

УДК 612.21/.22:615.27:613.84

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И СОСТОЯНИЕМ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТЫ/ОКСИДАНТЫ У МОЛОДЫХ КУРИЛЬЩИКОВ

Е.В. Макарова¹, В.А. Вахламов¹, Г.Н. Варварина¹, М.А. Шония¹,
Н.В. Меньков¹, Т.И. Соловьева², Е.В. Архипова², В.А. Ефремов³,

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²Научно-исследовательский институт прикладной и фундаментальной медицины Нижегородской государственной медицинской академии,

³ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 10 Канавинского района г. Нижнего Новгорода»

Макарова Екатерина Вадимовна – e-mail: e_makarowa@mail.ru

Цель: изучить корреляционные связи между функцией внешнего дыхания (ФВД) и маркерами оксидативного стресса у молодых, практически здоровых курильщиков. Материал и методы: исследована интенсивность курения, ФВД, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантных (АО) ферментов у 55 курящих и 30 некурящих студентов НижГМА. Результаты: индекс курения у студентов составил 3 [2; 6] пачко/лет, количество сигарет в день – 20 [2; 30]. Показатели ФВД не выходили за границы нормы, за исключением пиковой объемной скорости выдоха, которая была снижена у курящих девушек. У молодых курильщиков выявлен дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты скомпенсаторным повышением АО активности (повышение активности супероксиддисмутазы, снижение максимальной интенсивности свечения Imax и светосуммы S). У курящих студентов повышение активности АО ферментов ассоциировалось с более благоприятным профилем ФВД. Выводы: уже при небольшом стаже курения показана возможность формирования нарушений ФВД (прежде всего, у женщин), которые находятся в зависимости от баланса в системе оксиданты/антиоксиданты. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между вентиляционными нарушениями и активацией ПОЛ у молодых курильщиков.

Ключевые слова: табакокурение, функция внешнего дыхания, оксидативный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты.

Objective: to examine the relationship between pulmonary function test (PFT) and oxidative stress in young healthy smokers. Materials and methods: the smoking index, respiratory function, markers of lipid peroxidation (LPO) and activity of antioxidant (AO) enzymes were investigated in 55 smoking students and 30 non-smokers. Results. Smoking index amounted to 3[2;6] pack-years, number of cigarettes per day to 20[2;30]. The PFT was within the normal ranges, except for a peak expiratory flow, which was reduced in smoking girls. Young smokers revealed an imbalance in the system of oxidants/antioxidants with compensatory predominance of the AO activity (increased activity of superoxide dismutase, reduced-maximal luminescence intensity I max and light-amount S). High activity of the AO enzymes in smoking students was associated with a more favorable profile of PFT. Conclusion. The violation of PFT (primarily for women) depending on the balance of oxidants/antioxidants was observed even at small duration of smoking. The data obtained indicate the existence of a relationship between ventilation violations and oxidative stress in young healthy smokers.

Key words: smoking, pulmonary function tests, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant enzymes.

Введение

Изучение влияния курения на организм человека имеет длинную историю. Еще в 1912 году L. Adler выявил связь курения с раком легкого [1]. Позднее Флетчер и его последователи установили корреляцию ожидаемой продолжительности жизни с продолжительностью табачной зависимости. Курение сигарет вызывает не только острое повреждение легочной ткани, но и является причиной развития и прогрессирования хронического воспалительного процесса [2, 3]. По данным литературы ингалируемый газовый компонент табачного дыма может содержать 1015 органических высокорепреактивных радикалов и около 4700 химических соединений [4, 2]. В настоящее время курение и свободно-радикальное окисление признаны ведущими

механизмами развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой патологии [5]. Доказано, что курение сигарет сопряжено с нарастающим распространением респираторных симптомов, расстройств легочной функции, ускоренным ежегодным снижением объема форсированного выдоха (ОФВ1) и повышенной смертностью от ХОБЛ [6, 7].

Особый научный интерес вызывает реакция системы оксиданты-антиоксиданты на ранних этапах табачной зависимости. Нами была предпринята попытка связать состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантных ферментов с параметрами функции внешнего дыхания (ФВД) у молодых студентов-курильщиков.

Материал и методы

Работа выполнена на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии (НижГМА). В основной группе обследованы 55 студентов-курильщиков 1–3-х курсов лечебного и педиатрического факультетов НижГМА (возраст 19 [19; 20] лет; юношей – 30, девушек – 25). Контрольную группу составили 30 некурящих студентов-медиков, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой (возраст 19,5 [19; 20] года; юношей – 18, девушек – 12). Наряду с общеклиническими методами анализировали возраст начала курения, стаж курения, количество выкуриваемых сигарет в день, проводили подсчет индекса курения (пачко/лет). У всех студентов также изучали параметры ФВД. При этом анализировались форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), пиковая объемная скорости (ПОС), максимальная объемная скорость на уровне 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ – МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅.

Интенсивность свободнорадикальных процессов определяли методом индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилюминометра БХЛ-07. Оценивали максимальную интенсивность свечения (I max) и светосумму S. Также изучали концентрацию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы эритроцитов. Критериями интенсивности ПОЛ считали уровень I max и МДА. Состояние антиоксидантной защиты оценивалось по уровню СОД, каталазы и светосуммы S. Исследования ПОЛ и антиоксидантной (АО) активности проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Научно-исследовательского института прикладной и фундаментальной медицины НижГМА.

Статистическая обработка выполнялась с помощью программы Statistica 7.0. Протяженные переменные представлены в зависимости от характера распределения в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD) или в виде медианы (Me) и квартилей [0,25p; 0,75p]. При корреляционном анализе в зависимости от правильности распределения признака использовали критерий линейной корреляции Пирсона (r), ранговую корреляцию Спирмена (S_R) или критерий Гамма. Для проведения одномоментного корреляционного анализа между большим количеством признаков проводилось построение таблиц из коэффициентов корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение

1. Интенсивность курения и показатели функции внешнего дыхания.

Как видно из таблицы 1, стаж курения обследованных студентов был сравнительно небольшим, что отразилось на низких значениях индекса «пачко/лет» (3 [2; 6]). Однако количество выкуриваемых сигарет в день составило 20 [12; 30].

Клинические признаки бронхиальной обструкции у обследованных курящих студентов отсутствовали, спирометрических маркеров вентиляционных нарушений обструктивного типа (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7) также не было. Как видно из таблицы 2, средние значения всех показателей ФВД у обследованных нами студентов находились в диапазоне нормы. Среднее значение ПОС оказалось

несколько снижено в группе курильщиков, причем разница с некурящими достигла уровня статистической тенденции (p=0,076).

При разделении обследованных по гендерному признаку было выявлено достоверное снижение ПОС у курящих девушек по сравнению с некурящими (78,67±14,05% и 91,00±16,06% соответственно; p=0,046). Таким образом, можно предположить, что у лиц женского пола признаки бронхиальной обструкции появляются раньше и уже при небольшом стаже курения. Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы. Известно, что ХОБЛ у женщин характеризуется более коротким анамнезом и развивается при меньшем стаже курения [8].

Среди нарушений ФВД наиболее распространенным оказалось некоторое снижение ФЖЕЛ (у 52% курильщиков и 44% некурящих), хотя различия в частотах были статистически недостоверными (χ²=0,26; p=0,61).

2. Состояние системы оксиданты/антиоксиданты.

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы представлены в таблице 3. В основной группе молодых курильщиков были выявлены маркеры активации антиоксидантной системы. Так, уровень СОД в группе курильщиков был достоверно более высоким, чем в контрольной группе некурящих студентов (p=0,000). Увеличение средних значений каталазы у курящих студентов находилось на уровне статистической тенденции (p=0,067) по сравнению с контролем. С другой стороны, у студентов-курильщиков выявлено достоверное снижение показателя максимальной интенсивности свечения I max, отражающего потенциальную способность биологических тканей к свободно-радикальному окислению (p=0,005), а также светосуммы S (p=0,032). Уровень МДА, маркера перекисного окисления липидов, в обеих группах оказался приблизительно одинаковым.

3. Корреляционные связи между параметрами ФВД и показателями оксидативного стресса у курящих студентов.

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика интенсивности курения студентов-медиков

Показатель	M±SD или Me [0,25p; 0,75p]
Возраст начала курения, лет	14±2,73
Стаж курения, лет	5,56±2,78
Количество выкуриваемых сигарет в день	20 [12; 30]
Индекс курения пачко/лет	3 [2; 6]

ТАБЛИЦА 2.

Основные спирометрические параметры у молодых курильщиков в основной и в контрольной группах

Показатель	Основная группа (курильщики)	Контрольная группа (некурящие)	p
ФЖЕЛ, % от должного	80,52±13,66	79,06±12,71	0,731
ОФВ ₁ , % от должного	91,85±11,89	89,94±13,99	0,635
Тиффно, %	121 [118;121]	119 [119;119,75]	0,248
ПОС, % от должного	84,29±13,08	92,19±14,86	0,076
МОС ₂₅ , % от должного	149,27±30,09	147,13±32,98	0,83
МОС ₅₀ , % от должного	115,5±17,91	119,31±23,41	0,555
МОС ₇₅ , % от должного	94,48±14,19	101,44±14,87	0,135

ТАБЛИЦА 3.

Сравнительная характеристика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов у студентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (курильщики)	Контрольная группа (некурящие)	p
СОД, ед. акт./г Нб*мин	585,6±259,05	280,32±130,98	0
Каталаза, ед. акт./г Нб*мин	13,78±5,53	11,09±0,19	0,067
МДА, нмоль/л	1,09±0,3	1,01±0,19	0,421
I max, mv	23,58±2,19	27,97±5,77	0,005
S, mv	1,74±0,81	2,53±0,94	0,032

ТАБЛИЦА 4.

Корреляционные связи пиковой объемной скорости с состоянием системы оксиданты/антиоксиданты у курящих студентов

Показатель ФВД, коррелирующий с ПОС	SR, Gamma, r, p
СОД	$S_R=0,403$; $p=0,087$
Каталаза	$r=-0,307$; $p=0,201$
МДА	$S_R=0,167$; $p=0,495$
I max	$S_R=-0,533$; $p=0,019$
Светосумма S	$\text{Gamma}=-0,341$; $p=0,042$

ТАБЛИЦА 5.

Корреляционные связи между показателями ФВД и ПОЛ в группе курящих студентов (коэффициент корреляции Пирсона r, p)

Показатель	Тиффно	МОС ₇₅	МОС ₅₀	МОС ₂₅	ПОС
I max	0,015; $p=0,951$	-0,488; $p=0,034$	-0,479; $p=0,038$	-0,352; $p=0,140$	-0,464; $p=0,045$
S	-0,643; $p=0,003$	-0,377; $p=0,111$	-0,749; $p=0,000$	-0,619; $p=0,005$	0,057; $p=0,818$

У курящих студентов были проанализированы взаимосвязи между параметрами ФВД и состоянием оксидантной/антиоксидантной системы. ФЖЕЛ и ОФВ₁ не коррелировали с показателями ПОЛ или активностью АО ферментов. Наибольшее влияние оксидативный стресс оказывал на ПОС. Как видно из таблицы 4, низкие значения ПОС сопровождалась высокой активностью ПОЛ, определяемой с помощью показателя I max ($S_R=-0,533$; $p=0,019$). Кроме того, повышение ПОС ассоциировалось со снижением светосуммы S, что отражало высокую антиоксидантную защиту ($\text{Gamma}=-0,341$; $p=0,042$).

При построении матриц коэффициентов корреляции были установлены статистически значимые отрицательные корреляции I max с МОС₅₀, МОС₇₅ и ПОС, а также светосуммы S, находящейся в обратной зависимости от АО активности, с индексом Тиффно, МОС₂₅ и МОС₅₀ (см. табл. 5). Достоверных корреляций ФВД с маркером перекисного окисления липидов – МДА, и с ферментами антиоксидантной системы (СОД, каталаза) не было выявлено.

Воздействие раздражителей табачного дыма с последующей активацией макрофагов, нейтрофилов, эпителиальных и других клеток приводит к продукции свободных радикалов, в первую очередь, супероксидного аниона и гидроксильного радикала. Кислородные радикалы усиливают повреждение эпителия верхних и нижних дыхательных путей, вызывая отек слизистой бронхов, мукоцилиарную дисфункцию, повышение холинергического тонуса и гиперреактивности бронхов, что создает обратимый компонент бронхиальной обструкции. Вследствие ремоделирования легочной ткани формируется необратимая брон-

хиальная обструкция, характерная для больных ХОБЛ [9]. Известно, что существует прямая зависимость между числом выкуриваемых сигарет и скоростью снижения ОФВ₁ [10]. В исследовании NHANES ограничение скорости воздушного потока было зарегистрировано у 14,2% курящих мужчин, у 6,9% бывших курильщиков и только у 3,3% никогда не куривших. Среди женщин эти показатели составляли 13,6%, 6,8% и 3,1% соответственно [11].

С другой стороны, под влиянием курения и оксидативного стресса усиливается синтез эндогенных антиоксидантов (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза и другие), которые нейтрализуют оксидативные реакции. Выявленные нами повышение СОД, снижение светосуммы S и интенсивности свечения I max являются отражением этих процессов у курильщиков с небольшим стажем. Установленные корреляции между маркерами ПОЛ/АО активности (I max и S) и скоростными параметрами форсированного выдоха свидетельствуют об участии системы оксиданты/антиоксиданты в генезе функциональных вентиляционных нарушений уже на ранних этапах курения. При этом хорошая АО защита ассоциируется с более высокими значениями индекса Тиффно, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅.

Можно ожидать, что в дальнейшем при длительном воздействии табачного дыма происходит истощение АО защиты и развитие оксидативного стресса, при котором респираторный тракт подвергается структурным и функциональным изменениям, характерным для ХОБЛ.

Выводы

Таким образом, уже при небольшом стаже курения показана возможность формирования внешнего дыхания (прежде всего у женщин), которое находится в зависимости от баланса в системе оксиданты/антиоксиданты. Хорошая антиоксидантная защита ассоциируется с более благоприятным профилем функции внешнего дыхания. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между вентиляционными нарушениями и активацией перекисного окисления липидов у молодых, относительно здоровых курильщиков.

ЛИТЕРАТУРА

- Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi. NewYork: Longmans-Green, 1912.
- Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. РМЖ. 2008. Т. 16. № 22. С. 1477-1481.
Chuchalin A.G. Tabakokurenije i bolezni organov dyhaniya. RMJ. 2008. T. 16. № 22. S. 1477-1481.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014. № 3. С. 15-54.
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov S.R. i dr. Federal'nyeklinicheskiyereko mendaziipodiagnostikeilecheniyuchronicheskoyobstruktivnoyboleznillegkich. Pulmonologiya. 2014. № 3. S. 15-54.
- Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера. 2002. № 1 (4). С. 24-25.
Soodaeva S.K. Rol'svobodnoradikal'nogookisleniyavpatogenezeCHOBL. Atmosfera. 2002. № 1 (4). S. 24-25.
- Бова А.А., Лапизкий Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинские новости. 2007. № 9. С. 7-14.
Bova D.V., Lapizkiy D.V. Sovremennypodchodykdiagnotikeilecheniyuishe micheskojbolezniserdzaubolnyhchronicheskoyobstruktivnoybolezny'ylegich. Medizinskiyenovosti. 2007. № 9. S. 7-14.

6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.

Global initiative for chronic obstructive lung disease (revised 2011) / Per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo. M.: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo, 2012. 80 s.

7. Kohansal R., Agusti P.A., Buist A.S. et al. Thenaturalhistoryofchronicairflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009.Vol. 180. P. 3-10.

8. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин. *Пульмонология.* 2010. № 1. С. 111-118.

Zvetkova O.A., Mustafina M.Ch. Chronicheskayaobstructivnayabolezn'legki chuzhenshchin. Pulmonologiya. 2010. № 1. S. 111-118.

9. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.

Chronicheskayaobstructivnayabolezn'legkich / Pod red. A.G. Chuchalina. M.: Atmosfera, 2008. 568 s.

10. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Хроническая обструктивная болезнь легких у курящих: ранняя стадия болезни. *Терапевтический архив.* 2009. № 3. С. 82-84.

Antonov N.S., Sacharova G.M. Chronicheskayaobstructivnayabolezn' legkichukuryaschich: ranniyastadiyabolezni. Terapevticheskiy archiv. 2009. № 3. S. 82-84.

11. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. *Благовещенск.* 2011. 132 с.

Kolosov V.P., Trophimova A. Yu., Naryshkina S.V. Kachestvozhizn ibolnychobstruktivnoyboleznyulegkich. Blagoveshchensk. 2011. 132 s.

