

УДК 616.248:542.978

Т.И.Тюрикова, А.Г.Приходько

**ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ
И ПОКАЗАТЕЛИ ЛЁГОЧНОЙ, ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЕ****РЕЗЮМЕ**

Изучили влияние эналаприла на функцию внешнего дыхания, показатели лёгочной, внутрисердечной гемодинамики у 11 больных бронхиальной астмой среднетяжёлым течением и у 12 практически здоровых людей при острой фармакологической пробе. Отмечено достоверное увеличение не только параметров лёгочной, внутрисердечной гемодинамики, но и показателей функции внешнего дыхания, что указывает на бронхолитический эффект эналаприла у больных бронхиальной астмой. Проведённые исследования показывают патогенетическую значимость применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности эналаприла, при коррекции кардиореспираторных нарушений у больных бронхиальной астмой.

SUMMARY

T.I. Turikova, A.G. Prikhodko

**ENALAPRIL EFFECT ON RESPIRATORY
FUNCTION AND LUNG-INTRA CARDIAL
HEMODYNAMICS INDICES IN PATIENTS
WITH BRONCHIAL ASTHMA ON ACUTE
PHARMACOLOGICAL TEST**

Enalapril effect on respiratory function and lung-intracardial hemodynamics indices in 11 patients with severe bronchial asthma and in 12 healthy patients on acute pharmacological test has been studied. There has been a significant increase in lung-intracardial parameters and respiratory function indices suggesting broncholytic effect of enalapril in patients with bronchial asthma. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and namely enalapril have been shown to be useful for correcting cardiorespiratory disturbances in patients with bronchial asthma.

В последние годы динамика заболеваемости, ранней инвалидизации и смертности в связи с хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких (ХНЗЛ) остаётся неблагоприятной. Основными причинами ранней инвалидизации и смертности при ХНЗЛ считаются дыхательная недостаточность (ДН)

и формирования хронического лёгочного сердца (ХЛС) с развитием декомпенсации правого желудочка [14, 20].

По данным литературы бронхиальная астма (БА) составляет от 20 до 46% среди прочих ХНЗЛ [10].

В развитых странах бронхиальной астмой страдают до 6% населения. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных БА. При этом у 8-10% больных имеет тяжёлое течение [11, 15].

Особую актуальность эта проблема приобретает в регионе Сибири и Дальнего Востока в связи с утяжелением характера течения заболевания, связанного с суровыми климатическими условиями [7].

Эти данные свидетельствуют о большой медицинской и социальной значимости проблемы. В связи с этим изучение изменений в кардиореспираторной системе при ХНЗЛ являются одной из актуальных проблем клинической медицины.

В последние годы в клинической практике для лечения больных БА с ХЛС стали использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Эти препараты, подавляя активность ангиотензинпревращающего фермента, оказывают существенное влияние на активность целого ряда нейрогуморальных систем, деятельность которых нарушена при БА, и тем самым могут влиять на многие патофизиологические механизмы.

Цель исследования – изучить изменение показателей функции внешнего дыхания и показателей лёгочной, внутрисердечной гемодинамики у больных БА при остром лекарственном тесте с эналаприлом (эднитом).

Материалы и методы

Обследование больных проводилось на базе терапевтического отделения ДНЦ ФПД СО РАМН. Все исследования были проведены с учётом требований Хельсинской декларации [13]. Приём лекарственных препаратов отменялся в соответствии с условиями проведения бронхопровокационных проб [17].

В группу обследуемых были включены 11 больных БА (6 мужчин, 5 женщин), средний возраст $42,1 \pm 3,16$ года.

Диагностику БА, выделение её форм, стадий, степени тяжести проводили согласно рекомендациям Международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА на основании детального комплексного клинко-аллергологического исследова-

ния, лабораторного и инструментального исследования, включающего функциональные, эндоскопические и рентгенологические методы.

Контрольная группа представлена 12 практически здоровыми людьми (5 мужчин, 7 женщин), средний возраст $26,9 \pm 2,1$ года.

Всем пациентам проводилась острая лекарственная проба с эналаприлом (эднитом) в дозе 10 мг per os. При этом изучались параметры функции внешнего дыхания на аппарате “Ультраскрин” (фирмы “Эрих Егер”, Германия). Вентиляционная функция лёгких оценивалась по данным кривой “поток–объём” форсированного выдоха. Контрольные исследования выполнялись до и через 90 минут после однократного приёма препарата. Анализировались следующие показатели: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), пиковая объёмная скорость выдоха (ПОС), максимальная объёмная скорость выдоха на уровне 25% (МОС₂₅), 50% (МОС₅₀), 75% (МОС₇₅) выдохнутой ФЖЕЛ. Рассчитывалась разница между их абсолютными значениями до и после пробы в процентах от исходной величины.

Комплексное ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате “Acuson” 128 x P/4 (Япония) в М-, В- и доплеровских режимах по стандартной методике с синхронной записью ЭКГ до и через 90 минут после приёма эналаприла. Поток в области лёгочного клапана изучали из левого парастернального и субкостального доступов в поперечном сечении на уровне контрольного (стрибируемого) объёма между створками клапана лёгочной артерии. Определяли следующие параметры: время правожелудочкового предизгнания (ВПП, мс); время ускорения лёгочного кровотока (ВУ, мс); время правожелудочкового изгнания (ВПИ, мс); индекс отношения времени правожелудочкового предизгнания к времени ускорения (ВПП/ВУ).

На основании полученных данных рассчитывали систолическое, среднее, диастолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА, СрДЛА, ДДЛА) в мм рт. ст. по формулам [18]:

$$\text{СДЛА} = 51,0 \times \text{ВПП/ВУ} - 14,3;$$

$$\text{СрДЛА} = 33,5 \times \text{ВПП/ВУ} - 10,3;$$

$$\text{ДДЛА} = 24,7 \times \text{ВПП/ВУ} - 9,1.$$

Статистический анализ проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок.

Результаты, обсуждение

В таблице 1 представлены результаты изменения показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у здоровых людей после однократного приёма эналаприла.

Следует отметить, что при индивидуальной оценке результатов исследования реакция на препарат у здоровых лиц была разнонаправлена, однако в среднем по группе получены незначительные сдвиги показателей. Прирост показателей в среднем по группе составил: $\Delta\text{ОФВ}_1 - 0,60 \pm 0,64\%$; $\Delta\text{ФЖЕЛ} - 0,20 \pm 0,70\%$; $\Delta\text{МОС}_{25} - -0,80 \pm 1,94\%$; $\Delta\text{МОС}_{50} - 1,2 \pm 1,76\%$; $\Delta\text{МОС}_{75} - 4,0 \pm 4,54\%$; $\Delta\text{ПОС} - 3,2 \pm 1,55\%$.

Далее с учётом среднеквадратичного отклонения (σ) нами оценивались статистические границы нормы для каждого показателя. В соответствии с рекомендациями Н.Н.Канаева [5], за диапазон нормы были взяты изменения основных показателей, находящихся в пределах $M \pm 1,96\sigma$. Воспроизводимость для ФЖЕЛ составила 4,4%; ОФВ₁ – 4,3%; МОС₂₅ – 11%; МОС₅₀ – 12%; МОС₇₅ – 33%; ПОС – 15%. При отклонении любого из перечисленных параметров на величину, превышающую установленную границу, проба могла быть расценена положительно.

С целью повышения диагностической точности проводимого исследования, исключения случайных погрешностей, возникающих в процессе измерений и гипердиагностики патологического состояния диапазон полученных нами значений был расширен до нормативов предъявляемых для оценки бронхолитических проб [12].

Для проверки предложенных нами критериев был проведён анализ показателей вентиляционной функции лёгких после пробы с эналаприлом у 11 больных БА.

Таблица 1

Изменение параметров форсированного выдоха после острой пробы с эналаприлом у здоровых людей

Показатель	До пробы ($M \pm m$)	После пробы ($M \pm m$)	% от исходной величины	p
ОФВ ₁ , л	$3,77 \pm 0,13$	$3,79 \pm 0,14$	$0,60 \pm 0,64$	$p > 0,05$
ФЖЕЛ, л	$4,37 \pm 0,15$	$4,38 \pm 0,15$	$0,20 \pm 0,70$	$p > 0,05$
МОС ₂₅ , л/с	$6,99 \pm 0,44$	$6,93 \pm 0,5$	$-0,80 \pm 1,94$	$p > 0,05$
МОС ₅₀ , л/с	$4,82 \pm 0,24$	$4,85 \pm 0,23$	$1,2 \pm 1,76$	$p > 0,05$
МОС ₇₅ , л/с	$2,43 \pm 0,21$	$2,48 \pm 0,17$	$4,0 \pm 4,54$	$p > 0,05$
ПОС, л/с	$8,08 \pm 0,42$	$8,3 \pm 0,47$	$3,2 \pm 1,55$	$p > 0,05$

В таблице 2 представлен анализ параметров бронхиальной проходимости, полученных через 90 минут после приёма препарата (эналаприла) у здоровых и больных БА среднетяжёлым течением.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в среднем по группе у больных БА имеется достоверное улучшение параметров бронхиальной проходимости после однократного приёма эналаприла. Необходимо отметить, что в большей степени отреагировали крупные бронхи. Прирост показателя ОФВ₁ в среднем по группе больных БА составил 11,55%; ФЖЕЛ - 9,73%; МОС₂₅ - 27,27%.

При индивидуальной оценке полученных данных положительная реакция на лекарственную пробу (увеличение ОФВ₁ более, чем на 10% от исходного) отмечена у 9 человек (82%). При этом у 4 из 9 человек она выявлялась не только по изменению функциональных параметров, но и клинически (уменьшение одышки). Увеличение ФЖЕЛ более, чем на 8% от исходного наблюдалась у 5 человек (46%); увеличение ПОС более, чем на 25% от исходного – у 3 человек (27%); увеличение МОС₅₀ более, чем на 25% от исходного – у 5 человек (46%); увеличение МОС₇₅ более, чем на 40% от исходного – у 3 человек (27%); проба положительная на всех уровнях – у 3 человек (27%).

Однократный приём эналаприла в дозе 10 мг у больных БА среднетяжёлым течением приводил так же к улучшению параметров лёгочной и внутрисердечной гемодинамики, полученные данные представлены в таблице 3. Уменьшение пред- и после- нагрузки при приёме эналаприла сопровождалось положительными изменениями в состоянии внутрисердечной и лёгочной гемодинамики. В среднем по группе больных БА отмечено достоверное улучшение следующих показателей: ВПП, ВУ, ВПИ, СДЛА, СрДЛА, ДДЛА. Ортостатических реакций на приём препарата мы не отметили (табл. 4).

В литературе имеют место противоречивые данные о влиянии ИАПФ на ФВД у больных БА [8,15].

Однако, нами получен достоверный прирост показателей ФВД в исследуемой группе у больных БА в сравнении со здоровыми людьми при однократном приёме препарата.

Фармакодинамические, нейрогуморальные эффекты ИАПФ довольно разнообразны:

- уменьшение образования ангиотензина II;
- уменьшение секреции альдостерона;
- снижение активности симпатoadреналовой системы;
- нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов;
- уменьшение секреции антидиуретического гормона;
- повышение содержания брадикинина и других кининов в тканях и крови (препятствие их расщеплению);
- увеличение высвобождения оксида азота, простаглицлина (простагландина I₂) и простагландина E₂;

- уменьшение образования эндотелина -1;
- увеличение высвобождения тканевого активатора плазминогена;
- повышенное образование ангиотензина (1-7), оказывающего вазодилатирующее и натрийуретическое действие;
- повышение содержания предсердного натрийуретического пептида в крови и миокарде;
- участие в метаболизме в субстанций Р, энцефалинов, β-цепи инсулина.

Таблица 2

Изменение параметров ФВД при остром лекарственном тесте у здоровых лиц и больных БА среднетяжёлым течением (в % от исходных значений)

Показатель	Здоровые лица (через 90 мин)	Больные БА (через 90 мин)	p
ΔОФВ ₁	0,60±0,64	11,55±2,44	p<0,001
ΔФЖЕЛ	0,20±0,70	9,73±1,81	p<0,001
ΔМОС ₂₅	-0,80±1,94	27,27±9,02	p<0,01
ΔМОС ₅₀	1,2±1,76	12,09±8,22	p>0,05
ΔМОС ₇₅	4,0±4,54	7,18±7,37	p>0,05
ΔПОС	3,2±1,55	11,64±4,88	p>0,05

Таблица 3

Влияние однократного приёма эналаприла (эднита) на показатели лёгочной и внутрисердечной гемодинамики у больных БА

Показатели	Период исследования		p
	исходные данные	через 90 мин	
ВПП, мс	104,0±3,02	96,0±6,05	p<0,05
ВУ, мс	104,0±15,2	151,5±14,93	p<0,001
ВПИ, мс	247,0±21,17	277,0±27,9	p<0,01
ВПП/ВУ	1,03±0,09	0,73±0,05	p<0,001
СДЛА, мм рт. ст.	38,0±4,35	22,9±2,49	p<0,001
СрДЛА, мм рт. ст.	24,0±2,83	14,5±1,64	p<0,001
ДДЛА, мм рт. ст.	16,15±2,1	8,86±1,19	p<0,001

Таблица 4

Изменение параметров центральной гемодинамики при однократном приёме эналаприла у здоровых и больных БА

Показатели	Здоровые лица	Больные БА
АД, мм рт. ст.		
	систолическое	121,3±80
		129,29±3,52
	диастолическое	120,0±9,4
		123,2±3,4
		76,4±7,2
		85,29±4,94
		74,8±6,2
		80,3±2,2
ЧСС, уд/мин	76,2±9,1	87,6±10,4
	72,4±11,2	82,8±9,2

Примечание: числитель – показатели до пробы с эналаприлом, знаменатель – после пробы (через 90 минут).

Таким образом, ИАПФ ослабляют основные эффекты активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), с одной стороны, и способствуют накоплению в тканях и крови брадикинина и других вазодилататорных веществ – с другой.

Позитивные нейрогуморальные сдвиги на фоне терапии ИАПФ закономерно отражаются на функционировании сердечно-сосудистой, лёгочной систем у больных БА.

Как известно, в лёгких происходит образование главного эффектора РААС – ангиотензина II (АТ II). Уже при первом прохождении чрез малый круг кровообращения до 50% АТ превращается в А II [3].

АПФ является в основном тканевым ферментом, более чем 90% которого образуется и действует в эндотелии лёгочных сосудов.

О наличии функциональной связи между активностью РААС и вентиляционной функцией лёгких свидетельствуют исследования В.А.Гончаровой с соавт. [4], которые установили, что показатели ЖЕЛ и бронхиального сопротивления коррелировали с активностью АПФ.

Значение АПФ в патогенезе хронических обструктивных заболеваний лёгких подчеркивается и другими авторами [1, 2, 10].

АПФ – ведущий фактор целостной РААС. Исходно АПФ рассматривался как ключевой фактор, связывающий ренин-ангиотензиновую и калликреин-кининовую системы крови. Ныне это представление значительно расширилось, поскольку выявлены особенности тканевой локализации АПФ, где функция фермента как регулятора соотношения физиологической активности А II и брадикинина может значительно различаться. Действие ингибиторов АПФ обнаруживает тканевую специфичность, что оказывается существенным для проявления их клинической эффективности [3, 16].

Другой субстрат АПФ-брадикинин – является пептидом, так же обладающим высокой и разнообразной физиологической активностью [16].

Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения трёх эндотелийзависимых расслабляющих факторов (ЭЗРФ): окиси азота (NO), эндотелийзависимого фактора гиперполяризации и простаглицлина [19].

Предполагают, что эндотелиальный фактор гиперполяризации представляет собой нестойкий метаболит арахидоновой кислоты. Этот фактор оказывает действие на гладкую мускулатуру, открывая калиевые каналы (АТФ-независимые). Высвобождение эндотелиального фактора гиперполяризации зависит от концентрации внутриклеточного кальция и кальмодулина.

ЭЗРФ влияет на тонус мышечной стенки лёгочных сосудов и лёгочное кровообращение.

Острая и хроническая гипоксия приводит к снижению выработки ЭЗРФ, что может явиться причиной формирования лёгочной гипертензии у пульмонологических больных.

В лёгких NO производится под влиянием NO-синтазы в эндотелиальных клетках лёгочных артерий и вен, в ингибиторных неадренергических нехо-

линергических нейронах, а также в эпителии дыхательных путей [9].

В последних работах получены интересные данные о связи NO и функции внешнего дыхания у больных БА.

В работе Н.В.Кулакова и соавт. [6] выявлено повышение активности метаболитов NO у больных БА в лаважной жидкости, что совпадает с ухудшением показателей бронхиальной проходимости и сохраняется повышенным даже при ремиссии у больных БА.

Анализируя выше изложенное, мы показали патогенетическую значимость применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности эналаприла (эднита), при коррекции кардиореспираторных нарушений у больных БА.

Выводы

1. Проведение острой лекарственной пробы с эналаприлом больным БА позволяет выявить индивидуальную чувствительность к препарату, решить вопрос о целесообразности его дифференцированного применения и в определённой мере прогнозировать эффект курсового лечения.
2. Изменение показателей ФВД у больных БА при однократном применении свидетельствует о бронхолитическом эффекте препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К. и др. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями лёгких // Тер. архив.- 2000.- №10.- С.52-56.
2. Василенко Г.П., Верещагина Г.Н., Долганова Д.Н. и др. Эффективность эналаприла при хроническом лёгочном сердце // Клиническая медицина.- 1999.- №10.- С.45-47.
3. Гогин Е.Е. Ренин-ангиотензиновая система и возможности моделирования её активности с помощью ингибиторов АПФ и селективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов // Клиническая фармакология и терапия.- 1998.- №3.- С.13-16.
4. Гончарова В.А., Сыромятникова Н.В., Шаталин Г.И. и др. Исследование вазоактивных веществ и гемодинамических сдвигов при изменении сосудистого русла легких и проходимости бронхов // Анестезиология и реаниматология.- 1986.- №3.- С.40-43.
5. Канаев Н.Н. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания // Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.- Л.: Медицина, 1980.- С.21-36.
6. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов / Н.В.Кулаков, В.А.Невзорова, П.А.Лукьянов, Б.И.Гельцер // Клиническая медицина.- 2000.- №3.- С.36-39.
7. Луценко М.Т., Луценко М.М. Эпидемиология и особенности течения бронхиальной астмы в Дальневосточном регионе // Экологические аспекты

пульмонологии: Тез. докл. регион. науч.-практ. конф., окт., 1994.- Благовещенск, 1994.- С.28.

8. Мухамеджанова Г.Ф. Влияние антигипертензивных и антиангинальных препаратов на органы дыхания // Кардиология.- 1995.- №3.- С.93-96.

9. Активность NADPH-диафоразы эпителия бронхов при хронических заболеваниях лёгких / В.А.Невзорова, М.Ю.Протопопова, Е.В.Елисеєва, Б.И.Гельцер // Морфология.- 1998.- №4.- С.77-81.

10. Татаркина Н.Д., Соловьёва Е.Ф. Бронхиальная астма (гемодинамика, регулирующие механизмы).- Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета, 1991.- 88 с.

11. Фасахов Р.С. Современный подход к диагностике и лечению бронхиальной астмы // Казанский медицинский журнал.- 1995.- №2.- С.108-111.

12. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Г.Б.Федосеев, С.С.Жахарев, Т.Р.Лаврова и соавт.- Л.: Наука, 1984.- С.28-31.

13. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях // Клиническая медицина.- 2000.- №9.- С.13-14.

14. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия // Тер. архив.- 1994.- №3.- С.3-8.

15. Чучалин А.Г. Тяжёлые формы бронхиальной астмы // Consilium medicum.- 2000.- №10.- С.411-414.

16. Blais C., Drapeau G., Raymond P., Lamontagne D. et al. Contribution of angiotensin-converting enzyme to the cardiac metabolism of bradykinin: An interspecies study // Amer.J.Physiol.- 1997.- Vol.273, №5.- P.H2263-H2271.

17. Eiser N.M., Kerrebijn K.F., Quanjer P.H. Guidelines for standardization of bronchial challenges with nonspecific bronchoconstricting agents // Bull. Eur. Physiopath. Respir.- 1983.- Vol.19.- P.495-514.

18. Isobe M. Prediction of pulmonary arterial pressure in adults by pulsed Doppler echocardiography // Amer.J.Cardiol.- 1986.- Vol.57, №4.- P.316-321.

19. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and the potentiation of kinins by converting enzyme inhibitors // Am.J.Hypertens.- 1995.- Vol.8.- P.19S-27S.

20. Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in patients with COPD before and during an episode of peripheral edema // Chest.- 1994.- Vol.105, №5.- P.1377-1382.



УДК 618.2:616.23:616.24-008.4

Л.Г.Нахамчен

ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

РЕЗЮМЕ

Выявлены закономерности изменений вентиляции легких, гемодинамики малого круга кровообращения и вентиляционно-перфузионных отношений в динамике неосложненной беременности. Описаны особенности функционирования дыхательной системы во время гестации у женщин, страдающих различными формами хронического бронхита, заболеваниями верхних дыхательных путей. Разработана технология оценки функционального состояния дыхательной системы беременных женщин и прогнозирования состояния новорожденных.

SUMMARY

L.G.Nahamchen

RESPIRATORY FUNCTION IN HEALTHY PREGNANT PATIENTS AND IN PREGNANT PATIENTS WITH NON-SPECIFIC RESPIRATORY DISEASES

Lung ventilation change peculiarities, lesser circulation hemodynamics and ventilation-perfusion relationships during normal gestation

period have been revealed. Respiratory function peculiarities during gestation period in patients with chronic bronchitis and upper respiratory tract diseases have been described. Techniques for evaluating respiratory function in pregnant patients and predicting infant state have been developed.

Нормальное течение беременности, состояние плода и новорожденного в значительной степени определяются функциональным состоянием дыхательной системы. Адаптационная перестройка ее функционирования в период гестации направлена на реализацию глобальной задачи обеспечения оптимального газообмена. Изучение механизмов реализации этой задачи в физиологических условиях и на фоне неспецифических заболеваний органов дыхания - одно из направлений научных исследований, проводимых в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания СО РАМН с момента его организации.

Во время беременности респираторная система испытывает воздействие механических и метаболических факторов. В этих условиях достижение оптимального режима функционирования обеспечива-