

УДК 616.248-036.17:577.125

ХАРАКТЕР ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

М.Т.Луценко

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

С целью оценки состояния липидного обмена у 25 больных тяжелой формой бронхиальной астмы исследована плазма крови и мембраны эритроцитов в динамике в период обострения заболевания и после лечения зафирлукастом. В результате исследования установлены однонаправленные изменения соотношения основных жирных кислот, фосфолипидов и содержания ТБК-активного конечного продукта липопероксидации – малонового диальдегида как в плазме крови, так и в мембранах эритроцитов, особенно выраженные при обострении заболевания. Выявлено статистически достоверное снижение общего количества насыщенных соединений – пентадекановой, пальмитиновой, маргаритиновой и стеариновой, полиненасыщенных ω -9 олеиновой и линолевой кислот при увеличении показателей ω -6 арахидоновой кислоты. Фосфолипидный спектр изменялся в сторону увеличения содержания фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и лизофосфатидилхолина при снижении количества фосфатидилхолина и сфингомиелина. Отмечалась интенсификация процессов липопероксидации в клетках крови и тканях легких, что проявлялось накоплением в периферической крови ТБК-активных продуктов (малонового диальдегида). Лечение зафирлукастом не приводило к эффективному устранению нарушений липидного обмена, что выражалось в развитии оксидативного стресса, поддерживающего хронический воспалительный процесс в легких.

Ключевые слова: бронхиальная астма, зафирлукаст, периферическая кровь, эритроциты, фосфолипиды, жирные кислоты, процессы липопероксидации.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

M.T.Lutsenko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

In order to assess the state of lipid metabolism, blood plasma and erythrocyte membranes were studied in 25 patients with severe asthma during the exacerbation of the disease and after the treatment with zafirlukast. We established a unidirectional change in the ratio of essential fatty acids, phospholipids and the content of TBA-active end product of lipoperoxidation –

malondialdehyde in blood plasma and erythrocyte membranes that were particularly pronounced during the exacerbation. A statistically significant decrease was found in the total amount of saturated compounds – pentadecanoic, palmitic, margaric and stearic, polyunsaturated ω -9, oleic and linoleic acids while the level of ω -6 arachidonic acid was increased. Changes in phospholipid spectrum included increase in the content of phosphatidylserine, phosphatidylinositol, and lysophosphatidylcholine and reduction in the amount of phosphatidylcholine and sphingomyelin. There was an intensification of lipid peroxidation in blood cells and tissues of the lung, which appeared as accumulation of TBA-reactive products (malondialdehyde) in the peripheral blood. Zafirlukast treatment did not lead to the effective elimination of lipid metabolism disorders, which was reflected in the development of oxidative stress maintaining chronic inflammation in the lungs.

Key words: bronchial asthma, zafirlukast, peripheral blood, erythrocytes, phospholipids, fatty acids, lipid peroxidation processes.

Для тяжелой формы бронхиальной астмы (БА) характерны значительные изменения в липидном обмене. Имеются данные о переключении энергетического обмена организма с углеводного на липидный [1]. Изменение обмена липидов может стать ведущим фактором патогенеза многих заболеваний. Особенно часто выявляются нарушения липидного спектра мембран эритроцитов [4, 6, 7].

В имеющихся работах показано [2], что от состава мембранных фосфолипидов и жирных кислот зависит структура и основные свойства биологических мембран: микровязкость, связь липидов с белками, лабильность фиксированных в мембране ферментативных белков, барьерные свойства [6, 8]. Строение мембран эритроцитов зависит от состава липидов плазмы крови, которые могут изменяться под влиянием различных фармацевтических средств, а также после облучения лазером [5, 9].

Цель работы – изучение состояния липидного обмена (фосфолипидный и жирнокислотный спектр плазмы крови и мембран эритроцитов, содержание продуктов липопероксидации) у больных тяжелой формой БА при обострении заболевания и после лечения антагонистом лейкотриеновых рецепторов зафирлукастом.

Материалы и методы исследования

В динамике лечения обследовано 25 больных тяжелой формой БА, находившихся на диспансерном учете в пульмонологическом клинике ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАН. На момент начала наблюдения у всех боль-

ных установлено фармакотерапевтически неконтролируемое течение астмы, терапия носила неадекватный или нерегулярный характер по различным причинам. Все пациенты в течение 6 недель получали комплексное лечение, включающее флутиказона пропионат (Фликсотид, «Glaxo Wellcome», Великобритания) по 750-1000 мкг/сут в сочетании с пероральным приемом селективного антагониста лейкотриеновых рецепторов зафирлукаста (Аколат, «AstraZeneca», Великобритания), в стандартной суточной дозе 40 мг. Контролем служили 15 здоровых лиц. Фосфолипиды определяли методом двумерной тонкослойной хроматографии по Ю.Кирхнеру [3]. Жирнокислотный состав плазмы крови и мембран эритроцитов определяли методом газовой хроматографии на хроматографе Chrom-5 (Чехия). Перекиси жирных кислот определяли по ме-

тоду И.Д.Стальной и Т.Г.Гаришвили [10].

Все расчеты проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова, гипотезу о статистической значимости различий двух выборок – по t-критерию Стьюдента. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам исследования, которые представлены в таблицах 1 и 2, у больных тяжелой формой БА в плазме крови и мембранах эритроцитов отмечалось динамическое изменение соотношения в составе основных жирных кислот, участвующих в построении биомембран (табл. 1).

Таблица 1

Содержание жирных кислот в плазме крови больных тяжелой БА до и после лечения (в %)

Наименование жирных кислот	Контроль	Больные БА	
		до лечения	после лечения
Миристиновая	1,16±0,09	1,0±0,07	1,38±0,05*
Пентадекановая	0,65±0,04	0,43±0,02**	0,76±0,03*
Пальмитиновая	27,7±0,85	22,0±3,1**	26,5±1,8
Маргариновая	0,82±0,05	0,51±0,08*	0,47±0,08*
Стеариновая	7,0±0,13	5,0±0,22**	6,6±0,24
Олеиновая	19,3±0,5	16,5±0,6**	17,0±0,4*
Линолевая	28,4±0,4	21,1±1,8**	22,7±1,0**
Арахидоновая	2,0±0,07	6,0±0,08**	4,7±0,04**

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – уровень значимости различий по сравнению с контролем.

Так, в плазме крови больных тяжелой формой БА при обострении заболевания было выявлено достоверное снижение общего количества насыщенных ЖК – пентадекановой, пальмитиновой, маргариновой и стеариновой. При этом содержание полиненасыщенных ЖК: ω -9 олеиновой и линолевой также было сниженным, а ω -6 арахидоновой – повышенным. Избыточное накопление арахидоновой кислоты в крови больных тяжелой астмой является неблагоприятным фактором, так как ее окисление приводит к образованию перекисных метаболитов и провоспалительных факторов (лейкотриены, простагландины), которые являются предикторами деструктивных процессов в тканях, в том числе и бронхиального дерева. Вместе с тем, обнаруженное уменьшение количества олеиновой кислоты, которая обладает выраженными антиокислительными свойствами – препятствует накоплению токсических продуктов липопероксидации, свидетельствует о срыве механизмов компенсации формируемого окислительного стресса у таких больных.

При оценке жирнокислотного состава мембран эритроцитов определялась та же закономерность – достоверное повышение содержания ω -6 ненасыщенной арахидоновой кислоты при снижении уровня насыщенных пентадекановой и стеариновой, а также ω -9 полиненасыщенных линолевой и олеиновой кислот.

Лечение пациентов зафирлукастом хотя и регулировало жирнокислотный метаболизм, но содержание арахидоновой кислоты оставалось на высоком уровне, в то время как показатели линолевой и олеиновой были низкими (табл. 1, 2).

Следует отметить, что метаболизм арахидоновой кислоты сопряжен с образованием липоперекисей и реактивных свободнорадикальных продуктов, то есть значительно интенсифицирует процессы свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов. В ходе исследования в мембранах эритроцитов больных тяжелой формой БА обнаружено увеличение количества ТБК-активных продуктов (малонового диальдегида) до 35,0±1,17 ммоль/л при контроле 18,5±0,74 ммоль/л ($p < 0,001$). В периферической крови общее содержание ТБК-активных продуктов у таких больных находилось на уровне 1,4±0,07 мкмоль/мл при контроле 0,74±0,04 мкмоль/мл ($p < 0,001$).

Появление в периферической крови большого количества перекисей жирных кислот в виде ТБК-активных продуктов нарушало не только метаболические процессы в слизистой оболочке бронхиального дерева, способствуя снижению бронхиальной проходимости, но и содействовало изменению фосфолипидного состава плазмы крови (табл. 3) и мембран эритроцитов (табл. 4).

Таблица 2

Содержание жирных кислот в мембранах эритроцитов больных тяжелой БА до и после лечения (в %)

Наименование жирных кислот	Контроль	Больные БА	
		до лечения	после лечения
Миристиновая	0,91±0,05	1,2±0,02*	2,0±0,08*
Пентадекановая	2,3±0,11	3,0±0,06*	2,9±0,12
Пальмитиновая	26,3±1,3	28,7±2,4*	29,5±1,3*
Пальмитолеиновая	1,93±0,2	2,3±0,4	2,16±0,19
Маргариновая	0,25±0,07	0,6±0,04*	0,37±0,06
Стеариновая	17,5±1,3	15,6±1,7*	16,4±1,1
Олеиновая	22,5±1,3	18,9±1,0	17,3±1,8*
Линолевая	16,5±1,7	13,8±1,0*	14,6±1,3*
Арахидоновая	1,8±0,06	4,1±0,07**	3,7±0,02**

В плазме крови и мембранах эритроцитов у больных тяжелой формой БА при обострении заболевания отмечалось однонаправленное достоверное увеличение содержания фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и лизофосфатидилхолина при снижении количества фосфатидилхолина и сфингомиелина. После лечения зафирлукастом некоторые показатели мембранных фосфолипидов – фосфатидилхолин и лизофосфатидилхолин – не достигали значений контрольной группы, что свидетельствовало о нарушении функционального состояния мембран и мембранозависимых процессов в эритроцитах.

Таким образом, тяжелая форма БА сопровождается накоплением в периферической крови продуктов липопероксидации, в частности, арахидоновой кислоты и ее метаболитов, что приводит к повреждению биологических мембран [2], снижению числа β2-адренорецепторов в бронхах, повышению чувствительности рецепторов к гистамину [11]. В результате возникновения дисбаланса в β-адренергической системе формируется гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, усиливается образование активных форм кислорода, что поддерживает высокий уровень процессов

липопероксидации и повреждение тканей легкого. В свою очередь, формируемый оксидативный стресс способствует развитию системного воспаления, увеличению тяжести БА, снижению ответа на лечение зафирлукастом, особенно при обострении заболевания.

Таблица 3

Фосфолипидный спектр плазмы периферической крови больных тяжелой БА (в %)

Фосфолипиды	Контроль	Больные БА
Фосфатидилэтаноламин	14,9±1,7	15,4±1,6
Фосфатидилхолин	33,3±2,0	26,3±4,5**
Сфингомиелин	30,1±1,1	27,8±7,4*
Лизофосфатидилхолин	10,2±1,3	16,6±4,5**
Фосфатидилинозитол	-	9,6±1,0
Фосфатидилсерин	-	6,7±2,5

Таблица 4

Фосфолипиды мембран эритроцитов больных тяжелой БА до и после лечения (в %)

Фосфолипиды	Контроль	Больные БА	
		до лечения	после лечения
Фосфатидилэтаноламин	18,0±0,8	17,20±0,90	19,00±0,09
Фосфатидилхолин	39,0±1,3	29,10±0,08**	33,2±1,8**
Сфингомиелин	25,10±1,30	17,0±1,0**	26,8±0,7
Лизофосфатидилхолин	4,00±0,06	15,20±0,5**	7,00±0,08**
Фосфатидилинозитол	10,0±0,12	13,0±0,21**	9,00±0,11
Фосфатидилсерин	4,0±0,1	6,50±0,09*	5,00±0,04

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердичевская Л.Г. Иммунологические аспекты патологии детского возраста. Ростов-на-Дону. 1984. С.9–13.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 272 с.
3. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: пер. с англ. / под ред. В.Г.Берёзкина. В 2-х т. М.: Мир, 1981. 1139 с.
4. Луценко М.Т., Самсонов В.П. Основные направления и перспективы развития научно-исследовательской работы в институте физиологии и патологии дыхания СО РАМН // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.2. С.1–9.
5. Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой до и после лазеротерапии / М.Т.Луценко, В.Б.Приходько, А.Н.Одиреев, А.А.Галигберов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.49–53.
6. Луценко М.Т. Фосфолипиды при нарушении дыхательной функции организма. Благовещенск, 2006. 164 с.
7. Минеев В.Н. Роль эритроцитов в патогенезе бронхиальной астмы – нетрадиционные аспекты // Тер. арх. 1990. Т.62, №12. С.119–121.
8. Перельман Ю.М., Луценко М.Т. Кардиореспираторная система при беременности. Новосибирск, 1986. 116 с.
9. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой / А.Б.Пирогов, А.Н.Одиреев, М.Т.Луценко, Б.Е.Бабцев // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып.12. С.28–32.
10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н.Ореховича. М.: Медицина, 1977. С.66–68.
11. Ушакова Е.В. Роль недостаточности β 2-адренер-

гической рецепции дыхательных путей в формировании холодового бронхоспазма у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.36. С.25–27.

REFERENCES

1. Berdichevskaya L.G. *Immunologicheskie aspekty patologii detskogo vozrasta* [Immunological aspects of the pathology of childhood]. Rostov-na-Donu; 1984.
2. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh* [Lipid peroxidation in biological membranes]. Moscow: Nauka; 1972.
3. Kirchner J.G. *Tonkosloynaya khromatografiya* [Thin Layer Chromatography]. Moscow: Mir; 1981.
4. Lutsenko M.T., Samsonov V.P. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 1999; 2:1–9.
5. Lutsenko M.T., Prikhod'ko V.B., Odireev A.N., Galigberov A.A. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 1999; 4:49–53.
6. Lutsenko M.T. *Fosfolipidy pri narushenii dykhatel'noy funktsii organizma* [Phospholipids of respiratory function disorders]. Blagoveshchensk; 2006.
7. Mineev V.N. *Terapevticheskiy arkhiv* 1990; 62 (12):119–121.
8. Perelman J.M., Lutsenko M.T. *Kardiorespiratornaya sistema pri beremennosti* [Cardiorespiratory system during pregnancy]. Novosibirsk; 1986.
9. Pirogov A.B., Odireev A.N., Lutsenko M.T., Babtsev B.E. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 2002; 12:28–32.
10. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. *Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty. V knige: Orekhovich V.N. (red.). Sovremennye metody v biokhimii* [Method for determination of malondialdehyde content using thiobarbituric acid. In: Orekhovich V.N., editor. Modern methods in biochemistry]. Moscow; 1977.
11. Ushakova E.V. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 2010; 36:25–27.

Поступила 12.11.2014

Контактная информация
Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru