ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 577.158:612.014.4:616.24-036.12

© В.Л. Назифуллин, Ф.Х. Камилов, Т.М. Ильясова, А.Р. Шамсутдинов, 2007

В.Л. Назифуллин, Ф.Х. Камилов, Т.М. Ильясова, А.Р. Шамсутдинов
**ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

В развитии хронической обструктивной болезни лёгких ведущую роль играет действие неблагоприятных факторов внешней среды с нарушением баланса в системе оксиданты-антиоксиданты. Исследование уровня продуктов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха у больных хронической обструктивной болезнью лёгких различной степени тяжести свидетельствует о возрастании интенсивности липопероксидации и угнетении ферментативного звена антиоксидантной защиты по мере прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, конденсат выдыхаемого воздуха.

V.L. Nazifullin, F.Kh. Kamilov, T.M. Ilyasova, A.R. Shamsutdinov
**THE CHANGE OF THE LEVEL OF PRODUCTS OF LIPID PEROXIDATION
AND OF ACTIVITY OF ENZYMES OF ANTIOXIDANT PROTECTION
OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
OF DIFFERENT SEVERITY LEVEL**

In the development of chronic obstructive pulmonary disease the main role is played by the influence of environmental adversity with imbalance in the system "oxidant-antioxidant". The study of the level of products of lipid peroxidation and of activity of enzymes of antioxidant protection in blood plasma and expiratory air condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease of different severity level is evidence of increase of intensity of lipid peroxidation and of oppression of enzymic element of antioxidant protection as far as the disease progresses.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, peroxide oxidation of lipids, anti-oxidant protection, condensate of the exhaled air.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему во всём мире (1,6). Это заболевание с прогрессирующей, частично обратимой обструкцией, которая связана с воспалением дыхательных путей, возникающим под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды - курения, профессиональных вредностей, поллютантов и др. (5). Важной особенностью условий возникновения ХОБЛ у конкретного индивидуума является длительное, исчисляемое десятилетиями, действие факторов риска, из которых ведущим является табакокурение (13,16).

Согласно современной концепции, патофизиологической основой прогрессирующей обструкции дыхательных путей является хронический воспалительный процесс в лёгких, когда в ответ на действие повреждающих

факторов внешней среды нарушается баланс между активностью про- и антиоксидантных, протеолитических и антипротеолитических процессов (5,10,11).

В норме существует баланс в системе оксиданты-антиоксиданты. При нарушении этого баланса под действием ксенобиотиков происходит неконтролируемая активация липопероксидации и образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), оказывающих при больших концентрациях цитотоксическое действие (3). Значительное усиление оксидантной нагрузки отмечается во время обострения заболевания и сразу же после курения. Это предполагает, что определение биомаркеров оксидативного стресса можно использовать в качестве дополнительных методов при мониторинговании состояния этих больных (2).

Центральное место в оксидативном стрессе занимает пероксидация липидов. Поэтому такое большое внимание уделяется раз-

виту методов, которые могли бы количественно определить как первичные, так и вторичные продукты пероксидации (14). Однако до сих пор не решена проблема интерпретации результатов биохимических показателей ПОЛ в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха в соответствии с выраженностью клинического и функционального состояния больных ХОБЛ. Учитывая ограниченность сведений в литературе по данной проблеме, представляется актуальным углублённое биохимическое исследование плазмы крови и конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) у больных ХОБЛ для своевременного выявления заболевания, оценки тяжести течения и прогнозирования осложнений.

Целью нашего исследования явилось изучение уровня продуктов липопероксидации и активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ различной степени тяжести в фазе обострения, как дополнительных диагностических критериев течения воспалительного процесса.

Материалы и методы

Всего обследовано 55 мужчин, страдающих ХОБЛ средней и тяжёлой степени тяжести, средний возраст которых составил $56,7 \pm 4,6$ лет. Критериями отбора в группу исследуемых больных ХОБЛ служили наличие у них объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) $< 80\%$, $\text{ОФВ1}/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$, длительный стаж курения более 20 лет, в среднем – $34,4 \pm 1,8$ лет. Критериями исключения служили: бронхиальная астма, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации. Из общего числа больных в I группу вошли 28 больных ХОБЛ средней степени тяжести, средний возраст которых составил $52,6 \pm 2,8$ лет, стаж курения – $29,2 \pm 5,1$ лет, индекс курящего человека (ИК) – $200,4 \pm 46,8$, стаж болезни – $14,7 \pm 2,5$ лет, объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) составил – $56,9 \pm 3,9\%$, форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) – $87,7 \pm 3,4\%$, $\text{ОФВ1}/\text{ФЖЕЛ} - 64,9 \pm 4,9$, пиковая скорость выдоха (ПСВ) – $357,8 \pm 23,4$ мл, среднее давление в лёгочной артерии (СДЛА) – $27,4 \pm 1,2$ мм рт.ст., сатурация кислорода (Sa O_2) – $95,5 \pm 0,31\%$. Во II группу вошли 27 больных ХОБЛ тяжёлой степени тяжести, средний возраст которых составил $59,8 \pm 1,7$ лет, стаж курения – $38,6 \pm 4,2$ лет, ИК – $334,4 \pm 24,6$, стаж болезни – $19,4 \pm 1,1$ лет, ОФВ1 – $31,1 \pm 3,6\%$, ФЖЕЛ – $45,8 \pm 4,7\%$, $\text{ОФВ1}/\text{ФЖЕЛ} - 67,9 \pm 6,4$, ПСВ –

$181,4 \pm 13,68$ мл, СДЛА – $38,3 \pm 3,1$ мм рт.ст., $\text{Sa O}_2 - 89,6 \pm 1,18\%$. Контрольную группу составили 27 практически здоровых лиц мужского пола соответствующего возраста.

Диагноз ХОБЛ был установлен на основании данных анамнеза, клиники, функциональных методов исследования в соответствии с Федеральной программой по ХОБЛ (2004) и рекомендациями GOLD (2006). Оценка результатов клинико-биохимического исследования у всех больных ХОБЛ, поступивших на стационарное лечение, проводилась в динамике: в первые 1-3 дня поступления в стационар и перед выпиской. Все клинические исследования выполнены на базе МЛПУ больницы №8 г. Уфы и кафедры биохимии Башкирского государственного медицинского университета.

Биохимические методы исследования включали определение в плазме крови и КВВ первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК), вторичных – кетодиенов (КД) и сопряжённых триенов (СТ) по методу Волчегорского И.А. и соавт. (4), малонового диальдегида (ТБК- реактивного продукта) по методу Карпищенко А.И. (7), а также конечных продуктов ПОЛ - Шиффовых оснований (ШО) по методу Волчегорского И.А. и соавт. (4). Уровень активности СОД и пероксидазы плазмы и КВВ оценивался по методике Терёхиной Н.А. и Петрович Ю.А. (12), каталаза – по методу Королюк М.А. и соавт. (8). Статистическую обработку материала проводили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля с помощью компьютерной программы “Statist”. Математическое обеспечение работы включало расчёт средней арифметической (M) и её стандартной ошибки (m). Для оценки статистической значимости различий средних использовали t – критерий (критерий Стьюдента) в доверительном интервале более 95%.

Результаты и обсуждение

У обследованных больных ХОБЛ средней и тяжёлой степени тяжести в фазе обострения отмечены нарушения в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита, которые характеризовались наличием системного оксидативного стресса, выражающегося значительной гиперпродукцией свободнорадикальных метаболитов и повышением вторичных и конечных продуктов липопероксидации (табл. 1).

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ средней и тяжёлой степени тяжести в фазе обострения

Показатель	Контрольная группа		ХОБЛ I группы		ХОБЛ II группы	
	Плазма	КВВ	плазма	КВВ	плазма	КВВ
n	27	27	28	28	27	27
ДК, ед./мл	0,670±0,01	0,647±0,042	0,680±0,02	0,663±0,025	0,706±0,02	0,702±0,01
КД, СТ, ед/мл	0,310±0,01	0,386±0,046	0,460±0,02*	0,410±0,02	0,465±0,021*	0,434±0,017
ШО, ммоль/л	0,110±0,005	0,164±0,027	0,210±0,019*#	0,205±0,015#	0,289±0,033*#	0,252±0,014*#
ТБКрп, мкмоль/л	3,140±0,15	2,422±0,186	3,806±0,167*	4,020±0,17*	3,916±0,193*	4,04±0,337*

различие показателей между группами статистически значимо, $p < 0,05$

Свободнорадикальное окисление играет одну из ключевых ролей в молекулярных механизмах патогенеза ХОБЛ (11). Исходя из этого, был проведён сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ в плазме крови и КВВ у больных ХОБЛ I и II группы. При анализе среднegrupповых значений концентрации продуктов липопероксидации в плазме крови и КВВ у больных ХОБЛ I и II группы в фазе обострения наблюдалось статистически значимое повышение ($p < 0,05$) КД, СТ, ШО и ТБК продуктов по сравнению с контролем. С увеличением степени тяжести заболевания интенсивность процессов ПОЛ в исследуемых средах нарастала. Выявлено, что у больных ХОБЛ тяжёлой степени в фазе обострения содержание конечных продуктов липоперок-

сидации (ШО) в плазме крови и КВВ статистически значимо выше ($p < 0,05$) в сравнении с больными ХОБЛ средней степени тяжести.

У исследуемых больных была изучена активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталазы, пероксидазы) в плазме крови и КВВ. Анализ среднegrupповых значений активности изучаемых ферментов показал (таблица 2), что у больных ХОБЛ I и II группы происходит истощение антиоксидантной защиты по сравнению с контролем, преимущественно на поздних стадиях заболевания. У больных II группы в плазме крови активность пероксидазы статистически значимо снижена по сравнению с больными из I группы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты у больных ХОБЛ средней и тяжёлой степени тяжести в фазе обострения

Показатель	Контрольная группа		ХОБЛ I группы		ХОБЛ II группы	
	плазма	КВВ	плазма	КВВ	плазма	КВВ
n	27	27	28	28	27	27
Каталаза, кат/мл	19,14±0,67	14,8±0,70	10,256±1,25*	11,25±1,04*	10,03±1,03*	10,796±0,89*
СОД, ед/мл	12,39±0,28	10,292±0,39	9,907±0,277*	8,983±0,63	9,548±0,23*	8,21±0,52*
Пероксидаза, Е/мл	281,6±3,5	241,9±8,692	225,8±3,96*#	223,2±4,5*	213,2±2,73*#	221,6±4,43*

*различие показателей с контролем статистически значимо, $p < 0,05$

различие показателей между группами статистически значимо, $p < 0,05$

Проведённые исследования подтверждают растущее число доказательств, что при ХОБЛ возникает дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты в сторону оксидантов (6). У обследованных больных с ХОБЛ средней и тяжёлой степени тяжести в стадии обострения маркеры оксидативного стресса найдены в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха.

Выводы

1. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в фазе обострения характеризуется

усилением перекисного окисления липидов и угнетением ферментативного звена антиоксидантной защиты в плазме крови конденсате выдыхаемого воздуха, которые прогрессируют по мере нарастания тяжести заболевания.

2. Изменение уровня продуктов липопероксидации и активности ферментов антиоксидантной защиты в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ в фазе обострения позволяет использовать этот неинвазивный метод для оценки состояния системы оксиданты-антиоксиданты у этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких как системное заболевание. Пульмонология 2007; 7: 104-116.
2. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). Пульмонология 2002; 2: 57-64.
3. Березюк Л.В. Исследование изменений перекисного окисления липидов у больных ХОБЛ. В кн.: Сборник работ IV конгресса пульмонологов Уральского федерального округа; Челябинск 2004, с.6-8.
4. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-

- изопропаноловых экстрактах. Вопросы мед. химии 1989; 127-129.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication № 2701, April 2001.
  6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006.
  7. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. С.- Петербург: Изд-во Интермедика; 1999; Т.2: 618-647.
  8. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. Дело 1988; 1: 16-18.
  9. Емельянов А.В. Диагностика и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал 2005; Т.13, 4: 183-189.
  10. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. Москва: Изд-во БИНОМ; 2000, 98-111.
  11. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера 2002; 1: 24-25.
  12. Терехина Н.А., Петрович Ю.А. Коферменты и кофакторы. Витаминное и невитаминное происхождение, структура, механизм действия. Учебное пособие, 2-е изд. перераб. Пермь: Пермская государственная медицинская академия; 1997; 26-28.
  13. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Федеральная программа. Москва, 2004.
  14. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции. Пульмонология 2004, 2: 111-115.
  15. Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Кулигина-Максимова А.В. Цитооксидантные маркеры воспаления у больных с тяжелыми формами обструктивной патологии легких. Терапевтический архив 2004; Т.76, 3: 36-39.
  16. Шмельёв Е.И. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2007; 7: 5-9.

УДК 616.211-002.193-056.3-076

© А.З. Фаюршин, Д.А. Еникеев, С.И. Рахматуллин, 2007

А.З. Фаюршин, Д.А. Еникеев, С.И. Рахматуллин
**СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ПРИ СЕЗОННОМ
 АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ ПЫЛЬЦЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ**

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа,
 ГУЗ Республиканская клиническая больница им.Г.Г.Куватова, г. Уфа*

С помощью цитологического анализа мазков-отпечатков исследовано состояние слизистой оболочки носа у 60 практически здоровых лиц и у 42 больных с сезонным аллергическим ринитом пыльцевой этиологии. В периоде его обострения САР выявлен достоверный рост числа эозинофилов на фоне повышенной десквамации цилиндрического эпителия. Период ремиссии характеризуется значительным увеличением цитоза, преимущественно за счет прироста количества нейтрофилов, при этом сохраняются эозинофилия и повышенная десквамация цилиндрического эпителия, что свидетельствует о хроническом течении аллергического воспаления. Снижение показателей деструкции цилиндрического эпителия свидетельствует о наличии воспалительного процесса, затрагивающего глубокие слои (базальный), что и приводит к повышенной десквамации неразрушенных клеток эпителия.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, слизистая оболочка носа, цитологический анализ, эпителий, деструкция клеток.

A.Z. Faiurshin, D.A. Enikeyev, S.I. Rahmatullin
**THE NASAL MUCOSA CONDITIONAL CHARACTERISTICS
 IN SEASONAL POLLEN ALLERGIC RHINITIS**

The nasal mucosa condition in 60 almost normal subjects and in 42 ones with seasonal pollinosis was studied by using of cytologic smear analysis. The real eosinophil level in the acute stage of seasonal allergic rhinitis against a background of high cylindrical epithelium desquamation increases. The remission characterized with marked citosis mainly due to neutrophilia, eosinophilia and high cylindrical epithelium desquamation, shows the chronic stage of allergic inflammation. A decrease in destructive signs of cylindrical epithelium reflects the inflammatory process. The process affects the deep layers, causes a high desquamational level of indestructed epithelial cells.

Key words: seasonal allergic rhinitis, the nasal mucosa, cytologic analysis, epithelium, cell destruction