

ли 6 последовательных 5-минутных записей при естественной частоте дыхания и с заданной посредством визуального генератора ритма частотой дыхания при значениях 0.16, 0.11, 0.07, 0.05 и 0.03 Гц. Анализировали амплитудно-частотные спектры оригинальных ЛДФ-грамм и ПГ, полученные на базе алгоритмов, реализующих непрерывное адаптивное вейвлет-преобразование [1].

Результаты. Оригинальные спектры ЛДФ-грамм и пневмограмм при дыхании с естественной частотой и навязанном ритме представлены на рис. 1. У испытуемых на амплитудно-частотных спектрах ЛДФ-грамм обнаружены частотные компоненты, тождественные пикам заданной частоты дыхания в спектрах пневмограмм при всех используемых частотах дыхательного ритма.

Эти частотные компоненты ЛДФ-граммы имеют респираторно-зависимую природу. Усредненные нормированные по отношению к естественной частоте дыхания значения амплитуды пневмограмм (глубина дыхания) и амплитуды респираторно-связанного компонента ЛДФ-грамм представлены на рис. 2.

Глубина дыхания, соответствующая максимальной амплитуде пика основной частоты при управляемом ритме дыхания, значительно возрастает (в 5-6 раз) по сравнению с соответствующей амплитудой при естественной частоте дыхательных движений. Амплитуда дыхательной волны в спектрах ЛДФ-грамм с заданной частотой дыхания так же значительно выше по сравнению с соответствующей амплитудой при естественной частоте дыхания. В отличие от глубины дыхания амплитуда дыхательной волны в спектре ЛДФ-граммы обнаруживает зависимость от частоты дыхания. С уменьшением частоты дыхательного ритма амплитуда дыхательного компонента в спектре ЛДФ-сигнала линейно нарастает.

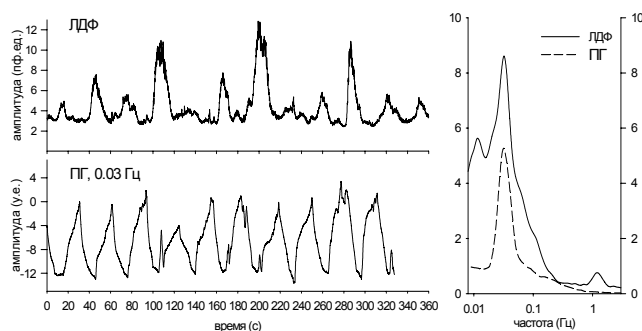


Рис. 3. Оригинальные записи ЛДФ-граммы, ПГ и соответствующие амплитудные спектры при частоте дыхательного ритма 0.03 Гц.

Значения пиковых амплитуд для пневмо- и ЛДФ-граммы характеризуются индивидуальной вариабельностью, что отражается на величине стандартных отклонений.

Особенно это имеет место при значениях дыхательного ритма 0.03 Гц и 0.05 Гц. Наблюдаемый разброс индивидуальных значений амплитуды дыхательной волны в спектре ЛДФ-грамм для этих частот объясняется качественным индивидуально-специфичным характером реакций. У 5 из 14 испытуемых наблюдается нелинейный характер динамики амплитуды респираторно-связанных колебаний в ЛДФ-грамме в зависимости от частоты дыхательного ритма. Максимальная амплитуда регистрируется при частоте 0.03 Гц (оригинальные спектры сигналов одного из испытуемых представлены на рис. 1).

На рис. 3 представлена оригинальная ЛДФ-грамма и соответствующая пневмограмма эксперимента с частотой дыхательного ритма 0.03 Гц. Наблюдаемое чередование высокоамплитудных и низкоамплитудных колебаний на частоте навязанного дыхательного ритма, по нашему мнению, можно объяснить возникающим эффектом резонанса. В данном случае происходит совпадение фазы колебаний дыхательной волны и более низкочастотных колебаний с частотой кратной частоте дыхательного ритма. Подтверждением реализации этого механизма служит появление в спектре ЛДФ-граммы пика, соответствующего частоте высокоамплитудных колебаний. Резонансная частота соответствует частоте эндотелий-зависимых колебаний (диапазон 0.006–0.02 Гц). У ряда испытуемых те же эффекты наблюдаются при более высоких частотах дыхательного ритма (0.05 и 0.07 Гц).

Полученные нами результаты могут помочь в понимании механизмов ряда терапевтических эффектов дыхательных уп-

ражнений, а также в разработке методик активации различных регуляторных механизмов в системе микроциркуляции.

Литература

1. Танканиз А.В., Чемерис Н.К. // Мат-лы IV всерос. симп. «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». – 2002. – С. 28–39.
2. Harvey N. et al. // Clin Physiol Funct Imaging. – 2005. – Vol.25. – P.69–74.
3. Крупакин А.И. // Физиология человека. – 2008. – Т.34. №3. – P. 70–76.

УДК 616-053.4-616.233-002

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ

Н.К. КАЙТМАЗОВА, Т.Б. КАСОХОВ, И.Е. ТРЕТЬЯКОВА,
З. А. ЦОРАЕВА*

Заболевания органов дыхания являются одной из важных проблем педиатрии, поскольку до настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи, они занимают одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости – по данным официальной статистики, 50–73%. [7,24]. Тесный контакт слизистой оболочки бронхов с окружающей средой, насыщенной большим количеством агрессивных факторов, способствует развитию самых различных реакций в этой части органов дыхания: воспалительной, аллергической... [19]. Дети, часто болеющие острыми инфекционными заболеваниями, составляют группы риска по развитию острых бронхитов, бронхолитов, формированию рецидивирующих бронхитов, включая обструктивные формы, и хронической бронхолегочной патологии. Распространенной формой, особенно среди детей 1–3 лет, являются бронхиты [25]. Рецидивирующие обструктивные бронхиты у детей привлекают пристальное внимание педиатров в связи с их распространенностью, отсутствием четких диагностических критериев и трудностью терапии. [8]

Наиболее частой этиологией обострений рецидивирующих бронхитов являются респираторные вирусы [5]. Удельный вес вирусов среди причин острых респираторных заболеваний составляет 65–90% [20]. Важную роль в этиологии респираторно-вирусных заболеваний играет возрастной аспект. Наиболее частой причиной острого респираторного заболевания и бронхообструкции у детей раннего возраста являются респираторно-синциальный вирус, вирус парагриппа 3 типа и аденовирус. РС-вирусная и парагриппозная 3 типа инфекции обуславливают большинство обструктивных форм бронхитов, остальные вирусы вызывают не более 10–20% случаев [24].

У старших детей важное значение имеют инфекции *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [17,24]. Исследования позволили получить данные о том, что «атипичные» (внутриклеточные) возбудители – хламидии и микоплазмы – играют важную роль в формировании гиперреактивности бронхов, которая лежит в основе развития бронхальной астмы. «Атипичные» возбудители – могут обуславливать дебют заболевания, явиться причиной его обострения. Выраженный тропизм *Mycoplasma pneumoniae* к слизистым дыхательных путей обусловлен особенностями строения поверхностных антигенов возбудителя. При этом ферменты, синтезируемые микоплазмой, оказывают неблагоприятное воздействие на эпителий, ведут его к гибели. Процессы воспаления ограничиваются слизистыми верхних дыхательных путей. Но нередко инфекционный процесс распространяется на нижние отделы органов дыхания с развитием воспаления бронхов (микоплазменный бронхит) и легких [12].

Среди бактериальных возбудителей, вызывающих респираторные заболевания, ведущими являются *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *Haemophilus influenzae*, *Staph. Aureus* [14, 20,21]. Предрасполагающими факторами в развитии рецидивирующих бронхитов являются: перинатальная патология, рахит, гипотрофия, гиперплазия тимуса, искусственное вскармливание, отягощенный аллергический анамнез. Предрасполагающими анатомо-физиологическими факторами рецидивирующих бронхитов является наличие у них гиперплазии железистой ткани, узость дыха-

* ГОУ ВПО СОГМА Росздрава, mimozza25@rambler.ru

тельных путей, меньший объем гладких мышц, недостаточность местного иммунитета [21]. В генезе бронхиальной обструкции лежат патогенетические механизмы, которые можно разделить на функциональные, или обратимые (бронхоспазм, воспалительная инфильтрация, отек, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи), и необратимые (врожденные стенозы бронхов и др.). Физикальные признаки бронхиальной обструкции обусловлены тем, что для выдоха требуется повышение внутригрудного давления, что обеспечивается усиленной работой дыхательной мускулатуры, способствуя сдавлению бронхов и их вибрации и возникновению свистящих звуков.

Первой реакцией слизистой оболочки трахеобронхиального дерева на внедрение повреждающего инфекционного агента является развитие воспалительной реакции с гиперсекреции слизи. До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер, но при прогрессировании болезни избыточное ее образование может нарушить дренажную функцию бронхов и влиять на бронхиальную проходимость. Повышение вязкости слизи, замедление скорости ее продвижения способствует фиксации и более глубокому проникновению респираторных микроорганизмов в толщу слизистой оболочки. Это приводит к усугублению воспалительного процесса, провоцирует дальнейшее повреждение слизистой оболочки.

Изменения вязкоэластических свойств бронхиального секрета сопровождаются и качественными изменениями его состава: снижается содержание в секрете неспецифических компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью – интерферона, фибронектина, лизоцима, нарушается содержание компонентов комплемента, функция альвеолярных макрофагов. В ряде случаев снижена функция Т-лимфоцитов – хелперов – и нарушено образование секреторного Ig A [6]. Нарушения мукоцилиарного клиренса и явления местного иммунодефицита создают оптимальные условия для колонизации микроорганизмов. Вязкая бронхиальная слизь со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы).

В основе патогенеза инфекционных заболеваний значимое место занимает иммунопатогенез, который рассматривается через призму взаимоотношений факторов микро- и макроорганизмов, свойств микроорганизмов, способных укрываться от иммунного контроля при помощи антигенной мимикрии и модифицировать иммунный ответ человека. Защитные факторы макроорганизма в ответ на внедрение инфекционных агентов действуют содружественно и представляют комплекс, состоящий из иммунного, нейроэндокринного и метаболического звеньев. Мукоцилиарный клиренс, связанный с работой ресничек эпителиальных клеток, нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие из кровеносного русла, относятся к быстрореагирующим механизмам неспецифической защиты. Формирование специфического иммунитета идет с участием индуктивных слизистых оболочек, к которым относятся глоточное лимфатическое кольцо (кольцо Вальдейера – Пирогова) и бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) [9].

Нарушения мукоцилиарного клиренса и явления местного иммунодефицита создают оптимальные условия для колонизации микроорганизмов. Густая и вязкая бронхиальная слизь со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы). Это может быть следствием реактивации аутофлоры или суперинфекции пневмотропными микроорганизмами. Звеном патогенеза нарушения бронхиальной проходимости является активация холинергических механизмов вегетативной нервной системы, ведущая к усилению бронхоспастических реакций; тонус блуждающего нерва у больных обструктивным бронхитом усиливается на ранних стадиях развития заболевания из-за возбуждения ирритативных рецепторов эпителия бронхов [25].

Важное значение в развитии бронхиальной обструкции имеет бронхиальная гиперреактивность. Это способность бронхов к сокращению гладких мышц в ответ на внешние раздражители. Бронхиальная гиперреактивность – ключевой механизм в патогенезе бронхиальной астмы, однако нередко она выявляется и у детей с рецидивирующими бронхитами, у часто болеющих детей. Гиперреактивность бронхов при бронхиальной астме и связанный с ней синдром бронхиальной обструкции рассматриваются как следствие аллергического воспаления дыхательных путей, возникающего в результате сенсибилизации организма и генетических предрасположений. Транзиторная гиперреактивность

бронхов и функциональные нарушения регистрируются часто при любой острой респираторно-вирусной инфекции и наиболее выражены при обструктивном бронхите, бронхолите. [1].

Роль аллергических механизмов в патогенезе рецидивирующих обструктивных бронхитов до сих пор остается не совсем ясной. Природа бронхообструктивного синдрома до конца не изучена. Тот факт, что бронхиальная обструкция часто возникает в остром периоде ОРЗ, позволяет многим авторам связать его с непосредственным действием преимущественно вирусных или бактериальных патогенов. Такая точка зрения подкупает простотой и ясностью. Действительно, вирус гриппа и парагриппа и другие патогены обладают тропностью к эпителию трахеи, бронхов и особенно гортани. Отдавая должное такой точке зрения, следует все же отметить, что она не отвечает на главный вопрос – почему описанные морфологические субстраты бывают при этих инфекциях у всех детей, тогда как синдромы бронхиальной обструкции и крупа возникают не чаще 7%. [10]. Все чаще высказывается мысль об аллергической природе этих синдромов. Вирусная инфекция, особенно РС, может явиться одним из факторов, вызывающих манифестацию заболевания у аллергически настроенного ребенка путем воздействия на контроль синтеза иммуноглобулина Е, вызывая дисбаланс в системе Т-клеточной регуляции иммунных процессов. Изменяющееся соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами ведут к гиперпродукции специфических иммуноглобулинов Е к вирусам и аллергенам, с которыми ребенок контактирует во время заболевания [21].

Лечение обструктивного бронхита должно проводиться с учетом патогенеза формирования бронхиальной обструкции в различные возрастные периоды. Основные направления терапии бронхиальной обструкции при остром респираторном заболевании включают в себя улучшение дренажной функции бронхов, бронхолитической и противовоспалительной терапии [3,16]. Тяжелое течение приступа бронхиальной обструкции требует проведения оксигенации вдыхаемого воздуха, а иногда ИВЛ. Оксигенация проводится для поддержания адекватного уровня S_{aO_2} (у детей $>92\%$). Кислород подается при помощи носовых канюль, маски или кислородной палатки. [15].

Регидратационная терапия нужна при развитии дегидратации из-за увеличения частоты дыхания и уменьшения приема жидкости. В качестве базисных растворов при проведении инфузионной терапии используется изотонический раствор натрия хлорида и 5% глюкозы (поровну).

Объем внутривенно вводимой жидкости для детей раннего возраста составляет 20-10 мл/кг массы, а общий объем – 150-300мл; скорость введения 12-14 капель/мин, длительность инфузии в зависимости от объема 3-6 ч.[15]. В качестве бронхоспазмолитической терапии используют β_2 -агонисты короткого действия, антихолинергические препараты, теофиллины короткого действия и их сочетания. Предпочтение отдают ингаляционным формам введения препаратов [13]; β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол и др.) являются препаратами выбора для уменьшения острой бронхообструкции [21,4].

При ингаляционном применении они дают через 5-10 минут бронходилатирующий эффект. Назначать их надо 3-4 раза в сутки. При тяжелом течении торсионного и бронхообструктивного синдрома допускается проведение 3 ингаляций β_2 -агониста короткого действия в течение 1 часа с интервалом 20 мин. Бронхоспазмолитическое действие антихолинергических препаратов связано с их способностью блокировать М-холинорецепторы, ингибируя таким образом фермент гуанилатциклазу, следствием чего является угнетение синтеза цГМФ. Бронходилатирующий эффект ингаляционной формы ипратропиума бромид развивается через 15-20 минут после ингаляции [6].

Часто в комплексной терапии обструктивного бронхита у детей раннего возраста используют комбинированный препарат беродуал, сочетающий 2 механизма действия – стимуляцию β_2 -адренорецепторов и блокаду М-холинорецепторов. Действие лекарственных средств в этой комбинации синергично. [4].

Метилксантины- группа лекарственных веществ, производных теофиллина, обладающих также бронхоспазмолитической активностью. Эуфиллин обладает значительной бронхолитической активностью, однако из-за высокой вероятности побочных эффектов его следует применять в качестве альтернативной терапии. [2]. Основным серьезным обстоятельством, ограничивающим использование эуфиллина, является его небольшая «терапевтическая широта» (близость терапевтической и токсической

концентраций), что требует обязательного его определения в плазме крови. [3]. В основе механизма действия метилксантинов лежит блокада фосфодиэстеразы цАМФ и цГМФ – с преимуществом в пользу цАМФ, что приводит к увеличению внутриклеточного отношения цАМФ/цГМФ [6]. Кроме того, в механизме действия выделяют способность блокировать аденозиновые рецепторы, чем объясняется бронхорелаксирующее действие эуфиллина. В последние годы в качестве противовоспалительного препарата при острых и рецидивирующих заболеваниях органов дыхания успешно применяют фенспирид, обладающий тропностью к слизистой оболочке дыхательных путей. [23,22]. Эффективность фенспирида при острых и рецидивирующих бронхитах подтверждается клиническими исследованиями как у взрослых, так и у детей, в том числе раннего возраста.

Эмпирическое применение пенициллиновых производных, устойчивых к β-лактамазам (амоксциллин/клавулановая кислота), цефалоспоринов, в I и II поколений (цефалексин, цефазолин, цефуроксим), макролидов (рокситромицин, азитромицин) оправдано в случае затяжного течения бронхита, при фебрильной температуре, длящейся более 3-5 дней, присоединении бактериальной инфекции. При бронхитах хламидийной и микоплазменной этиологии показано назначение макролидных антибиотиков. Абсолютным показанием к назначению антибиотиков при хронических бронхолегочных заболеваниях является обострение воспалительного процесса в бронхах [23].

Тяжелое течение бронхиальной обструкции у детей требует назначения топических или реже системных глюкокортикостероидов. У детей с 6-месячного возраста лучшим является ингаляционное введение топического стероида пульмикорта (через небулайзер) [3, 15]. Развивающееся при бронхитах воспаление слизистой респираторного тракта ведет к поражению мерцательного эпителия, нарушению слизеобразованию, а также изменению качественного состава слизи. Нормализации реологии мокроты способствуют аэрозольная терапия увлажнителями и фармакологическое воздействие на мокроту [6].

Важное значение в лечении имеют средства, улучшающие физические свойства бронхиального содержимого и способствующие восстановлению ведущего защитного механизма органов дыхания – мукоцилиарного клиренса, нарушения которого характерны для обструктивного бронхита. [11,28]. В зависимости от механизма действия все препараты «от кашля» делят на противокашлевые, отхаркивающие и муколитики. Выбор препарата зависит от клинических проявлений заболевания и индивидуальных особенностей пациента. При этом необходимо анализировать проявления кашля – оценить его частоту, интенсивность, болезненность, наличие мокроты и ее характер [18,27]. При этом у детей раннего возраста отхаркивающие препараты применять нужно с осторожностью, так как избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации, особенно если ребенок имеет поражение ЦНС [5].

Использование антигистаминных препаратов у детей с острым респираторным заболеванием оправдано в тех случаях, когда имеются появления или усиления аллергических проявлений, а также у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями, в т.ч. в стадии ремиссии [3]. Удалению мокроты способствуют и позиционный дренаж, вибрационный, перкуссионный массаж, бронхиальный лаваж, отсасывание мокроты [6].

В связи с тем, что некоторые авторы указывают на наличие иммунных нарушений у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом после обследования, следует использовать в лечении иммуномодуляторы [26].

Литература

1. Балаболкин И. И. // Педиатрия.– 1995.– №5.– С. 73–76.
2. Генне Н. А. // Consilium medicum / приложение / Педиатрия.– 2006.– №1.– С.103–106.
3. Зайцева О. В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия.– 2005.– №4.– С.94–104.
4. Зайцева О. В. // Consilium medicum прилож. Педиатрия.– 2006.– №1.– С.38–41.
5. Заплатников А. Л. // РМЖ.– 2004.– Том 12.– №13.– С.790–795.
6. Зосимов А. Н. и др. К. Детская пульмонология. Принципы терапии.– М.: Эксмо.– 2008.– 736 с.
7. Каганов С. Ю. и др. // Педиатрия.– 2004.– № 1.– С.62–66.
8. Каганов С. Ю., Розинова Н. Н. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.– 2000.– № 6.– С.6–11.

9. Караулов А. В., Ликов В. Ф. // Вест. УМАН.– 2004.– №2.– С.19–26.
10. Кладова О. В. и др. // Детские инфекции.– 2003.– №4.– С.19–23.
11. Кобылянский В. И. и др. // Клиническая фармакология и терапия.– 2004.– №5.– С.26–29.
12. Коровина Н. А., Заплатников А. Л. // Русский медицинский журнал.– 2004.– Том 12. №13.– С.773–777.
13. Манеров Ф. К. и др. // Педиатрия.– 1996.– № 4.– С.57.
14. Меццержакова Ю. О. // Мат-лы 65-й юбил. открытой научно-практ. конф. молодых ученых и студентов с между. участием.– Волгоград, 2007.– С. 39.
15. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 2-е изд.– М.: Русский врач, 2006.– 100с.
16. Овсянникова Е. М. // Consilium medicum: приложение педиатрия.– 2005.– №2.– С. 33–36.
17. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практ. программа Союза педиатров России.– М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.– 69 с.
18. Рачина С.А., Козлов С.Н. // Фарматека.– 2006.– №4.– С.55.
19. Рачинский С. В. и др. Бронхиты у детей.– М, 1978.
20. Романюк Ф. П. и др. Часто болеющие дети: Уч. пос.– СПб: МАПО.– 2000.– 63 с.
21. Ревнова М. О., Ладинская Л. М. // Педиатрия.– 1995.– №5.– С.97–100.
- 22.. Сафронова Н. Н., Генне Н. А.// Мед. помощь.– 2000.– №6.– С.26–28.
23. Е. В. Середа. // Фарматека.– 2002.– №11.– С.38–44.
24. Таточенко В. К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2001.– 268 с.
25. Цветкова О. А. Острый и хронический бронхиты, пневмония.// Прилож. к ж. «Врач».– 2002.– С.12–13.
26. Ширяев С. В. и др. // Иммунол.– 2000.– №5.– С.53–55.
27. Belvisi M. G. Geppetti P. Current and future drugs for the treatment of chronic cough. Thorax. 2004;59(5):438–40.
28. Mossberg B., Camner P. Mucociliary transport and cough as clearance mechanisms in obstructive lung disease // Eur. J. Respir. Dis., 1980, 61-62 (Suppl. III), P.18–20.

УДК 311.17; 51.23

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ КВАЗИАТТРАКТОРОВ ПОВЕДЕНИЯ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА КОРЕННОГО И НЕКОРЕННОГО ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ

Т. Я. КОРЧИНА, И.В. СОРОКУН*

Среди пищевых факторов, имеющих особое значение для поддержания здоровья человека, важная роль принадлежит микронутриентам – витаминам и минеральным веществам. Они относятся к незаменимым компонентам пищи, которые необходимы для протекания нормального обмена веществ, роста и развития, защиты от вредных воздействий окружающей среды, снижения риска заболеваемости, обеспечения всех жизненно важных функций, включая воспроизводство генома [8, 3, 11, 12, 16].

Специфическая функция большинства витаминов состоит в том, что они в виде образующихся из них коферментов или простетических групп входят в состав активных центров белковых ферментов и таким образом принимают участие в механизмах ферментативного катализа реакций обмена веществ, лежащих в основе всех процессов жизнедеятельности организма [6, 7].

Витаминам и витаминозависимым биохимическим превращениям принадлежит решающая роль в осуществлении ключевых процессов жизнедеятельности: делении клеток и клеточной дифференцировке, росте и обновлении важнейших органов и тканей, функционировании основных защитных систем гуморального и клеточного иммунитета, детоксикации чужеродных веществ, антиоксидантной системы и т. п. Недостаточное поступление витаминов ведет к сбою в работе этих систем, ослабляет защитные силы, снижает устойчивость к заболеваниям, ускоряет изнашивание и старение организма. Как заметил в своё время академик В.А. Энгельгардт: «Витамины проявляют себя не своим присутствием, а своим отсутствием» [5].

* г. Сургут, ул. Энергетиков, 14 СурГУ тел. 8(3462)527372