

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ НЕЙТРОФИЛОВ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ

*Кратнов А.Е., Тимганова Е.В., Королева Е.В.*

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», 150000 Ярославль

*Цель исследования — изучить ремоделирование сердца и его влияние на внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у мужчин с ожирением. Материалы и методы. У 85 мужчин в возрасте от 30 до 63 лет без ишемической болезни сердца проведено эхокардиографическое исследование с оценкой диастолических свойств и диагностикой ремоделирования левого желудочка, изучены кислородзависимый метаболизм и антиоксидантная защита в нейтрофилах. Результаты и обсуждение. Увеличение степени ожирения у мужчин приводит к росту частоты развития диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда левого желудочка, что сопровождается повышением активности миелопероксидазы в нейтрофилах. Наибольшая активность миелопероксидазы в нейтрофилах выявлена у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка. Заключение. Повышение степени ремоделирования сердца при увеличении степени ожирения у мужчин сопровождается активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов.*

*Ключевые слова:* ожирение; ремоделирование сердца; нейтрофилы.

### REMODELING OF HEART AND NEUTROPHIL INTRACELLULAR METABOLISM IN OBESE MEN

*Kratnov A.E., Tiganova E.V., Koroleva E.V.*

Yaroslavl State Medical Academy, Russia

*Aim. To study remodeling of heart and its influence on intracellular metabolism of neutrophils in obese men. Materials and methods. 85 men aged 30-63 years free from coronary heart disease underwent ECG examination with the evaluation of diastolic properties and diagnostics of left ventricle remodeling with special reference to oxygen-dependent metabolism and antioxidant protection of neutrophils. Results and discussion. Increased degree of obesity in men leads to enhanced frequency of diastolic dysfunction and left ventricular myocardium remodeling accompanied by a rise in myeloperoxidase activity in neutrophils. The latter was especially high in patients with concentric hypertrophy of left ventricular myocardium. Conclusion. Increased degree of heart remodeling with enhanced severity of obesity in men is accompanied by activation of oxygen-dependent metabolism in neutrophils.*

*Key words:* obesity; heart remodeling; neutrophils.

Ремоделирование сердца, включающее комплекс изменений размера, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда и осложняющееся сердечной недостаточностью, развивается под влиянием разных факторов [1]. Доказано, что ожирение также приводит к изменению геометрии сердца; на ранней стадии заболевания это обусловлено нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). У лиц с ожирением III степени наблюдаются более выраженные структурные изменения сердца, которые описываются как кардиопатии ожирения. Поэтому не вызывает сомнений, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности [2].

В последние годы выявлено, что хроническая сердечная недостаточность характеризуется наличием выраженного окислительного стресса, который проявляется снижением скорости ферментативной утилизации активных форм кислорода и увеличением образования продуктов липопероксидации [3]. Одним из факторов развития окислительного стресса при сердечной недостаточности могут быть нейтрофилы, являющиеся важным источником активных форм кислорода [4].

Целью исследования было изучение ремоделирования сердца и его влияния на внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у мужчин с периферическим ожирением.

### Материал и методы

Обследовано 85 мужчин в возрасте от 30 до 63 лет (средний возраст  $46,3 \pm 7,5$  года). Для оценки степени периферического ожирения рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Ожирение встречалось у 66 (77,6%) обследованных, из них у 43 (65,2%) выявлено ожирение I степени (ИМТ 30—34,9 кг/м<sup>2</sup>), у 18 (27,3%) — II степени ожирения (ИМТ 35—39,9 кг/м<sup>2</sup>), у 5 (7,5%) — III степени (ИМТ 35—39,9 кг/м<sup>2</sup>).

У 42 (49,4%) обследованных выявлена артериальная гипертензия, из них у 37 (88,1%) I степени и у 5 (11,9%) II степени. Достоверного различия количества случаев артериальной гипертензии у пациентов с ожирением (53%) и без ожирения (36,8%) не выявлено.

Критериями исключения из исследования являлись сахарный диабет 2-го типа, бронхиальная астма, злокачественные новообразования, воспалительные хронические заболевания почек, хронический алкоголизм, ишемическая болезнь сердца, для диагностики которой выполняли электрокардиографию, велоэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию.

Эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере Philips En Visor C. Расчет показателей ЛЖ производили по методу дисков (модифицированный алгоритм метода Симпсона). Для оценки диастолических свойств изучали время изоволюмического расслабле-

ния (IVRT, мс), время замедления раннего наполнения (DT, мс), отношение пиков скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (E/A), отношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах (S/D), максимальную скорость диастолического ретроградного кровотока в легочных венах (Ar). Диастолическую дисфункцию диагностировали при фракции выброса ЛЖ 50% и более в зависимости от возраста пациентов. Выделяли 3 типа нарушения наполнения ЛЖ (с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный), которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции. Для дифференциальной диагностики псевдонормального типа диастолической дисфункции использовали изменение показателей: S/D менее 1 и Ar более 30 см/с [5, 6]. С целью диагностики ремоделирования ЛЖ определяли: массу миокарда ЛЖ по формуле  $0,8 \cdot (1,04 \cdot (\text{конечный диастолический размер} + \text{толщина межжелудочковой перегородки} + \text{толщина задней стенки ЛЖ})^3 - (\text{конечный диастолический размер}^3)) + 0,6 \text{ г}$ ; индекс массы миокарда (иММ) ЛЖ по формуле: масса миокарда/площадь поверхности тела; индекс относительной толщины стенок ЛЖ (иОТС) по формуле  $(2 \cdot \text{толщина задней стенки ЛЖ}) / \text{конечный диастолический размер}$ . Оценку геометрической модели ЛЖ проводили с учетом иММ и иОТС: нормальная геометрия — иММ до 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и до 95 г/м<sup>2</sup> для женщин, иОТС до 0,42; эксцентрическая гипертрофия — увеличение иММ при нормальном иОТС; концентрическое ремоделирование — нормальный иММ, иОТС более 0,42; концентрическая гипертрофия — увеличение иММ, иОТС более 0,42 [7, 8].

Материалом для исследования внутриклеточного метаболизма нейтрофилов являлась периферическая кровь, анализ которой осуществляли при поступлении больных в стационар. Нейтрофилы выделяли из гепаринизированной крови в двойном градиенте плотности фикола—верографина: 1,077 и 1,092 г/мл. Для изучения активности НАДФ-Н-оксидазы в нейтрофилах использовали тест спонтанного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), который проводили с применением спектрофотометрического метода по T. Gentle и R. Thompson [9] с использованием 0,2% раствора НСТ и растворением восстановленного диформаза в смеси калия гидроксида и диметилсульфоксида. В качестве индуктора кислородзависимого метаболизма фагоцитов использовали фитогемагглютинин из бобов фасоли (*Phaseolus vulgaris*). Активность миелопероксидазы в нейтрофилах изучали спектрофотометрическим методом с использованием 0,04% раствора орто-фенилендиамина с добавлением 0,33% раствора перекиси водорода [10]. Определение пероксида водорода в нейтрофилах проводили с использованием количественного спектрофотометрического метода по A. Pick и Y. Keisari [11] и 0,2% раствора фенолового красного. Активность глутатионре-

дуктазы в нейтрофилах изучали с применением количественного спектрофотометрического метода по степени окисления НАДФ-Н [12]. Определение активности каталазы в нейтрофилах основывалось на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [13]. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу A. Digean и B. Mayer в модификации В. Гашковой и соавт. [14].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде абсолютных значений и процентов для категориальных переменных, в виде средних значений и стандартного отклонения для непрерывных переменных. Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Межгрупповые различия непрерывных переменных оценивали с помощью критерия Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Нарушение диастолической функции ЛЖ выявлено у 44 (51,8%) мужчин, из них у 29 (65,9%) нарушение релаксации и у 15 (34,1%) псевдонормализация ЛЖ. Структурное ремоделирование ЛЖ диагностировано у 37 (43,5%) обследованных, из них у 28 (75,7%) концентрическое ремоделирование и у 9 (24,3%) концентрическая гипертрофия. Нарушения систолической функции, рестриктивного типа диастолической дисфункции, эксцентрической гипертрофии ЛЖ не выявлено. У пациентов с ожирением диастолическая дисфункция (56,1% > 36,8%) и ремоделирование ЛЖ (48,5% > 26,3%;  $p = 0,08$ ) встречались чаще. Увеличение степени ожирения сопровождалось ростом числа случаев диагностики диастолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ, максимальное количество которых наблюдалось при ожирении III степени (табл. 1).

При изучении внутриклеточного метаболизма нейтрофилов выявлено, что у пациентов с наличием диастолической дисфункции ЛЖ выше внутриклеточная активность миелопероксидазы ( $11 \pm 13,2 > 6,7 \pm 6,5$

**Таблица 1. Диастолическая дисфункция и ремоделирование ЛЖ у обследованных в зависимости от степени ожирения**

| Показатель                        | Нет ожирения (n = 19) | Ожирение           |                     |                     |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
|                                   |                       | I степени (n = 43) | II степени (n = 18) | III степени (n = 5) |
| Диастолическая дисфункция, n (%): | 7 (36,8)              | 24 (55,8)          | 10 (55,6)           | 3 (60)              |
| замедление релаксации             | 3 (42,9)              | 19 (79,2)          | 5 (50)              | 2 (66,7)            |
| псевдонормальный тип              | 4 (57,1)              | 5 (20,8)           | 5 (50)              | 1 (33,3)            |
| Ремоделирование, n (%):           | 5 (26,3)              | 20 (46,5)          | 9 (50)              | 3 (60)              |
| концентрическое ремоделирование   | 4 (80)                | 16 (80)            | 7 (77,8)            | 1 (33,3)            |
| концентрическая гипертрофия       | 1 (20)                | 4 (20)             | 2 (22,2)            | 2 (66,7)            |

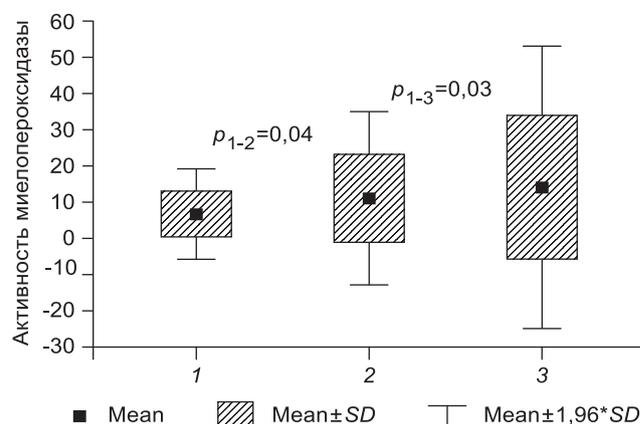
SED;  $p = 0,06$ ). Достоверное повышение активности миелопероксидазы в нейтрофилах наблюдалось у пациентов с ремоделированием ЛЖ ( $11,8 \pm 14,2 > 6,7 \pm 6,3$  SED;  $p = 0,02$ ), что сопровождалось тенденцией к увеличению содержания пероксида водорода ( $54,1 \pm 23,5 > 46,4 \pm 22,7$  ед. опт. пл.) и снижению активности каталазы ( $316,5 \pm 111,4 < 325,7 \pm 119,2$  мкат/л;  $p = 0,09$ ) в фагоцитах. Уровень ЦИК в плазме крови у пациентов с отсутствием или наличием ремоделирования ЛЖ не различался (табл. 2). Увеличение степени геометрической модели ЛЖ сопровождалось повышением активности миелопероксидазы в нейтрофилах (см. рисунок), активность которой у мужчин с концентрической гипертрофией была выше, чем у пациентов с концентрическим ремоделированием ( $14,1 \pm 19,9 > 11,1 \pm 12,2$  SED) миокарда ЛЖ. Таким образом, увеличение степени периферического (не абдоминального) ожирения у мужчин приводит к росту частоты развития диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда ЛЖ, что сопровождается повышением активности миелопероксидазы в нейтрофилах.

Согласно прогнозам, к 2015 г. более чем у 700 млн взрослых людей будут выявлять ожирение, которое наряду с курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа относится к числу наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что риск преждевременной смерти у лиц с 40% избыточной массы тела в 2 раза выше по сравнению с таковым у людей с нормальной массой тела [15]. Одним из факторов, повышающих риск фатального исхода при ожирении, является развитие структурных изменений сердца, осложняющихся сердечной недостаточностью. Показано, что увеличение ИМТ на  $1 \text{ кг/м}^2$  у мужчин на 5% повышает риск развития сердечной недостаточности независимо от других факторов риска [16]. В настоящем исследовании увеличение степени ожирения сопровождалось ростом числа случаев диастолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ. Среди различных механизмов, способствующих ремоделированию сердца при ожирении, рассматривается повышение нейрогуморальной активности вследствие постепенного увеличения объема циркулирующей крови, а также под влиянием синтезируемого в жировой ткани лептина, повышающего симпатическую активность. Механизмом, способствующим развитию сократительной дисфункции миокарда при ожирении, является также окислительный стресс [2, 17]. Структурно лептин имеет сходство с провоспалительными цитокинами — интерлейкинами 6 и 12. Полагают, что лептин активирует фагоциты, стимулируя в них секрецию цитокинов, усиливает экспрессию молекул адгезии, способствует развитию окислительного стресса [18, 19]. На фоне развития окислительного стресса происходит повреждение регуляторных и сократительных белков, нарушение работы  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы

**Таблица 2. Цитохимические показатели у обследованных мужчин в зависимости от наличия ремоделирования ЛЖ ( $M \pm m$ )**

| Показатель   | Нет ремоделирования (n = 48) | Есть ремоделирование (n = 37) | p      |
|--|------------------------------|-------------------------------|--------|
| Тест с НСТ, нмоль:   |                              |                               |        |
| спонтанный   | 98,2 ± 23                    | 97,8 ± 21,8                   | > 0,05 |
| стимулированный  | 108,3 ± 23,8                 | 104,4 ± 21,1                  | > 0,05 |
| Миелопероксидаза, SED                                      | 6,7 ± 6,3                    | 11,8 ± 14,2                   | 0,02   |
| Пероксид водорода, ед. опт. пл.                            | 46,4 ± 22,7                  | 54,1 ± 23,5                   | > 0,05 |
| Глутатионредуктаза, нмоль·л <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup> | 284,8 ± 100,1                | 296,6 ± 104,9                 | > 0,05 |
| Каталаза, мкат/л   | 352,7 ± 119,2                | 316,5 ± 111,4                 | > 0,05 |
| ЦИК, ед. опт. пл.  | 41,1 ± 17,9                  | 40,8 ± 17,5                   | > 0,05 |

саркоплазматического ретикулула, способствующее накоплению кальция в кардиомиоцитах. Дисфункция миокарда в свою очередь приводит к активации нейрогуморальных компенсаторных механизмов, в том числе симпатической части вегетативной нервной системы [20]. Таким образом, механизмом, приводящим к активации фагоцитов у лиц с кардиопатией ожирения, может быть гиперкатехоламинемия, возникающая под влиянием как лептина, синтезируемого адипоцитами пропорционально массе жировой ткани, так и развивающегося ремоделирования сердца. При введении адреналина количество нейтрофилов в крови увеличивается за счет перехода в циркуляцию части пристеночных клеток маргинального пула [21]. Показано, что окисление адреналина в присутствии активированных нейтрофилов идет в основном по пути адренохрома с образованием свободных радикалов кислорода [22]. В настоящем исследовании наличие ремоделирования сердца у мужчин с ожирением на фоне отсутствия различий содержания ЦИК сопровождалось повышением активности миелопероксидазы и увеличением содержания пероксида водорода в нейтрофилах, что может способствовать развитию окислительного стресса. Известно, что миелопероксидаза участвует в образовании мощного эндогенного окислителя — хлорноватой кислоты, при взаимодействии которой с липидными ради-



**Активность миелопероксидазы в нейтрофилах в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ. 1 — нет ремоделирования; 2 — концентрическое моделирование; 3 — концентрическая гипертрофия ЛЖ.**

калами образуются активные галоидные радикалы, являющиеся активными участниками процесса свободнорадикального окисления липидов [23]. Наибольшая активность миелопероксидазы выявлена у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда. Фремингемское и другие исследования показали, что гипертрофия миокарда ЛЖ является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений

ритма, а также повышает смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях в 2,3 раза [1].

## Заключение

Увеличение степени ожирения приводит к повышению частоты развития диастолической дисфункции и ремоделирования левого желудочка, увеличение степени которого сопровождается активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов.

## Сведения об авторах:

### Ярославская государственная медицинская академия

Кафедра терапии педиатрического факультета

Кратнов Андрей Евгеньевич (Kratnov A.E.) — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; e-mail: kratnov@mail.ru

Тимганова Елена Вадимовна (Timganova E.V.) — интерн кафедры.

Королева Елена Владимировна (Koroleva E.V.) — аспирант кафедры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2002; 5: 232—8.
2. Дедов И.И., Александров А.А. *Сердце и ожирение. Ожирение и метаболизм*. 2006; 1: 14—20.
3. Арзамасцева Н.Е., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Агеев Ф.Т., Лапина Ю.В. и др. Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете 2-го типа (по результатам программы РЭМБО). *Сердечная недостаточность*. 2006; 7(4): 194—9.
4. Кратнов А.Е., Пивень О.Е., Кратнов А.А., Румянцев М.И., Матыцин С.Л. Уровень провоспалительных цитокинов, фактора Виллебранда, С-реактивного белка, метаболической активности нейтрофилов и антиоксидантной защиты плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца, осложненной развитием сердечной недостаточности. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2007; 2: 34—9.
5. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiography*. 2009; 10(2): 165—93.
6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 14(7): 379—472.
7. Lang R. M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiography*. 2006; 7: 79—108.
8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550—8.
9. Gentle T.A., Thompson R.A. Neutrophil function tests in clinical immunology. In: Gooi H.G., Chapel H., eds. *Clinical Immunology. A Practical Approach*. New York: Oxford University Press; 1990: 57—9.
10. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Спектрофотометрический способ определения активности миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках. *Лабораторное дело*. 1991; 3: 56—9.
11. Pick A., Keisari Y. Superoxide anion and hydrogen peroxide production by chemically elicited peritoneal macrophages. *Cell. Immunol.* 1981; 59: 301—8.
12. Кратнов А.Е., Потапов П.П., Власова А.В., Углов Е.С., Сухоруков В.С. Активность глутатионредуктазы в нейтрофилах у больных муковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005; 2: 33—7.
13. Мамонтова Н.С., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. Активность каталазы при хроническом алкоголизме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994; 1: 27—8.
14. Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Циркулирующие комплексы у больных иммунокомплексными заболеваниями и после трансплантации почек. *Чехословацкая медицина*. 1978; 2: 117—22.
15. Malnick S.D., Knobler H. The medical consequences of obesity. *Quart. J. Med.* 2006; 99: 565—79.
16. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W., Benjamin E.J., Larson M.G. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 305—13.
17. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А., Воробьева Ю.В. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4: 93—9.
18. Das U.N. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001; 17: 953—66.
19. Cave M.C., Hurt R.T., Frazier T.H., Matheson P.J., Garrison R.N., McClain C.J. et al. Obesity, Inflammation, and the Potential Application of Pharmacconutrition. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23(1): 16—34.
20. Сторожаков Г.И. Дилатационная кардиомиопатия — связь с воспалением. *Сердечная недостаточность*. 2008; 2: 91—6.
21. Серов В.В., Пауков В.С. *Воспаление*. М.: Медицина; 1995.
22. Matthews S.B., Henderson A.H., Campbell A.K. The adrenochrome pathway: the major for adrenalin catabolism by polymorphonuclear leucocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1985; 17: 339—48.
23. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2000; 7: 48—57.

## REFERENCES

1. Shlyakhto E.V., Konradi A.O. The remodeling of the heart at essential arterial hypertension. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2002; 5: 232—8. (in Russian)
2. Dedov I.I., Aleksandrov An.A. *Heart and obesity. Ozhirenie i metabolism*. 2006; 1: 14—20. (in Russian)
3. Arzamastseva N.E., Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Ageev F.T., Lapina Yu.V. et al. Oxidizing stress at chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus (by results of program REMBO). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006; 7(4): 194—9. (in Russian)
4. Kratnov A.E., Piven O.E., Kratnov A.A., Romyantsev M.I., Matytsin S.L. Level of proinflammatory cytokines, von Willebrand factor, C-reactive protein, metabolic activity of neutrophils and antioxidative protection of blood plasma at patients with ischemic heart disease complicated development of heart failure. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2007; 2: 34—9. (in Russian)
5. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiography*. 2009; 10(2): 165—93.
6. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. National recommendations OSSH, RKO and RNMOТ on diagnostics and treatment of CHF (the fourth revision). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 14(7): 379—472. (in Russian)
7. Lang R. M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiography*. 2006; 7: 79—108.
8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550—8.
9. Gentle T.A., Thompson R.A. Neutrophil function tests in clinical immunology. In: Gooi H.G., Chapel H., eds. *Clinical Immunology. A Practical Approach*. New York: Oxford University Press; 1990: 57—9.
10. Saidov M.Z., Pinegin B.V. Spectrophotometry way of definition activity myeloperoxidase in phagocytic cells. *Laboratornoe delo*. 1991; 3: 56—9. (in Russian)

11. Pick A., Keisari Y. Superoxide anion and hydrogen peroxide production by chemically elicited peritoneal macrophages. *Cell. Immunol.* 1981; 59: 301—8.
12. Kratnov A.E., Potapov P.P., Vlasova A.V., Uglov E.S., Sukhorukov V.S. The activity of glutathionereductase in neutrophils of patients with mucoviscidosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2005; 2: 33—7. (in Russian)
13. Mamontova N.S., Beloborodova E.I., Tukulova L.I. Activity of catalase at chronic dipsomania. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 1994; 1: 27—8. (in Russian)
14. Gashkova V., Matl I., Kashlik I. Circulating complexes in patients with immune complex diseases and after transplantation of kidneys. *Chekhoslovatskaya meditsina.* 1978; 2: 117—22.
15. Malnick S.D., Knobler H. The medical consequences of obesity. *Quart. J. Med.* 2006; 99: 565—79.
16. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W., Benjamin E.J., Larson M.G. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 305—13.
17. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A., Vorob»eva Yu.V. Features of morphology, structure and function of the heart at obesity. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2012; 4: 93—9. (in Russian)
18. Das U.N. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001; 17: 953—66.
19. Cave M.C., Hurt R.T., Frazier T.H., Matheson P.J., Garrison R.N., McClain C.J. et al. Obesity, Inflammation, and the Potential Application of Pharmaconutrition. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23(1): 16—34.
20. Storozhakov G.I. Dilated cardiomyopathy — connection with an inflammation. *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2008; 2: 91—6. (in Russian)
21. Serov V.V., Paukov V.S. Inflammation. Moscow: Meditsina; 1995. (in Russian)
22. Matthews S.B., Henderson A.H., Campbell A.K. The adrenochrome pathway: the major for adrenalin catabolism by polymorphonuclear leucocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1985; 17: 339—48.
23. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Free radical process in diseases of the cardiovascular system. *Kardiologiya.* 2000; 7: 48—57. (in Russian)

Поступила 25.04.14  
Received 25.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014  
УДК 616.248-092:612.127]-08-07

## ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: МЕТОД КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ИНГАЛЯЦИИ ФОСФОЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Лисица А.В.<sup>1</sup>, Соодаева С.К.<sup>2</sup>, Климанов И.А.<sup>2</sup>, Аверьянов А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, 115682 Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, 105077 Москва

*Представлены результаты проспективного простого слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по оценке динамики биомаркеров оксидативного стресса (суммарная концентрация нитрат- и нитрит-анионов в конденсате выдыхаемого воздуха и плазме крови, рН конденсата выдыхаемого воздуха, общая антиоксидантная активность плазмы крови) на фоне ингаляционного введения фосфолипидных наночастиц у пациентов с бронхиальной астмой. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии предложенного метода терапии на динамику основных показателей оксидативного стресса у больных, о снижении концентрации метаболитов оксида азота и повышении общей антиоксидантной активности плазмы крови. Клинически значимых нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; фосфолипиды; оксидативный стресс; репарация мембран; суммарная концентрация нитрат- и нитрит-анионов в конденсате выдыхаемого воздуха и плазме крови; рН конденсата выдыхаемого воздуха; общая антиоксидантная активность плазмы крови; рандомизированное контролируемое исследование.

### OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA: A METHOD OF CORRECTION BY INHALATION OF PHOSPHOLIPID NANOPARTICLES

Lisitsa A.V.<sup>1</sup>, Soodaeva S.K.<sup>2</sup>, Klimanov I.A.<sup>2</sup>, Aver'yanov A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research and Practical Centre of Specialized Medical Aids and Medical Technologies, Moscow; <sup>2</sup>Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

*The authors present the results of a prospective simple blind randomized placebo-controlled study for the evaluation of dynamics of biomarkers of oxidative stress (total concentration of nitrate- and nitrite-anions in condensed exhaled breath and plasma, pH of exhaled breath, total antioxidative activity of plasma in patients with bronchial asthma inhaling phospholipid nanoparticles. The results suggest significant positive effect of proposed therapy on dynamics of the main parameters of oxidative stress including reduced concentration of nitric oxide metabolites and increased total antioxidative activity of plasma. No clinically significant reactions were documented.*

**Key words:** bronchial asthma; phospholipids; oxidative stress; membrane reparation; total concentration of nitrate- and nitrite-anions in condensed exhaled breath and plasma; pH of exhaled breath; total antioxidative activity of plasma; randomized placebo-controlled study.

В настоящее время воздействие активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) считают универсальным механизмом повреждения как белковых, так и липидных структурных компонентов клетки [1]. АФК и АФА образуются в ходе окисления различных биологических молекул (в первую очередь

фосфолипидов), повреждения внеклеточного матрикса, инактивации защитных свойств основных антиоксидантных систем [2].

Естественными основными антиоксидантами, в норме присутствующими в любой клетке любой ткани организма, являются [3]: