Исследуя гормональный статус, мы выяснили, что у всех пациенток по сравнению с контрольной группой уровень эстрадиола был достоверно ниже ($p < 0,05$), хотя и не выходил за рамки установленных лабораторных норм.

Прогестерон напротив у 65 % больных был выше нормальных значений лабораторных норм, а также

значительно превышал показания контрольной группы ($p < 0,05$).

Как известно, прогестерон обладает сродством к бета-2-адренорецепторам и, активируя их, может приводить к дилатации гладкой мускулатуры бронхов, а также способствует синтезу и секреции простагландина E₂, который также обеспечивает бронходилатирующий эффект. Оказывая противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект, прогестерон подавляет пролиферацию лимфоцитов, стимулированных митогенами и аллогенными клетками, угнетает реакции клеточной цитотоксичности, что подчеркивает его роль естественного иммунодепрессанта [11]. Вероятно, такое повышение уровня прогестерона в исследуемой группе пациенток, оказывающее противовоспалительное действие, может быть расценено как прогностически благоприятный фактор и, возможно, объясняет не тяжелое течение БА у обследуемых пациенток.

Полагают, что пролактин как полифункциональный гормон гипофиза, большинство биологических эффектов которого связаны с репродуктивной функцией, поддерживает продукцию прогестерона [12]. В нашем исследовании у пациенток с БА выявлена относительная гиперпролактинемия при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), что также может быть причиной выявленной гиперпрогестеронемии. Мы проанализировали уровни пролактина по нарастанию уровня прогестерона в исследуемой группе больных и получили, что чем выше уровень прогестерона тем выше и уровень пролактина. Из литературы известно, что повышение уровня пролактина позволяет достичь оптимизации воспалительно-репаративных процессов, предупреждает их затяжное течение [12]. Такая гиперпрогестеронемия, не характерная для данного периода жизни женщины, наряду с относительной гиперпролактинемией, вероятно, может обуславливать более легкое течение БА у наших пациенток и благоприятно сказываться на прогнозе заболевания.

Уровень ФСГ в изучаемой группе пациенток, превышающий таковой в группе контроля ($p < 0,05$), можно объяснить отсутствием ингибирующего действия ГКС. Уровень ЛГ как в исследуемой группе больных, так и в группе контроля не выходил за пределы лабораторных норм. Тогда как ЛГ/ФСГ был закономерно снижен в группе пациенток с БА ($p < 0,05$) и данное соотношение, вероятно, имеет большее значение, чем отдельно взятые показатели ЛГ и ФСГ.

Уровень кортизола в изучаемой группе больных БА не превышал нормальных значений, а также был сопоставим с уровнем контрольной группы, что, возможно, связано с отсутствием ингибирующего влияния ГКС на синтез кортизола.

Доказано, что ожирение ассоциировано со многими соматическими заболеваниями, одним из которых и является бронхиальная астма, пред-

ставленная различными фенотипами. В последнее время выделяют отдельный фенотип «БА и ожирение», проявляющийся более тяжелым течением астмы и меньшей эффективностью терапии ввиду изменения воспалительного статуса [13].

Жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган, вырабатывающий множество биологически активных молекул, адипокинов, которые обладают как про-, так и противовоспалительными эффектами [14]. С увеличением ИМТ наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и, наоборот, с потерей массы тела наблюдается их снижение [14].

Хроническое латентное системное воспаление при ожирении является одним из «подводных камней» патогенеза ожирения и виновником увеличения частоты встречаемости и распространенности тяжелых форм БА у пациентов с избыточной массой тела в связи с медиаторами воспаления, выделяемыми жировой тканью и активирующими иммунный ответ в легких, тем самым приводя к формированию гиперчувствительности дыхательных путей [15].

В условиях ожирения структурные элементы жировой ткани находятся в состоянии нарастающей гипертрофии и постоянного оксидативного стресса, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных систем в адипоцитах и экспрессии ФНО- α , осуществляющих хемотаксис макрофагов и способствующих их миграции в жировую ткань, что, в свою очередь, активирует и усиливает воспалительные процессы во всей жировой ткани организма и приводит к генерализации воспаления с повышением синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и др. [11].

Однако существуют исследования, в которых показана защитная роль ожирения в развитии бронхиальной астмы за счет подавления ИЛ-5 и ИЛ-17 [16].

В ходе исследования нами было выявлено, что из всей выборки обследуемых женщин у 55 % было выявлено ожирение с ИМТ > 30 кг/м². У остальных 18 % была диагностирована избыточная масса тела, нормальную массу тела имели 27 % больных.

Нами получена достоверная взаимосвязь между ожирением и показателями воспаления ($p < 0,05$). У пациенток с ожирением СОЭ была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных с нормальной массой тела, тогда как уровень ИЛ-1 α и ИЛ-8 был в 2 раза меньше по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ ($p < 0,05$). При дальнейшем анализе оказалось, что у 39 женщин, страдающих ожирением, ИЛ-1 α не выходил за рамки лабораторных норм и не превышал уровень ИЛ-1 α группы контроля, тогда как ИЛ-8 был достоверно выше контрольной группы и превышал лабораторный уровень норм в 6 раз ($p < 0,05$).

Полученные данные возможно объяснить не только вкладом жировой ткани как воспалитель-

ного процесса и рассматривать другие варианты, приводящие к росту провоспалительных цитокинов, например, гормональное влияние.

Давно известно, что воспалительный процесс при БА уникален по своей природе: стенки дыхательных путей инфильтрованы эозинофилами, макрофагами, тучными клетками и Т-лимфоцитами с Th2-фенотипом, которые продуцируют такие цитокины, как ИЛ-4 и др., что приводит к активации Th2-клеток воспаления и усилению синтеза IgE, который, в свою очередь, воздействуя на тучные клетки и макрофаги, становится источником цитокинов 1-й волны, таких как ИЛ-1, фактор некроза опухоли-альфа и ИЛ-6, которые, воздействуя на эпителиальные клетки, приводят к высвобождению медиаторов 2-й волны (ГМ-КСФ, ИЛ-8, RANTES), что вызывает воспалительный ответ и активацию клеток воспаления, например, эозинофилов, которые сами синтезируют цитокины [17].

То, что ИЛ-4 во всей выборке оставался в диапазоне нормальных значений и был сопоставим с таковым группы контроля, может являться подтверждением отбора больных в стадии ремиссии заболевания, а также указывает на то, что с возрастом характер воспаления меняется с аллергического на преобладание инфекционно зависимого.

Однако эозинофильный характер воспаления в бронхах по данным проанализированных цитогрaмм мокроты был установлен практически у всех обследуемых больных, что можно рассматривать как одну из причин повышения провоспалительных цитокинов. В проводимых исследованиях доказана выработка ИЛ-1 α и других провоспалительных цитокинов эозинофилами человека [18]. Это говорит о том, что эозинофил обладает способностью функционировать как антигенпрезентирующая клетка, что было продемонстрировано на мышиных моделях аллергического воспаления и, накапливаясь в дыхательных путях, после воздействия аллергена способны экспрессировать GM-CSF, ИЛ-5, CXCL8/ИЛ-8 и CCL11/эотаксин [18].

В последних исследованиях наблюдения за пациентами с бронхиальной астмой показали диагностическую значимость интерлейкина-8 как прогностического маркера продолжительности приступного периода бронхиальной астмы, способного участвовать в развитии воспаления дыхательных путей и гиперреактивности дыхательных путей [19].

Выявленное значимое повышение ИЛ-8, особенно у больных с нормальным индексом массы тела, вероятно, говорит о недостаточной противовоспалительной терапии у данных больных, а также, возможно, связано с провоспалительным действием некоторых половых гормонов.

Так, при изучении ИЛ-8 в группе пациенток с БА было достоверное его повышение по сравнению с контрольной группой здоровых женщин ($p < 0,05$).

Респираторная система занимает особое место по возможности протекания процессов свободнорадикального окисления [18, 20], так как здесь непосредственно осуществляется контакт тканей с кислородом — инициатором и участником окисления, проникающим через альвеолярные мембраны.

В ткани легких оксид азота синтезируется практически всеми типами клеток: эпителиоцитами, эндотелиальными клетками легочных и бронхиальных артерий и вен, тучными клетками, нейтрофилами, макрофагами, миоцитами гладкой мускулатуры бронхов и легочных артерий и др. и как межклеточный медиатор способствует эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации в дыхательных путях [20].

Установлено, что уровень оксида азота является маркером атопического воспаления при БА, когда происходит нарушение оксидативного статуса, которое проявляется, в частности, изменением метаболизма оксида азота в респираторном тракте. Коррекция данных нарушений возможна посредством приема препаратов с антиоксидантными свойствами, среди которых наиболее изученным является N-ацетилцистеин, обладающий как прямой, так и непрямым антиоксидантной активностью [20]. В нашем исследовании все больные были обследованы согласно рекомендациям по трактовке уровней оксида азота в выдыхаемом воздухе и получены следующие результаты: при более низких уровнях оксида азота были выявлены и самые низкие уровни IgE ($p < 0,05$), а также получены более высокие уровни эозинофилии крови и мокроты у пациенток при повышении показателей FENO. При исследовании ФВД также получено достоверное снижение таких показателей, как индекс Тиффно, МОС 50 и МОС75 на фоне роста FENO, что подчеркивает наличие воспалительного процесса у ряда больных и требует назначения соответствующей патогенетической терапии, в том числе и антиоксидантной, поэтому в терапевтическую практику желательно включать и такое простое исследование, как определение FENO в выдыхаемом воздухе.

ВЫВОДЫ

1. У 42 % пациенток, страдающих БА, дебют заболевания наступил в год наступления менопаузы или в течение 2 лет после наступления менопаузы, что подчеркивает роль меняющегося гормонального статуса как одного из возможных триггерных механизмов начала заболевания.

2. Выявленную относительную гиперпрогестеронемию на фоне относительной гиперпролактинемии и относительной гипострогемии возможно расценивать в качестве благоприятного прогностического фона для течения бронхиальной астмы.

3. Такие прогностические маркеры воспаления, как ИЛ-8 и оксид азота в выдыхаемом воздухе,

указывают на сохраняющееся хроническое воспаление в фазу ремиссии БА и, возможно, требуют назначения целенаправленной антицитокиновой и антиоксидантной терапии.

В завершение отметим, что в фазу ремиссии заболевания сохраняются признаки как местного, так и системного воспаления, поддерживаемые разнообразием патогенетических механизмов, в том числе важную роль в поддержании данного воспаления вносят и половые гормоны, уровни которых следует определять для оценки их вклада в поддержание и развитие БА.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А. С., Фесенко О. В., Леонова Е. А. и др. Гендерные различия механизмов воспаления и современные возможности их коррекции // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 20. – С. 6–11. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-20-6-11>.
2. Harvey B. J., McElvaney N. G. Sex differences in airway disease. – P. estrogen and airway surface liquid dynamics // Biol Sex Differ. – 2024. – Vol. 15. – P. 56. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00633-z>.
3. Емельянов А. В., Лешенкова Е. В., Сергеева Г. Р. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте: особенности диагностики и лечения // Фарматека. – 2020. – № 4. – С. 85–94. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.85-94>.
4. Han Y.-Y., Forno E., Celedón J. C. Sex steroid hormones and asthma in a nationwide study of U.S. Adults // Am J Respir Crit Care Med. – 2020. – Vol. 201, № 2. – P. 158–66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-0996OC>.
5. Zaibi H., Touil A., Fessi R. et al. Asthma in Menopausal Women. – P. Clinical and Functional Particularities // Tanafos. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 216–222. PMID: 33815542; PMCID: PMC8008417.
6. Chowdhury N. U., Guntur V. P., Newcomb D. C., Wechsler M. E. Sex and gender in asthma // Eur Respir Rev. – 2021. – Vol. 30, № 162. – P. 210067. <https://doi.org/10.1183/16000617.0067-2021>.
7. Shah S. A., Tibble H., Pillinger R. et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study // J. Allergy Clin. Immunol. – 2021. – Vol. 147. – P. 1662–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.024>.

8. Nwaru B. I., Shah S. A., Tibble H. et al. Hormone replacement therapy and risk of severe asthma exacerbation in perimenopausal and postmenopausal women: 17-year national cohort study // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 2751–2760.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.052>.

9. Samimi L. N., Fallahpour M., Khoshmirsafa M. et al. The impact of 17 β -estradiol and progesterone therapy on peripheral blood mononuclear cells of asthmatic patients // Mol Biol Rep. – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 297–306. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06046-6>.

10. Shah S. A., Tibble H., Pillinger R. et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study // J Allergy Clin Immunol. – 2021. – Vol. 147, № 5. – P. 1662–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.024>.

11. Hellberg S., Raffetseder J., Rundquist O. et al. Progesterone Dampens Immune Responses in *In Vitro* Activated CD4⁺ T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 672168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672168>.

12. Kodogo V., Azibani F., Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review // Clin Res Cardiol. – 2019. – Vol. 108, № 8. – P. 831–846. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01441-x>. PMID: 30806769.

13. Маркова Т. Н., Фомина Д. С., Костенко А. А., Бобрикова Е. Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 126–132. <https://doi.org/10.17116/profmed202023041126>.

14. Ren Y., Zhao H., Yin C. et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 873699. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873699>. PMID: 35909571; PMCID: PMC9329830.

15. Dixon A. E., Que L. G. Obesity and Asthma // Semin Respir Crit Care Med. – 2022. – Vol. 43, № 5. – P. 662–674. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742384>. PMID: 35176784.

16. Papaportfyriou A., Bartziokas K., Papachatzopoulou E. et al. Effects of menopause and fat mass in asthmatic inflammation // J Asthma. – 2024. – Vol. 61, № 11. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2362859>.

17. Bradding P., Porsbjerg C., Côté A. et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium // J Allergy Clin Immunol. – 2024. – Vol. 153, № 5. – P. 1181–1193. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.02.011>. PMID. – P. 38395082.

18. Oppenheimer J., Hoyte F. C. L., Phipatanakul W. et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2022. – Vol. 129, № 2. – P. 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.021>. PMID. – P. 35272048.

19. Faegali Jan M., Muneer Al-Khafaji H., Hasan Al-Saadi B., Aneed Al-Saadi M. K. Assessment of Interleukin-8 in Bronchial Asthma in Iraq // Arch Razi Inst. – 2021. – Vol. 76, № 4. – P. 913–923. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.355733.1712>. PMID: 35096327; PMCID: PMC8791003.

20. Maniscalco M., Fuschillo S., Mormile I. et al. Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases // Cells. – 2023. – Vol. 12, № 21. – P. 2518. <https://doi.org/10.3390/cells12212518>. PMID: 37947596; PMCID: PMC10649630.

REFERENCES

1. Belousov A.S., Fesenko O.V., Leonova E.A. et al. Gender differences in inflammation mechanisms and modern

possibilities of their correction // Effective pharmacotherapy. 2023; 19(20): 6–11. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-20-6-11>.

2. Harvey B. J., McElvaney N. G. Sex differences in airway disease: estrogen and airway surface liquid dynamics // Biol Sex Differ. 2024;15:56. <https://doi.org/10.1186/s13293-024-00633-z>.

3. Emelianov A. V., Leshenkova E. V., Sergeeva G. R. Bronchial asthma in the elderly and senile age: features of diagnosis and treatment // Pharmateka Magazine. 2020;(5):85–94. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2020.5.85-94>.

4. Han Y.-Y., Forno E., Celedón J. C. Sex steroid hormones and asthma in a nationwide study of U.S. Adults // Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(2):158–66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-0996OC>.

5. Zaibi H., Touil A., Fessi R. et al. Asthma in Menopausal Women: Clinical and Functional Particularities // Tanaffos. 2020;19(3):216–222. PMID: 33815542; PMCID: PMC8008417.

6. Chowdhury N. U., Guntur V. P., Newcomb D. C., Wechsler M. E. Sex and gender in asthma // Eur Respir Rev. 2021;30(162):210067. <https://doi.org/10.1183/16000617.0067-2021>.

7. Shah S. A., Tibble H., Pillinger R. et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study // J. Allergy Clin. Immunol. 2021;147:1662–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.024>.

8. Nwaru B. I., Shah S. A., Tibble H. et al. Hormone replacement therapy and risk of severe asthma exacerbation in perimenopausal and postmenopausal women: 17-year national cohort study // J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(7):2751–2760.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.052>.

9. Samimi L. N., Fallahpour M., Khoshmirsafa M. et al. The impact of 17 β -estradiol and progesterone therapy on peripheral blood mononuclear cells of asthmatic patients // Mol Biol Rep. 2021;48(1):297–306. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06046-6>.

10. Shah S. A., Tibble H., Pillinger R. et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study // J Allergy Clin Immunol. 2021;147(5):1662–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.024>.

11. Hellberg S., Raffetseder J., Rundquist O. et al. Progesterone Dampens Immune Responses in *In Vitro* Activated

CD4⁺ T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy // Front. Immunol. 2021;12:672168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672168>.

12. Kodogo V., Azibani F., Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review // Clin Res Cardiol. 2019;108(8):831–846. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01441-x>. PMID: 30806769.

13. Markova T. N., Fomina D. S., Kostenko A. A., Bobrikova E. N. Obesity and bronchial asthma: two diseases with common aspects of pathogenesis // Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(4):126–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023041126>.

14. Ren Y., Zhao H., Yin C. et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation // Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:873699. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873699>. PMID: 35909571; PMCID: PMC9329830.

15. Dixon A. E., Que L. G. Obesity and Asthma // Semin Respir Crit Care Med. 2022;43(5):662–674. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742384>. PMID: 35176784.

16. Papaportfyriou A., Bartziokas K., Papachatzopoulou E. et al. Effects of menopause and fat mass in asthmatic inflammation // J Asthma. 2024;61(11)1–9. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2362859>.

17. Bradding P., Porsbjerg C., Côté A. et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium // J Allergy Clin Immunol. 2024;153(5):1181–1193. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.02.011>. PMID: 38395082.

18. Oppenheimer J., Hoyte F. C. L., Phipatanakul W. et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions // Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;129(2):169–180. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.021>. PMID: 35272048.

19. Faeqali Jan M., Muneer Al-Khafaji H., Hasan Al-Saadi B., Aneed Al-Saedi M. K. Assessment of Interleukin-8 in Bronchial Asthma in Iraq // Arch Razi Inst. 2021;76(4):913–923. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.355733.1712>. PMID: 35096327; PMCID: PMC8791003.

20. Maniscalco M., Fuschillo S., Mormile I. et al. Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases // Cells. 2023;12(21):2518. <https://doi.org/10.3390/cells12212518>. PMID: 37947596; PMCID: PMC10649630.

Информация об авторах

Баркова Александра Викторовна, врач-пульмонолог отделения пульмонологии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0004-9943-4964; **Трофимов Василий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6430-6960, eLibrary SPIN: 1306-5645, Scopus ID: 7201729099.

Information about authors

Barkova Alexandra V., Pulmonologist of the Pulmonology Department № 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0004-9943-4964; **Trofimov Vasily I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6430-6960, eLibrary SPIN: 1306-5645, Scopus ID: 7201729099.