

Л.М. Музыченко, Д.Д. Цырендоржиев, А.Б. Зотова, Н.В. Шмачкова,  
Н.Г. Колосова

## СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ

ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск

Данное исследование было посвящено изучению состояния про- и антиоксидантных систем организма при бронхиальной астме смешанного генеза на фоне алиментарного ожирения. Изучались показатели липидного спектра, лейкоцитмоделирующей активности, совокупная антиоксидантная активность, уровень малонового диальдегида, содержание  $\alpha$ -токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови. Показано, что у больных бронхиальной астмой с сопутствующим ожирением по сравнению с больными с должной массой тела снижены окислительный метаболизм клеток-эффекторов воспаления — нейтрофильных гранулоцитов и флогогенные (прооксидантные) свойства сыворотки, а также выявлен дисбаланс в структуре общей антиоксидантной защиты за счет снижения обеспеченности жирорастворимыми антиоксидантами и повышения уровня водорастворимых.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ожирение, прооксидантная активность, антиоксидантная активность

В последние годы в литературе появляется все больше данных об ассоциативной связи бронхиальной астмы (БА) и ожирения (ОЖ). Ожирение рассматривается как хронический воспалительный процесс, в генезе которого важную роль играют цитокины жировой ткани — интерлейкин-1, -6, -8 (ИЛ), изменения липидного состава сыворотки крови и активация процессов липопероксидации [13]. Это позволяет полагать, что у больных БА на фоне ОЖ изменение содержания атерогенных и антиатерогенных липидов сыворотки крови и связанные с ними процессы перекисного окисления способны модифицировать развитие и прогрессирование воспалительного процесса в органах дыхания.

**Целью** данного исследования явилось изучение состояния про- и антиоксидантных систем организма при бронхиальной астме смешанного генеза на фоне алиментарного ожирения.

### Материал и методы

В соответствии с целью и задачами данного исследования было обследовано 122 человека, из них 81 — больные БА смешанного генеза средней степени тяжести в стадии обострения, находящиеся на лечении в клинике ГУ НЦКЭМ СО РАМН.

Все обследованные были разделены на 4 группы. В группу 1 — контрольную с должной массой тела (ДМТ) вошли 26 практически здоровых лиц с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ)= $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup>), в группу 2 — контроль-

ную с ожирением (ОЖ) — 15 пациентов с ожирением (ИМТ= $30-40$  кг/м<sup>2</sup>). Группу 3 составили 25 больных БА с ДМТ (ИМТ= $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup>). В группу 4 вошли 56 больных БА с ОЖ II степени (ИМТ= $35-40$  кг/м<sup>2</sup>).

Средний возраст у больных БА с ДМТ составил  $38,6 \pm 1,3$  года, а в группах БА с ОЖ II степени —  $46,5 \pm 2,1$  года соответственно.

Среди больных БА с ДМТ преобладали мужчины — 56%, а в группе больных БА с ОЖ II степени женщины — 77%.

Анализ анамнестических данных показал, что у 75% больных с ОЖ II степени ожирение предшествовало дебюту БА в среднем на  $11,4 \pm 1,2$  года.

Из исследования были исключены больные с гормонозависимой формой БА, эндокринными заболеваниями, эндокринными формами ОЖ, а также с другими сопутствующими заболеваниями в стадии обострения.

Показатели липидного спектра сыворотки крови — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ),  $\alpha$ -холестерина ( $\alpha$ -ХС) — определяли ферментативными колориметрическими тестами (CHOD-PAP, GPO-PAP) и осаждающим реагентом тест-системы FLUTESTO HDL-CHOL фирмы Biosuba. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedwald et al.:  $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/5 + \text{ХС ЛПВП})$  [7]; коэффициент атерогенности (КА) — по формуле  $(\text{ОХС} - \alpha\text{-ХС})/\alpha\text{-ХС}$ .

Определение малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови в качестве интегрального показателя активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли методом Каган В.Е. [6].

Проксидантную активность сыворотки определяли биохемилюминесцентным методом оценки ее лейкоцитмодулирующей активности (ЛМА) [9].

Совокупную антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови определяли биохемилюминесцентным методом по интенсивности и скорости расщепления 3% перекиси водорода [3].

Содержание жирорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ) в сыворотке крови определяли методом Taylor S.L. [15].

Мочевую кислоту в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим тестом.

Статистическая обработка результатов исследования включала в себя определение: среднее арифметическое значение (М), средняя ошибка среднего арифметического значения (m) и t-критерий Стьюдента. Достоверными считались результаты при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При исследовании липидного спектра сыворотки крови у больных БА нами обнаружено достоверное увеличение уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и КА у больных БА с ОЖ II степени по

сравнению с теми же показателями у больных БА с ДМТ (Таблица 1). Эти данные свидетельствуют, что нарушения липидного спектра сыворотки крови атерогенной направленности у больных БА в большей степени связаны с сопутствующим ожирением.

Доказано, что изменения в липидном обмене могут способствовать развитию перекисных процессов за счет увеличения содержания в крови легкоокисляющихся фракций жирных кислот [2]. Возможно, изменение метаболизма липидов у больных БА с ОЖ создают предпосылки для инициации липидной перекисидации [1].

В нашем исследовании выявлено достоверное увеличение уровня МДА во всех группах больных БА по сравнению с аналогичным показателем группы контроля с ДМТ, при этом средние значения данного показателя у больных БА с ОЖ II степени были достоверно выше по сравнению с больными с ДМТ (Таблица 2). Таким образом, ожирение вносит определенный «вклад» в модуляцию процессов липоперекисидации у больных БА, что, возможно, оказывает влияние на течение воспалительного процесса, изменяя функциональное состояние клеток-эффекторов воспаления и флогенные свойства сыворотки крови у данной категории больных.

Результаты оценки общей лейкоцитмодулирующей активности сыворотки крови, отражающей совокупную активность сывороточных факторов,

Таблица 1

**Содержание липидов в сыворотке крови и коэффициенты атерогенности у больных бронхиальной астмой с должной массой тела и ожирением II степени ( $M \pm m$ )**

Показатели	Группы обследованных			
	Контроль ДМТ (n=15)	Контроль ОЖ (n=31)	БА+ДМТ (n=25)	БА+ОЖ IIст (n=56)
ОХС (ммоль/л)	4,91 $\pm$ 0,22	5,48 $\pm$ 0,18	5,05 $\pm$ 0,18	5,91 $\pm$ 0,12*/**
$\alpha$ -ХС (ммоль/л)	1,48 $\pm$ 0,05	1,34 $\pm$ 0,07	1,63 $\pm$ 0,10	1,45 $\pm$ 0,03
ТГ (ммоль/л)	0,9 $\pm$ 0,07	1,5 $\pm$ 0,13*	1,29 $\pm$ 0,10*	1,68 $\pm$ 0,09*/**
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,99 $\pm$ 0,14	3,81 $\pm$ 0,18*	3,04 $\pm$ 0,13	4,15 $\pm$ 0,18*/**
КА (усл. ед.)	1,68 $\pm$ 0,22	3,47 $\pm$ 0,23*	1,61 $\pm$ 0,10	3,17 $\pm$ 0,31*/**

Примечание: ДМТ — должная масса тела, ОЖ — ожирение, БА — бронхиальная астма, ОХС — общий холестерин,  $\alpha$ -ХС —  $\alpha$ -холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, КА — коэффициент атерогенности, \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля с ДМТ; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных БА с ДМТ

Таблица 2

**Содержание малонового диальдегида и концентрация  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой с должной массой тела и ожирением II степени ( $M \pm m$ )**

Показатели	Группы обследованных			
	Контроль ДМТ	Контроль ОЖ	БА+ДМТ	БА+ОЖ II
МДА (нмоль/мл)	2,7 $\pm$ 0,11	3,8 $\pm$ 0,16*	3,06 $\pm$ 0,11*	3,58 $\pm$ 0,15*/**
$\alpha$ -ТФ (мг/%)	1,1 $\pm$ 0,14	2,0 $\pm$ 0,19*	1,0 $\pm$ 0,07	1,08 $\pm$ 0,05***
Мочевая кислота (ммоль/л)	240 $\pm$ 31,1	305,2 $\pm$ 16,9*	283,4 $\pm$ 22,2	350,8 $\pm$ 28,2*

Примечание: ДМТ — должная масса тела, ОЖ — ожирение, БА — бронхиальная астма, МДА — малоновый диальдегид,  $\alpha$ -ТФ —  $\alpha$ -токоферол, \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля с ДМТ; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных БА с ДМТ; \*\*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля с ОЖ;

принимающих участие в примировании клеток-эффекторов воспаления, таких, как активные фракции комплемента, эйкозаноиды (прежде всего лейкотриены), кинины, фактор активации тромбоцитов и флогенные медиаторы, такие, как ИЛ-1, -6, -8 и ФНО- $\alpha$  [8], представлены на рисунке 1. Как видно из рисунка, ЛМА сыворотки крови у лиц контрольной группы с ОЖ была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы с ДМТ, при этом ЛМА сыворотки крови во всех группах больных БА была достоверно выше, чем в контрольной группе с ДМТ, в 10 и даже более

раз и лишь в 1,3-1,6 раза больше, чем в контрольной группе с ОЖ. Таким образом, вероятно, наличие ОЖ, как такового, обуславливает повышение прооксидантной активности сыворотки крови. Однако достоверных различий в показателях ЛМА сыворотки крови больных БА как с ДМТ, так и с различной степенью ожирения, не выявлено, что, вероятно, свидетельствует о снижении флогенности сыворотки больных бронхиальной астмой с сопутствующим ожирением.

Результаты исследования совокупной АОА сыворотки крови, отражающей интегральный

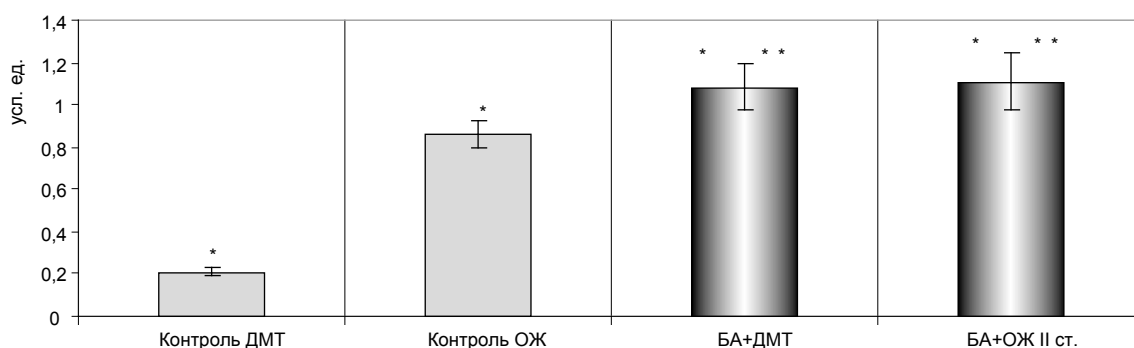


Рис. 1. Показатели лейкоцитмодулирующей активности сыворотки крови больных бронхиальной астмой различных групп  
ДМТ — должная масса тела, ОЖ — ожирение, БА — бронхиальная астма,  
\* —  $P < 0,001$  по сравнению с группой контроля с ДМТ; \*\* —  $P < 0,05$  по сравнению с группой контроля с ОЖ

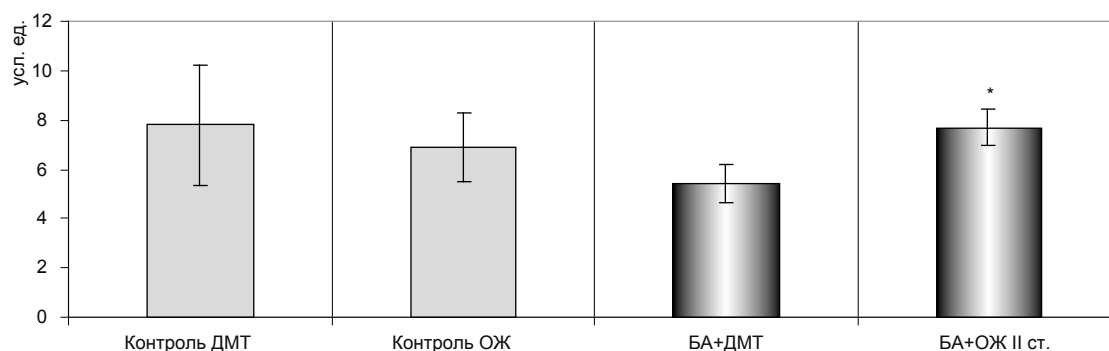


Рис. 2. Показатели антиоксидантной активности сыворотки крови больных бронхиальной астмой различных групп  
ДМТ — должная масса тела, ОЖ — ожирение, БА — бронхиальная астма,  
\* —  $P < 0,05$  по сравнению с группами больных БА с ДМТ

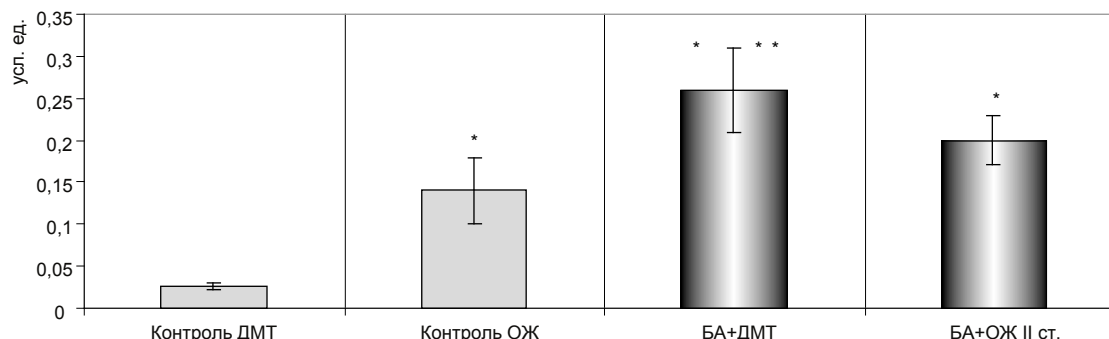


Рис. 3. Показатели соотношения ЛМА/АОА сыворотки крови больных бронхиальной астмой различных групп  
ДМТ — должная масса тела, ОЖ — ожирение, БА — бронхиальная астма,  
\* —  $P < 0,001$  по сравнению с группой контроля с ДМТ; \*\* —  $P < 0,05$  по сравнению с группой контроля с ОЖ

Таблица 3

**Коэффициенты соотношений  $\alpha$ -токоферола и липидов крови ( $\times 10^{-3}$ )**

Коэффициент	Группы сравнения		
	Контроль ДМТ	БА+ ДМТ	БА+ОЖ II ст.
$\alpha$ -ТФ $\times 23,191$ /ОХС+ТГ	4,71 $\pm$ 0,15	3,84 $\pm$ 0,22	3,61 $\pm$ 0,16**
$\alpha$ -ТФ $\times 23,191$ /ХС ЛПНП	9,1 $\pm$ 0,32	7,25 $\pm$ 0,17***	6,52 $\pm$ 0,12*/**

Примечание: ДМТ — должная масса тела, ОЖ — ожирение, БА — бронхиальная астма, \* —  $p < 0,05$  между больными БА с ДМТ и ОЖ II степени, \*\* —  $p < 0,05$  между больными БА с ОЖ II степени и группой контроля с ДМТ, \*\*\* —  $p < 0,05$  между больными БА с ДМТ и группой контроля с ДМТ

показатель активности таких сывороточных антиоксидантов, как церулоплазмин, трансферин, мочевая кислота, токоферол, аскорбат и убихинон, представлены на рисунке 2. В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий в уровне АОА сыворотки крови между группами контроля с ДМТ и ОЖ и группами больных БА с ДМТ и ОЖ II степени. Однако у больных БА с ОЖ II степени уровень АОА был достоверно выше по сравнению с больными БА с ДМТ.

Для уточнения вклада жирорастворимых антиоксидантов в общую антиоксидантную активность сыворотки крови мы исследовали уровень  $\alpha$ -ТФ и мочевой кислоты.

Исследование уровня  $\alpha$ -ТФ продемонстрировало отсутствие достоверных различий между группами больных бронхиальной астмой и группой контроля с ДМТ (Таблица 2). Однако обращало на себя внимание практически двукратное увеличение содержания  $\alpha$ -ТФ сыворотки крови в группе контроля с ОЖ по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля с ДМТ, при этом концентрация  $\alpha$ -ТФ в сыворотке крови больных БА с ОЖ II степени была в 2 раза ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля с ОЖ ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что содержание  $\alpha$ -ТФ в сыворотке зависит от липидного состава [4]. Расчет широко принятых в настоящее время коэффициентов антиоксидантной обеспеченности, дающих объективную оценку обеспеченности организма  $\alpha$ -ТФ:  $\alpha$ -ТФ $\times 23,191$ /ОХС+ТГ и  $\alpha$ -ТФ $\times 23,191$ /ХЛ ЛПНП [11] в группах больных БА с ДМТ и ОЖ II степени в сравнении с аналогичными коэффициентами в группе здоровых лиц с ДМТ (Таблица 3) продемонстрировал снижение обеспеченности жирорастворимыми антиоксидантами в группе больных БА с ОЖ II степени.

Ввиду высокого содержания мочевой кислоты в сыворотке крови человека некоторые исследователи считают, что на нее приходится 35-65% защиты липопротеинов от окисления [17], 10-15% ингибирования ОН• [16] и 12% ингибирования синглетного кислорода [8]. В группе больных БА с ОЖ II степени уровень мочевой кислоты был

достоверно выше, чем в группах больных БА с ДМТ ( $p < 0,05$ ) (Таблица 2). Высокая частота гиперурикемии у больных БА была также отмечена Krasnowska M. [12], а у больных БА с сопутствующим ОЖ — Ольшанским Г.С. и Варламовым Г.Н. [10].

Из других жирорастворимых агентов антиоксидантной активностью обладают стероидные гормоны, в том числе эстрогены (эстрадиол, эстриол и эстрон) [14]. Возможно, достоверное повышение уровня мочевой кислоты и тот факт, что группа больных БА с ОЖ II степени — это преимущественно женщины (77%), определили достоверное повышение уровня общей АОА в группе больных БА с ОЖ II степени.

Результаты расчета индекса соотношения показателей прооксидантной и антиоксидантной активностей сыворотки крови свидетельствуют, что у больных БА развивается дисбаланс в системе «оксидант-антиоксидант» в сторону прооксидантов, что согласуется с данными литературы [5]. Так, было показано, что у лиц контрольной группы с ОЖ соотношение ЛМА/АОА в 5,4 раза превышает данный показатель группы контроля с ДМТ, что свидетельствует о развитии окислительного стресса на фоне ожирения как такового. У больных БА индекс соотношения показателей прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови значительно превышал контрольные значения в каждой из исследуемых групп (Рис. 3).

Таким образом, ожирение изменяет состояние про- и антиоксидантных систем у больных бронхиальной астмой:

У больных бронхиальной астмой с сопутствующим ожирением снижены окислительный метаболизм клеток-эффекторов воспаления — нейтрофильных гранулоцитов — и флогогенные (прооксидантные) свойства сыворотки по сравнению с больными с должной массой тела.

У больных бронхиальной астмой с ожирением выявлен дисбаланс в структуре общей антиоксидантной защиты за счет снижения обеспеченности жирорастворимых и повышения уровня водорастворимых антиоксидантов.

## STATE OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AT ALIMENTARY OBESITY

L.M. Muzychenko, D.D. Tsyrendorzhiev,  
A.B. Zotova, N.V. Shmachkova, N.G. Kolosova

This investigation deals with the study of state of organism pro- and antioxidant systems at bronchial asthma of mixed genesis at alimentary obesity. Lipid spectrum indices, leukocyte-modeling activity, overall antioxidant activity, malonovic dialdehyde level,  $\alpha$ -tocopherol and uric acid contents in blood serum are examined. While comparing with patients, having normal body mass, patients with bronchial asthma and obesity have a decreased oxidative metabolism of cells-effects of inflammation – neutrophilic granulocytes and flogogenic (prooxidant) serum properties. Besides, imbalance of the overall antioxidant protection for account of decrease of the liposoluble antioxidant provision and increase of the water soluble antioxidant level is revealed.

### Литература

1. Азеева В.А., Красильникова В.И., Зубина И.М. и др. Влияние глиформина на показатели липидного спектра и перекисного окисления липидов у больных с ожирением // *Клин. мед.* — 2000. — № 10. — С. 46-49.
2. Владимиров Ю.С., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972. — 150 с.
3. Журавлев А.И., Журавлева А.И. Сверхслабое свечение сыворотки крови и его значение в комплексной диагностике. — М.: Медицина, 1975. — 185 с.
4. Зенков Н.К., Душкин М.И., Любимов Г.Ю., Меньшикова Е.Б. Изменение окислительного метаболизма макрофагов при трансформации в пенные клетки // *Вопросы мед. химии.* — 1994. — № 1. — С. 2-4.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
6. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилито Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // *Итоги науки и техники. Сер. Биофизика.* — М., 1986. — Т. 18. — 135 с.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — С-Пб.: ПИТЕР, 1999. — 504 с.
8. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. — Новосибирск, 1997. — С. 249.
9. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д., Макарова О.П. и соавт. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Ч. 2. Определение биоцидности лейкоцитов: Методические рекомендации. — Новосибирск, 1996.
10. Ольшанский Г.С., Варламов Г.Н. Урекия при бронхиальной астме, ее значение в патогенезе и течении заболевания // *Терапевтический архив.* — 1984. — № 12. — С. 75-80.
11. Сафронов И.Д. Роль жирорастворимых витаминов А и Е при адаптации и хронической патологии органов кровообращения, дыхания, пищеварения в условиях Крайнего Севера: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1999. — 23 с.
12. Krasnowska M. Effect of regitine on the level of blood uric acid in patients with asthma // *Pol Tyg Lek.* — 1973. — Jun 4. — Vol. 28. — № 23. — P. 852-854.
13. Orban Z., Remaley A.T., Sampson M. et al. The differential effect of food intake and  $\beta$ -adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 2126-2133.
14. Ruiz-Larrea M.B., Martin C., Martinez R. et al. Antioxidant activities of estrogens against aqueous and lipophilic radicals; differences between phenol and catechol estrogens // *Chem. Phys. Lipids.* — 2000. — Vol. 105. — P. 179-188.
15. Taylor S.L., Lamden M., Teppel A.L. Определение концентрации а-токоферола в сыворотке крови // *J. Lipids.* — 1976. — Vol. 11. — № 7. — P. 530-538.
16. Thomas M.J. Urate causes the Human polymorphonuclear leukocyte to secrete superoxide // *Free Radical Biol. And Med.* — 1992. — Vol. 12. — P. 89-91.
17. Wayner D.D.M., Burton G.W., Ingold K.U. et al. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate, and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma // *Biochim. et biophys. Acta.* — 1987. — Vol. 924. — P. 408-419.