

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Татьяна Александровна ГВОЗДЕНКО, Павел Владимирович БОРЩЕВ,
Евгений Матвеевич ИВАНОВ, Диана Викторовна ДАНИЛЬЧУК,
Людмила Васильевна ВЕРЕМЧУК

Владивостокский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – «НИИ МКВЛ»
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

Проанализированы взаимосвязи показателей систем перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, иммунитета у 46 мужчин и 14 женщин с хроническим катаральным необструктивным бронхитом (ХКНБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) I–II стадий. Процесс формирования воспалительной реакции при ХКНБ и ХОБЛ I–II стадий выражался в усилении перекисного окисления липидов, супрессии клеточного звена иммунитета. Выявлено преобладание пролиферативной стадии воспаления в результате резкого роста увеличения уровня трансформирующего фактора роста β , ведущего к необратимой обструкции бронхов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, перекисное окисление липидов, иммунный статус, хроническая воспалительная реакция.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности [1]. Болезнь поражает наиболее трудоспособную часть населения, формируясь в возрасте 20–39 лет, при этом мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины [2].

В основе развития ХОБЛ лежит хронический воспалительный процесс, сформировавшийся вследствие дисбаланса функционирования иммунной системы. Наибольшее значение в формировании воспалительной реакции придается фагоцитирующим клеткам (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы), которые обладают мощными специализированными системами генерации активных форм кислорода (АФК). Стимулированный фагоцит продуцирует супероксидные анион-радикалы, которые образуют H_2O_2 . Далее из них синтезируются более сильные окислители – гидроксильный радикал, гипохлорит и пероксинитрит, которые способны повреждать белки, липиды, нуклеиновые

кислоты. В свою очередь модифицированные белки меняют свои антигенные свойства, а окисление липидов (особенно арахидоновой кислоты) приводит к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов. Таким образом, активация фагоцитов самопроизвольно усиливается, формируя порочный круг воспалительной реакции [3].

В таких условиях динамическое равновесие в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты («ПОЛ – АОЗ») смещается в сторону интенсификации ПОЛ, что ведет к хронизации воспалительной реакции и усилению пролиферативной стадии воспаления, а это в свою очередь приводит к обструкции бронхов [4].

Во многих статьях рассматривалось состояние показателей иммунитета и системы «ПОЛ – АОЗ» при острых и хронических заболеваниях легких [4–6], в которых выявлялись новые закономерности развития иммунодепрессии, факты влияния межсистемных взаимодей-

Гвозденко Т.А. – д.м.н., директор, e-mail: tagvozdenko@mail.ru

Борщев П.В. – аспирант, e-mail: pavelborchsh@mail.ru

Иванов Е.М. – д.м.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, e-mail: imkvl_ivanov@mail.ru

Данильчук Д.В. – врач-аллерголог-иммунолог клиники, e-mail: danalex1972@yandex.ru

Веремчук Л.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской экологии, e-mail: veremchuk@mail.primorye.ru

твий на адекватность и реализацию механизмов иммунореактивности. Однако вопросы прогрессирования хронического воспалительного процесса в легких, в том числе трансформация хронического катарального необструктивного бронхита (ХКНБ) в ХОБЛ I стадии и переход ее в более тяжелые формы, остаются открытыми. Требуется дальнейшее изучение иммунно-воспалительных процессов при заболеваниях органов дыхания с целью установления объективных маркеров момента начала обструкции бронхов.

В связи с этим важным является установление взаимосвязей между состоянием иммунитета и системой «ПОЛ – АОЗ» у пациентов с хроническими заболеваниями легких (ХКНБ, ХОБЛ I стадии, ХОБЛ II стадии) в фазе ремиссии, что и явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании на основании письменного добровольного информированного согласия приняло участие 60 человек, среди них 46 мужчин и 14 женщин, средний возраст $49,0 \pm 1,6$ года. Все обследованные лица были разделены на 3 группы. Первую группу составили 26 больных с хроническим катаральным необструктивным бронхитом (16 мужчин и 10 женщин), во 2-ю группу вошли 16 пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести (I стадия; 14 мужчин и 2 женщины), в 3-й группе наблюдались 18 человек с ХОБЛ средней степени тяжести (II стадия; 16 мужчин и 2 женщины). Все пациенты находились в фазе ремиссии, получали базисную терапию (М-холинолитики). Контролем служили 38 человек (25 мужчин и 13 женщины) без патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Постановка диагноза ХОБЛ основывалась на клинико-эпидемиологических, лабораторно-инструментальных и рентгенологических данных в соответствии с Международной статистической классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10, 1992), рекомендациями GOLD (2008).

Общеклинические методы исследования включали анализ жалоб больных, анамнез заболевания и жизни с акцентом на выявление факторов риска ХОБЛ.

Исследования проводились в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008 г.) и после подписания пациентом информированного согласия. Критерием исключения явилось наличие у человека бронхиальной астмы в анамнезе.

При выполнении клинического анализа крови подсчитывали лейкоцитарную формулу, определяли общее количество лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови производили с помощью моноклональных антител к молекулам CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{16}^+ , CD_{22}^+ , CD_{25}^+ , HLA-DR⁺ (Белоруссия). Высчитывали иммунорегуляторный индекс (соотношение содержания CD_4^+ и CD_8^+ (CD_4^+/CD_8^+); определяет направленность иммунологического процесса (в сторону активации либо в сторону супрессии)) [7].

Для определения неспецифической резистентности организма исследовали функциональные возможности нейтрофилов. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН: процент нейтрофилов, фагоцитировавших частицы латекса), фагоцитарный резерв (ФР: соотношение числа фагоцитов, стимулированных и нестимулированных продигиозаном), фагоцитарное число (ФЧ: среднее число поглощенных одним фагоцитом частиц латекса) и резерв фагоцитарного числа (ФЧР: отношение среднего числа поглощенных одним фагоцитом частиц латекса в стимулированных продигиозаном нейтрофилах к аналогичному параметру в нестимулированной крови) изучали по методу Д.Н. Маянского и соавт. [8]. Изучение метаболической активности нейтрофилов проводилось с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ: процент нейтрофилов, содержащих восстановленный нитросиний тетразолий), определения резерва теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТР: соотношение процента стимулированных и нестимулированных продигиозаном нейтрофилов, содержащих восстановленный нитросиний тетразолий), индекса активации нейтрофилов (по формуле: $ИАН = (A*0 + B*1 + C*2 + D*3)/100$, где А – количество клеток, не содержащих диформаза или содержащих его в виде пылевидных включений; В – количество клеток, в которых площадь отложений диформаза не превышает 1/3 площади ядра клетки; С – количество клеток, в которых названные отложения занимают от 1/3 до всей величины ядра; D – количество клеток с диформазановыми включениями, по площади превосходящими величину ядра) и резерва индекса активации (ИАНР: отношение расчетного значения ИАН стимулированных фагоцитов к расчетному значению ИАН нестимулированных) по методу Park в модификации Е.В. Шмелева [9].

Оценивали уровень цитокинов: туморнекротизирующего фактора (TNF- α), основного

фактора роста фибробластов (bFGF), трансформирующего фактора роста β (TFG- β), растворимого лиганд-рецептора к TNF- α (sTNF- α RI), определяемых в цельной крови методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов фирмы «Genzyme diagnostics» (США) согласно прилагаемой к наборам инструкции. Для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты определяли содержание малонового диальдегида в эритроцитах крови (МДА), восстановленного глутатиона (ГЛ) в цельной крови, общую антиоксидантную активность плазмы (АОА, оцениваемую по накоплению в модельной системе желточных липопротеидов конечных продуктов перекисного окисления (МДА)) [10, 11], активность глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГП) в цельной крови, каталазы в эритроцитах ($A = \Delta E/E_k \times 100\%$, где A – активность фермента в процентах, ΔE – разность экстинкций контрольной и опытной проб, E_k – экстинкция контрольной пробы) [11].

Высчитывали коэффициент, характеризующий состояние равновесия в системе «ПОЛ – АОЗ» путем деления концентрации МДА на АОА (МДА/АОА, у. е.) [12].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона (r). Для оценки скрытого дисбаланса иммунной системы использовали корреляционно-регрессивный анализ, вычисляя коэффициент сопряженности (отношение сумм достоверных и недостоверных корреляционных связей) и коэффициент тесноты связи (отношение количеств достоверных и возможных корреляционных связей). Снижение величин указанных коэффициентов свидетельствует о нормализации функционирования системы [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех трех группах наблюдения исходные значения ряда показателей отличались от значений в контрольной группе. Уровень МДА у пациентов с ХОБЛ I–II стадий был ниже соответственно на 16 и 13 % ($p \leq 0,01$), чем у здоровых лиц. АОА плазмы в группе больных с ХОБЛ II стадии по сравнению с контрольной группой

была меньше на 18 % ($p \leq 0,01$). У пациентов с ХОБЛ II стадии наблюдалось увеличение соотношения МДА/АОА на 17 % ($p \leq 0,05$) по сравнению со здоровыми людьми, что указывает на усиление процессов свободнорадикального окисления в данной группе за счет снижения антиоксидантной защиты (табл. 1).

Во всех группах наблюдения активность глутатионпероксидазы была сниженной у больных с ХКНБ на 9 % ($p \leq 0,01$), с ХОБЛ I стадии – на 37 % ($p \leq 0,01$), с ХОБЛ II стадии – на 25 % ($p \leq 0,01$). Активность каталазы во 2-й и 3-й группах наблюдения была понижена в 1,5 раза ($p \leq 0,01$), глутатионредуктазы во 2-й группе – на 11 %, в 3-й группе – на 19 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем. Количество CD₃-позитивных клеток, несущих маркеры зрелых Т-лимфоцитов, было снижено в 1-й группе на 14 % ($p \leq 0,01$), во 2-й группе на 21 % ($p \leq 0,01$), в 3-й группе на 30 % ($p \leq 0,01$) по сравнению с группой здоровых лиц. В группе с ХОБЛ II стадии число клеток CD₄⁺, CD₈⁺ было меньше соответственно на 32 % ($p \leq 0,01$) и 12 % ($p \leq 0,05$) по отношению к контролю. Иммунорегуляторный индекс во всех группах исследования был в 1,5 раза ниже значений в контрольной группе здоровых лиц ($p \leq 0,05$), что указывает на увеличивающийся иммунный дисбаланс по мере утяжеления патологического процесса. Количество клеток CD₂₂⁺ у больных с ХКНБ и с ХОБЛ II стадии было снижено соответственно на 29 % ($p \leq 0,01$) и 17 % ($p \leq 0,01$) по отношению к контрольной группе. Число клеток CD₂₅⁺ во всех группах наблюдения было в 2 раза выше ($p \leq 0,01$) значений в контрольной группе. Количество клеток поздней стадии активации (HLA-DR) превышало контроль в 1-й и во 2-й группах соответственно на 34 % ($p \leq 0,05$) и 52 % ($p \leq 0,01$). Эти данные свидетельствуют о выраженной воспалительной реакции и высокой антигенной нагрузке на организм. Во 2-й и в 3-й группах наблюдения ФЧ было ниже по сравнению с контролем соответственно на 9 и 11 % ($p \leq 0,05$). У пациентов групп ХКНБ, ХОБЛ I–II стадии показатель ИАН был в 2 раза выше ($p \leq 0,05$), а показатель ИАНР в 2 раза ниже ($p \leq 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Уровень TFG- β у пациентов 2-й и 3-й групп был в 30 раз ($p \leq 0,01$) выше, чем у здоровых людей. Содержание bFGF у пациентов с ХОБЛ I–II стадий по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы было повышено в 1,4 раза ($p \leq 0,01$).

У больных с ХКНБ, ХОБЛ I–II стадии по мере утяжеления патологического процесса наблюдалось усиление процессов свободнора-

Таблица 1

Показатели систем «ПОЛ – АОЗ» и иммунитета у больных ХКНБ и ХОБЛ I–II стадий ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа, здоровые ($n = 38$)	1-я группа ХКНБ ($n = 26$)	2-я группа ХОБЛ I ($n = 16$)	3-я группа ХОБЛ II ($n = 18$)
Содержание МДА, мкмоль/г гемоглобина	7,62 ± 0,34	7,32 ± 0,25	** ¹ 6,41 ± 0,15	** ¹ 6,64 ± 0,15
АОА плазмы, %	61,90 ± 3,52	62,10 ± 2,59	–	** ² 50,49 ± 3,10
МДА/АОА	0,120 ± 0,002	–	–	* 0,140 ± 0,009
Содержание ГЛ, мкмоль/г гемоглобина	5,59 ± 0,12	–	–	–
Активность ГП, мкмоль/г гемоглобина в час	128,6 ± 2,3	** 117,1 ± 3,2	** ² 81,0 ± 6,6	** 97,0 ± 9,4
Активность ГР, мкмоль НАДФ·Н/г гемоглобина в мин	172,50 ± 6,60	163,60 ± 5,90	* 152,88 ± 8,50	** ¹ 140,40 ± 8,30
Активность каталазы, %	75,6 ± 1,8	73,1 ± 2,1	** ² 49,4 ± 3,4	** ² 44,6 ± 2,1
Содержание лейкоцитов, Г/л	6,00 ± 0,28	–	–	–
Содержание лимфоцитов, %	27,50 ± 1,34	–	–	–
Содержание CD ₃ ⁺ , %	45,00 ± 1,90	** 38,60 ± 1,50	** 35,50 ± 1,87	** ² 31,80 ± 1,38
Содержание CD ₄ ⁺ , %	40,00 ± 2,13	36,10 ± 2,11	36,00 ± 2,38	** ² 27,10 ± 1,43 ²
Содержание CD ₈ ⁺ , %	22,0 ± 1,2	–	–	* 19,3 ± 1,1
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	2,20 ± 0,08	** 1,85 ± 0,12	* 1,83 ± 0,16	** ² 1,45 ± 0,09 ¹
Содержание CD ₂₂ ⁺ , %	24,50 ± 1,30	** 17,30 ± 1,12	¹ 21,90 ± 1,78	** 20,40 ± 1,00
Содержание CD ₁₆ ⁺ , %	17,50 ± 1,06	–	–	–
Содержание CD ₂₅ ⁺ , %	9,00 ± 0,8	** 15,30 ± 0,87	** 16,30 ± 1,89	** 18,30 ± 2,11
Содержание HLA-DR ⁺ , %	11,20 ± 0,50	* 15,00 ± 1,41	** 17,00 ± 1,55	–
ФАН, %	61,0 ± 2,7	–	–	–
ФР	1,040 ± 0,001	–	–	–
ФЧ	4,00 ± 0,83	–	* 3,63 ± 0,17	* 3,57 ± 0,17
ФЧР	1,040 ± 0,001	* 1,010 ± 0,010	–	** 1,010 ± 0,010
НСТ	13,00 ± 1,07	–	–	–
НСТР	2,50 ± 0,74	** 1,46 ± 0,25	** 1,67 ± 0,24	** 1,48 ± 0,22
ИАН	0,12 ± 0,03	** 0,33 ± 0,07	* 0,28 ± 0,06	** 0,37 ± 0,08
ИАНР	2,80 ± 0,92	** 1,46 ± 0,23	** 1,63 ± 0,24	** 1,38 ± 0,25
Содержание bFGF, пг/мл	38,30 ± 1,00	* 41,10 ± 1,27	** ² 54,10 ± 2,40	** ² 52,50 ± 1,90
Содержание TFG-β, пг/мл	1865 ± 11	3411 ± 1873	** ² 43991 ± 2764	** ² 45384 ± 1010
Содержание sTNF-α RI, пг/мл	789,0 ± 7,1	** 463,0 ± 15,7	–	² 724,0 ± 60,2
Содержание TNF-α, пг/мл	2,60 ± 0,03	** 4,42 ± 0,21	* 6,49 ± 1,66	** 6,84 ± 1,45

Примечание. Отличие от величины соответствующего показателя в группе контроля статистически значимо: * – при $p \leq 0,05$; ** – при $p \leq 0,01$; слева цифрами обозначено статистически значимое отличие от величины соответствующего показателя в группе ХКНБ: ¹ – при $p \leq 0,05$; ² – при $p \leq 0,01$; справа цифрами обозначено статистически значимое отличие от величины соответствующего показателя в группе ХОБЛ II стадии: ¹ – при $p \leq 0,05$; ² – при $p \leq 0,01$.

дикального окисления вследствие снижения активности антиоксидантной системы: АОА плазмы, активности ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза). Так, АОА плазмы крови пациентов 3-й группы была снижена на 19 % по сравнению с показателем больных 1-й группы ($p \leq 0,01$), в то

же время уровень МДА у обследованных лиц 2-й и 3-й групп был меньше, чем в 1-й клинической группе соответственно на 12 и 9 % ($p \leq 0,05$). В свою очередь активность каталазы и глутатионредуктазы у пациентов 3-й группы была ниже соответственно на 39 % ($p \leq 0,01$) и 14 % ($p \leq 0,05$), чем в 1-й группе больных; во

2-й группе больных активность каталазы была снижена по отношению к таковой в 1-й группе на 32 % ($p \leq 0,01$). Активность глутатионпероксидазы у пациентов 2-й группы была меньше на 31 % ($p \leq 0,01$), чем у лиц 1-й группы.

У пациентов с ХОБЛ I–II стадии в сравнении с пациентами с ХКНБ было выявлено снижение величины большинства показателей клеточного звена иммунитета. Количество CD_3^+ в группе больных с ХОБЛ II стадии было ниже на 18 %, чем в группе больных с ХКНБ ($p \leq 0,01$). Число клеток CD_4^+ у пациентов 3-й группы наблюдения было ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й групп, на 25 % ($p \leq 0,01$). Иммунорегуляторный индекс в группе с ХОБЛ II стадии снизился на 22 и 21 % по сравнению с больными ХКНБ ($p \leq 0,01$) и ХОБЛ I стадии соответственно. Однако некоторые показатели возросли: так, число клеток CD_{25}^+ в 2-й и 3-й группах наблюдения было больше на 7 и 20 % соответственно. Содержание клеток поздней стадии активации (HLA-DR-позитивных) во 2-й группе больных было больше, чем в 1-й группе, на 13 %. Количество клеток CD_{22}^+ во 2-й клинической группе было выше на 27 % ($p \leq 0,05$), чем в 1-й клинической группе.

В группах больных с ХОБЛ I и II стадии выявлено значительное увеличение содержания bFGF и TFG- β по сравнению с пациента-

ми с ХКНБ, что свидетельствовало о развитии фиброза и обструкции бронхов: концентрация bFGF была больше соответственно на 32 % ($p \leq 0,01$) и 28 % ($p \leq 0,01$), TFG- β – в 13 раз в обеих группах ($p \leq 0,01$), sTNF- α RI в 3-й группе – на 57 % ($p \leq 0,01$).

Для выявления взаимосвязей между показателями системы «ПОЛ – АОЗ» и иммунитета, а также для оценки скрытого дисбаланса иммунной системы были проведены корреляционный и корреляционно-регрессивный анализы [13].

В 1-й группе наблюдения обнаружено большое количество положительных и отрицательных связей ($p \leq 0,05$) между параметрами изучаемых систем (см. табл. 2). Коэффициент сопряженности в группе лиц с ХКНБ равнялся 0,27, а коэффициент тесноты связей был равен 0,54. Данные взаимосвязи указывают на нестойкое равновесие между патологическим очагом и защитными силами организма, что характеризуется активно протекающим процессом свободнорадикального окисления в лимфоцитах и нейтрофилах.

Во 2-й группе наблюдения количество значимых ($p \leq 0,05$) корреляций было меньше, а их сила сопоставима с таковой в 1-й группе (табл. 3). Выявлены связи между содержанием МДА, показателями, характеризующими ферментативное звено АОЗ и клеточное звено

Таблица 2

Корреляционные связи (r) между показателями системы «ПОЛ – АОЗ» и иммунитета в группе больных с ХКНБ (при $p \leq 0,05$)

Показатель	Содержание МДА	АОА плазмы	МДА/АОА	Содержание глутатиона	Активность ГП	Активность ГР	Активность каталазы
Содержание лимфоцитов	-0,49	–	–	-0,60	–	–	-0,58
Содержание CD_4^+	0,66	–	0,54	–	–	–	0,56
Содержание CD_8^+	-0,53	–	–	–	–	–	-0,62
CD_4^+/CD_8^+	0,77	–	0,50	–	0,62	–	0,75
Содержание CD_{22}^+	–	–	–	–	–	–	-0,58
Содержание CD_{25}^+	–	–	0,50	–	–	–	–
ФР	-0,59	–	-0,53	–	-0,76	–	-0,63
ФЧ	–	–	–	–	-0,71	–	-0,52
ФЧР	-0,59	0,56	-0,68	–	-0,79	–	-0,79
НСТ	-0,71	–	-0,53	–	–	–	-0,51
НСТР	0,51	-0,50	0,64	–	–	–	–
ИАНР	0,53	–	0,59	–	–	–	–
Содержание bFGF	-0,60	–	-0,61	–	-0,94	–	-0,72
Содержание TFG- β	-0,69	–	-0,60	–	-0,85	–	-0,97
Содержание sTNF- α RI	–	–	–	–	-0,56	-0,50	-0,60
Содержание TNF- α	–	–	–	–	–	–	-0,53

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 статистически не значимые корреляционные связи обозначены как “–”.

Таблица 3

Корреляционные связи (r) между системой «ПОЛ – АОЗ» и показателями иммунитета в группе больных с ХОБЛ I стадии (при $p \leq 0,05$)

Показатель	Содержание МДА	Активность ГП	Активность ГР
Содержание CD ₂₂ ⁺	–	0,56	–
Содержание CD ₁₆ ⁺	–	0,66	–
Содержание HLA-DR ⁺	0,60	–	–
ФЧР	–0,50	–	–
ИАН	–	–	–0,58

Таблица 4

Корреляционные связи (r) между системой «ПОЛ – АОЗ» и показателями иммунитета в группе больных с ХОБЛ II стадии (при $p \leq 0,05$)

Показатель	Содержание МДА	АОА плазма	МДА/АОА	Содержание глутатиона	Активность ГП	Активность ГР	Активность каталазы
Содержание лейкоцитов	0,54	–	–	–	–	–	–
Содержание лимфоцитов	–	–	–	–	–	0,61	–
Содержание CD ₈ ⁺	–	–	–	–	–	0,53	–
Содержание CD ₂₂ ⁺	–	–	–0,51	–0,64	–	–	–
Содержание CD ₁₆ ⁺	–	–	–	–	–	–	–0,51
ФР	–	–	–	–	–0,49	–	–
ФЧР	–	0,68	–	–	–	–	–
Содержание TFG- β	–	–0,62	–	–	–	–0,60	–
Содержание TNF- α	–	0,67	–	–	–	–	–

иммунитета, фагоцитарной и метаболической активностями нейтрофилов. В данной группе лиц с ХОБЛ I стадии коэффициент сопряженности равнялся 0,11, а коэффициент тесноты связей – 0,27, что указывает на снижение силы иммунного ответа организма, компенсаторное усиление В-клеточного звена и активированных форм лимфоцитов (HLA-DR⁺, CD₁₆⁺).

В группе больных ХОБЛ II стадии наиболее важные связи были выявлены между АОА плазмы, показателями, характеризующими ферментативное звено АОЗ и клеточное звено иммунитета, содержанием цитокинов (табл. 4). Коэффициент сопряженности в группе лиц с ХОБЛ II стадии равнялся 0,09, а коэффициент тесноты связей – 0,24, указывая на развитие пролиферативной стадии воспаления и супрессию Т-клеточного звена.

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке состояния системы «ПОЛ – АОЗ» и иммунитета по мере усугубления воспалительного процесса в зависимости от степени обструкции бронхов выявлено усиление активности процессов ПОЛ вследствие снижения активности антиоксидантной защиты (АОА

плазмы, активности ферментов АОЗ, а именно глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы). Выявлено снижение силы иммунного ответа, о чем свидетельствуют изменения показателей клеточного звена иммунитета. Значительное повышение содержания bFGF и TFG- β у больных 2-й и 3-й групп указывает на преобладание в воспалительной реакции стадии пролиферации и активно протекающих фиброзе и обструкции бронхов.

Полученные данные согласуются с тем фактом, что перекисное окисление липидов в физиологических условиях является универсальным саногенетическим механизмом, с помощью которого контролируются важнейшие гомеостатические физико-химические параметры клетки (такие как проницаемость), регулируются процессы естественной резистентности клеточных мембран и тканей [14]. Однако при патологических состояниях дисбаланс в системе «прооксиданты – антиоксиданты» способствует развитию «окислительного стресса», что выражается в избыточной продукции АФК. Важным проявлением повреждающего действия АФК является избыточное свободнорадикальное окисление биологических мембран [15]. Повышение проницаемости мембран в результате актива-

ции ПОЛ может быть одним из факторов усиления секреции мокроты, которая препятствует нормальному прохождению потока воздуха через бронхиальное дерево, длительно сохраняющегося агрессивного воздействия избыточных продуктов перекисидации. Нарушается процесс ресинтеза эластазы, повреждается эластический каркас легких, что приводит к формированию обструктивной эмфиземы легких и склеротическим изменениям в бронхах [16].

В группе больных с ХКНБ выявлено значительное количество корреляционных средних и сильных связей показателей иммунитета с содержанием МДА, АОА плазмы, показателями, характеризующими ферментативное звено АОЗ, что указывает на активно протекающие процессы ПОЛ и свидетельствует о выраженной воспалительной реакции. Анализ изменений коэффициентов сопряженности и тесноты связи показывает, что у лиц с ХКНБ отмечается нестойкое равновесие между патологическим очагом и защитными силами организма, которые пытаются элиминировать источник воспаления. Данное состояние можно рассматривать как компенсированный тип иммунорезистентности хронической воспалительной реакции. Длительное нахождение иммунной системы в состоянии повышенной напряженности приводит к прогрессированию хронической воспалительной реакции в связи с увеличением интенсивности свободнорадикального окисления, повышением ИАН и уменьшением ИАНР, что свидетельствует о чрезмерном накоплении в очаге воспаления нейтрофилов, не способных нивелировать воспалительную реакцию, а, напротив, усиливающих ее путем повреждения собственных тканей организма [4].

В клинической группе пациентов с ХОБЛ I стадии коэффициенты сопряженности и тесноты связи указывали на значительное снижение иммунного ответа организма на патологическую доминанту воспаления. Корреляционные взаимосвязи между уровнем МДА, активностью ферментативного звена АОЗ, с одной стороны, и CD_{25}^+ , CD_{16}^+ , CD_{22}^+ , фагоцитарной и метаболической активностями нейтрофилов – с другой, определяли компенсаторное усиление активности В-клеточного звена, активированных форм лимфоцитов и растущую миграцию нейтрофилов в патологический очаг, свидетельствуя о возрастании антигенной нагрузки [4]. Таким образом, у больных с ХОБЛ I стадии наблюдается нарушение иммунологической регуляции и, учитывая высокие уровни bFGF и TFG- β , переход воспалительного процесса в пролиферативную фазу. Это можно рассматри-

вать как субкомпенсированный тип иммунорезистентности при хронической воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ I стадии.

В клинической группе пациентов с ХОБЛ II стадии корреляционные связи АОА плазмы, показателей ферментативного звена АОЗ с метаболической активностью нейтрофилов, содержанием TFG- β , TNF- α , В-лимфоцитов и CD_8^+ подтверждали нарастание процессов иммуносупрессии и развитие пролиферативной стадии воспаления. Известно, что гиперпродукция TNF α в сочетании с гиперсинтезом TGF β способствует развитию отека тканей, что, возможно, объясняет формирование нарушений бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ с последующим замещением нормальной легочной ткани фиброзной. Повышенный синтез bFGF стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и приводит к замещению тканей легкого фиброзной тканью. В 3-й группе обследованных наблюдается изменение характера воспалительной реакции у лиц с ХОБЛ II стадии: иммуносупрессия Т-хелперного ответа и усиление пролиферативной стадии воспаления с прогрессированием обструкции и фиброза бронхиального дерева. Данное состояние можно трактовать как декомпенсированный тип иммунорезистентности.

Таким образом, качественные изменения межсистемных взаимосвязей при формировании хронической воспалительной реакции по мере утяжеления течения хронического воспаления у пациентов с ХКНБ, ХОБЛ I и II стадии выражаются в снижении выраженности иммунного ответа за счет усиления интенсивности свободнорадикальных окислительных процессов, преобладания пролиферативной стадии воспаления, ведущих к необратимой обструкции бронхов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. (2). 5–14.
Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant diseases // Pulmonologiya. 2008. (2). 5–14.
2. Anthonisen N.R., Connet J.E., Murray R.P. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2002. 166. 675–679.
3. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. 2006. (5). 122–126.

- Soodaeva S.K.* Oxidative stress and antioxidant therapy in respiratory diseases // *Pulmonologiya*. 2006. (5). 122–126.
4. *Калинина Е.П., Иванов Е.М., Лобанова Е.Г.* Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном ответе // *Мед. иммунология*. 2007. 9. (6). 581–588.
- Kalinina E.P., Ivanov E.M., Lobanova E.G.* Violations of intersystem interactions in chronic inflammatory response // *Med. immunologiya*. 2007. 9. (6). 581–588.
5. *Иванов Е.М., Калинина Е.П., Козьявина Н.В.* Прогнозная оценка течения неспецифических воспалительных заболеваний легких // *Бюл. СО РАМН*. 2010. 30. (1). 14–18.
- Ivanov E.M., Kalinina E.P., Koz'yavina N.V.* Prognosis estimation of the current nonspecific inflammatory pulmonary diseases // *Byul. SO RAMN*. 2010. 30. (1). 14–18.
6. *Невзорова В.А., Боровская Т.Ф., Дмитриева Т.Б. и др.* Состояние местного и системного иммунного ответа при внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста // *Тихоокеанский мед. журн*. 2009. (3). 106–109.
- Nevzorova V.A., Borovskaya T.F., Dmitrieva T.B. et al.* Local and system immune response in case community-acquired pneumonia in young patients // *Tikhookeanskiy med. zhurn*. 2009. (3). 106–109.
7. *Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередыев А.Н. и др.* Оценка иммунного статуса человека: Методич. рекомендации МЗ СССР. М., 1984. 36 с.
- Petrov R.V., Lopukhin Y.M., Cheredeyev A.N. et al.* Evaluation of human immune status: USSR Ministry of Health Guidelines. M., 1984. 36 p.
8. *Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Макарова О.П.* Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях: Методич. рекомендации. Новосибирск, 1988. 24 с.
- Mayanskiy D.N., Shcherbakov V.I., Makarov O.P.* Comprehensive assessment of the function of phagocytes in inflammatory diseases: methodological recommendations. Novosibirsk, 1988. 24 p.
9. *Шмелев Е.В., Бумагина Г.К., Митеров П.П.* Модификация метода Park // *Лаб. дело*. 1979. (9). 13–15.
- Shmelev E.V., Bumagin G.K., Miterov P.P.* Modification of the method Park // *Lab. delo*. 1979. (9). 13–15.
10. *Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др.* Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // *Лаб. дело*. 1988. (5). 59–62.
- Klebanov G.I., Babenkova I. V., Teselkin O.S. et al.* Assessing the blood plasma antioxidant activity using the yolk lipoproteins // *Lab. delo*. 1988. (5). 59–62.
11. *Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И.* Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. Владивосток: Изд. Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.
- Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yan'kova V.I.* Guidance on methods study the parameters of the «lipid peroxidation-antioxidant protection» in biological fluids. Vladivostok: Far East University Publishing House, 2003. 80 p.
12. *Янькова В.И., Павлущенко Е.В., Быкова Н.И.* Пищевые биологически активные добавки энтеросорбентного действия в восстановительном лечении // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2000. (6). 28–34.
- Yankova V.I., Pavlushchenko E.V., Bykova N.I.* Biological active food additives with enterosorbition action in rehabilitation // *Byul. fiziologii i patologii dykhania*. 2000. (6). 28–34.
13. *Земсков А.М., Земсков В.М., Ворновский В.А. и др.* 1000 формул клинической иммунологии. М.: Медицина для всех, 2002. 336 с.
- Zemskov A.M., Zemskov V.M., Vornovskiy V.A. et al.* 1000 formulas of clinical immunology. M.: Zdorov'e dlya vsekh, 2002. 336 p.
14. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Общая патофизиология с основами иммунопатологии: Учебник для студентов медВУЗов. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 656 с.
- Zaichik A.Sh., Churilov L.P.* Total pathophysiology with the basics of immunopathology: Textbook for medical students in higher education. SPb.: ELBI-SPb, 2005. 656 p.
15. *Зиятдинова Г.К., Лапин А.А., Погорельцев В.И. и др.* Интегральная антиоксидантная емкость плазмы крови и взаимосвязь с содержанием микроэлементов // *Патолог. физиология и эксперим. терапия*. 2006. (1). 15–17.
- Ziyatdinova G.K., Lapin A.A., Pogorel'tsev V.I. et al.* Integral antioxidative capacity of blood plasma and the relationship with the content of trace elements // *Patolog. fiziologiya i experim. terapiya*. 2006. (1). 15–17.
16. *Юлдашев И.А.* Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой // *Иммунология*. 2002. (2). 107–111.
- Yuldashev I.A.* Change in immune status and lipid peroxidation in patients with bronchial asthma // *Immunologiya*. 2002. (2). 107–111.

CONDITION OF THE IMMUNITY AND PEROXIDATION SYSTEM – ANTIOXIDANT DEFENSE IN PROGRESSING CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Tatayna Aleksandrovna GVOZDENKO, Pavel Vladimirovich BORSHCHEV,

Evgeny Matveevich IVANOV, Diana Viktorovna DANILCHUK,

Lyudmila Vasilevna VEREMCHUK

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiratory of the SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g

The correlations between the lipid peroxidation system indices, antioxidant defense indices, and immunity indices among 46 men and 14 women with chronic catarrhal non-obstructive bronchitis and chronic obstructive lung disease of the I–II stage have been analyzed. The process of formation of the inflammatory reaction in chronic catarrhal non-obstructive bronchitis and chronic obstructive lung disease of the I–II stage declares itself in lipid peroxidation amplification and suppression of the cellular component of immune system. The prevalence of the proliferative inflammatory stage, caused by the abrupt increase of the transforming growth factor level, β (TFG- β), which results in irreversible bronchitis obstruction, was revealed.

Key words: chronic obstructive lung disease, lipid peroxidation, immune status, chronic inflammatory reaction.

Gvozdenko T.A. – doctor of medical sciences, director, e-mail: tagvozdenko@mail.ru

Borshchev P.V. – post-graduate student, e-mail: pavelborchsh@mail.ru

Ivanov E.M. – doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of rehabilitation treatment, e-mail: imkvl_ivanov@mail.ru

Danilchuk D.V. – physician clinic allergist-immunologist, e-mail: danalex1972@yandex.ru

Veremchuk L.V. – doctor of biological sciences, senior researcher of the laboratory of medical ecology, e-mail: veremchuk@mail.primorye.ru