

СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Т.П.Новгородцева¹, Ю.К.Караман¹, В.В.Кнышова¹, Н.В.Жукова^{2,3}, Н.В.Бивалькевич¹

¹Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

²Институт биологии моря им. А.В.Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, 690059, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17

³Дальневосточный федеральный университет Минобрнауки РФ, 690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

РЕЗЮМЕ

Изучен состав жирных кислот мембран эритроцитов крови у больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в фазе ремиссии. Обследовано 40 человек, из них 15 пациентов с ХНБ и 15 больных ХОБЛ легкой степени тяжести стабильного течения. В контрольную группу вошли 10 здоровых добровольцев. Оценивали активность воспалительного процесса по состоянию неспецифического звена иммунитета, цитокинового статуса. Состав жирных кислот мембран эритроцитов изучали методом газожидкостной хроматографии. В обеих группах обследованных лиц с бронхолегочной патологией выявлено значительное накопление насыщенных жирных кислот (14:0, 15:0, 18:0). У лиц с ХНБ показано увеличение содержания арахидоновой кислоты (20:4n6) на 15% ($p<0,05$), у лиц с ХОБЛ – на 41% ($p<0,001$) по сравнению с группой здоровых лиц. Повышенное содержание полиненасыщенных жирных кислот семейства n6 в мембране эритроцитов у лиц с хронической патологией бронхолегочной системы свидетельствует о повышении субстрата для образования медиаторов воспаления (лейкотриена B_4), бронхоспазма (простагландин D_2). Уровень эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3) был пониженным на 24% ($p<0,05$) у больных с ХНБ, у пациентов с ХОБЛ – в два раза ($p<0,001$). Выявленное увеличение соотношения 20:4n6/20:5n3 в 1,5 раза ($p<0,001$) у лиц с ХНБ, и в 3 раза – у пациентов с ХОБЛ может являться специфическим маркером неблагоприятного течения бронхолегочной патологии, развития хронического воспаления. Таким образом, развитие хронических заболеваний органов дыхания сопровождаются нарушением состава жирных кислот мембран эритроцитов, дисбалансом между субстратами синтеза про- и противовоспалительных эйкозаноидов.

Ключевые слова: заболевания бронхолегочной системы, жирные кислоты, мембрана клетки.

SUMMARY

THE COMPOSITION OF FATTY ACIDS OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES

T.P.Novgorodtseva¹, Yu.K.Karaman¹, V.V.Knyshova¹, N.V.Zhukova^{2,3}, N.V.Bival'kevich¹

¹Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

²A.V.Zhirmunsky Institute of Marine Biology of Far East Branch RAS, 17 Pal'chevskogo Str., Vladivostok, 690059, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, 8 Sukhanova Str., Vladivostok, 690950, Russian Federation

The composition of fatty acids of erythrocyte membranes in patients with chronic non-obstructive bronchitis (CNB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in remission was studied. A total of 40 people, including 15 patients with CNB and 15 patients with COPD of a mild stable course were examined. The control group included 10 healthy people. The activity of the inflammatory process was studied as non-specific immunity, cytokine status. The fatty acid composition of erythrocyte membranes was studied by gas-liquid chromatography. In both groups of examined patients with bronchopulmonary pathology a significant accumulation of saturated fatty acids (14:0, 15:0, 18:0) was found out. In patients with CNB there was an increase of the content of arachidonic acid (20:4n6) by 15% ($p<0.05$), in patients with COPD it was by 41% ($p<0.001$) compared to healthy people. High levels of polyunsaturated fatty acids of n6 family in the membrane of red blood cells in patients with chronic lung diseases indicates an increase in the substrate for the formation of inflammatory mediators (leukotriene B_4), and bronchospasm (prostaglandin D_2). The level of eicosapentaenoic acid (20:5n3) was reduced by 24% ($p<0.05$) in patients with CNB, in patients with COPD it was twice as low as the initial one ($p<0.001$). The observed increase in the ratio 20:4n6/20:5n3 that was 1.5 times higher ($p<0.001$) in patients with CNB and 3 times higher in patients with COPD may be a specific marker of poor prognosis of bronchopulmonary pathology and chronic inflammation development. Thus, the development of chronic respiratory diseases is accompanied by a disturbance of fatty acid composition of erythrocyte membranes, and the imbalance between the substrates for synthesis of pro- and anti-inflammatory eicosanoids.

Key words: bronchopulmonary diseases, fatty acids, cell membrane.

Болезни органов дыхания представляют значительную медико-социальную проблему, так как входят в число заболеваний, лидирующих по количеству дней нетрудоспособности, причинам инвалидности, и занимают четвертое место среди причин смерти. Большое внимание среди хронических заболеваний бронхолегочной системы уделяется хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хроническому бронхиту. В мире ХОБЛ страдают от 4 до 15% взрослого населения. Распространенность хронического бронхита в различных странах мира варьирует в широких пределах, в среднем от 10 до 47% [2]. Взгляды исследователей на взаимоотношение хронического бронхита и ХОБЛ менялись по мере расширения представлений о патогенезе этих заболеваний и в настоящее время остаются неоднозначными. Симптомы и морфологические изменения, характерные для хронического бронхита, рассматривались ранее как нулевая стадия или повышенный риск развития ХОБЛ [8]. Позднее хронический бронхит считали самостоятельной болезнью, которая не вызывает снижения функции легких [15]. В последние годы мнение исследователей сводится к тому, что хронический бронхит может предшествовать развитию ХОБЛ [10]. Больные ХОБЛ, как правило, впервые обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, когда лечение не способно предупредить прогрессирование болезни и развитие осложнений. В связи с этим актуальной является проблема ранней доклинической диагностики заболевания, которая входит в ряд важнейших задач, представленных в Докладе рабочей группы GOLD [2].

Заболевания бронхолегочной системы сопровождаются развитием системной воспалительной реакции, которая значительно утяжеляет течение и прогноз основного заболевания [1]. В ней участвуют провоспалительные медиаторы (цитокины, гистамин, нейтральные протеазы, эйкозаноиды). Особое внимание уделяется медиаторам липидной природы – эйкозаноидам (простагландин, лейкотриены, тромбоксаны), которые являясь конечными продуктами метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [13]. Нарушение мембранного состава ЖК и их метаболизма рассматривается в качестве важного фактора развития бронхолегочной патологии. ПНЖК, с одной стороны, являются структурными компонентами биологических мембран, с другой – субстратом для синтеза эйкозаноидов [12, 13]. Модификация профиля ЖК в липидах мембран может изменять включение, агрегацию, диффузионные перемещения мембранных компонентов, активность мембраносвязанных ферментов и экспрессию рецепторов, мембранную проницаемость и транспортные свойства. Многие функции иммунокомпетентных клеток, например секреция, хемотаксис, чувствительность к микроорганизмам, также зависят от жидкостности мембраны [9]. Однако в литературе недостаточно освещены вопросы, касающиеся качественного и количественного состава ЖК мембран клеток при хронических заболеваниях бронхолегочной системы, сопровождающихся развитием системной воспалительной реакции. Отсутствуют дан-

ные о возможности использования ЖК в качестве прогностического критерия развития осложнений хронических бронхолегочных заболеваний.

В связи с этим, целью работы стало изучение состав ЖК мембран эритроцитов крови у больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и ХОБЛ в фазе ремиссии.

Материалы и методы исследования

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия приняли участие 40 человек. Из них 30 пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы (19 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 23 до 57 лет ($37,4 \pm 2,36$ лет), в том числе 15 больных ХНБ и 15 пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести (I стадия), стабильным течением. Заболевания диагностировали на основании анамнестических данных, объективного осмотра, лабораторных исследований, спирографии с выполнением бронхолитического теста. Диагноз ХОБЛ выставляли в соответствии с положениями GOLD 2011 [2]. В контрольную группу вошли 10 здоровых добровольцев в возрасте от 23 до 55 лет ($32,2 \pm 8,2$ лет), не курящих и никогда не куривших. Критериями исключения являлись наличие профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и их осложнений, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых патологических состояний и обострений хронических болезней. При обследовании с помощью спирометрии у больных ХНБ отсутствовали признаки ограничения скорости воздушного потока ($ОФВ_1/ФЖЕЛ = 1,0 \pm 0,02$), так же как и у пациентов контрольной группы ($ОФВ_1/ФЖЕЛ = 1,0 \pm 0,01$). У больных ХОБЛ определялась легкая степень нарушения функции внешнего дыхания, на что указывало снижение постбронходилатационного показателя $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($0,65 \pm 0,03$) и $ОФВ_1$ ($74,4 \pm 3,38\%$ от долж.).

Активность воспалительного процесса оценивали по состоянию неспецифического звена иммунитета, цитокинового статуса. Исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) по Маянскому (1989). Изучали содержание в сыворотке крови фактора некроза опухоли ($TNF-\alpha$), рецептора к $TNF-\alpha$ -I ($s-TNF-\alpha$ -RI (p55)), интерлейкина-8 (IL-8), основного фактора роста фибробластов (bFGF), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TFG $\beta 1$). Уровень цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Genzyme diagnostics». Измерения проводили в плоскостонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре Biotek PowerWave (США).

Мембраны эритроцитов получали путем гемолиза клеток дистиллированной водой и центрифугированием 15 мин при 14000 об/мин в растворе PBS с трехкратным промыванием. Выделение липидов из мембран эритроцитов крови осуществляли, используя систему растворителей хлороформ-метанол в соотношении 1:2, затем добавляли по 1 объему хлороформа, метанола и 0,9% раствора хлористого натрия до полного расслоения фаз [4]. Анализ состава ЖК прово-

дили методом газожидкостной хроматографии после их метилирования [5–8]. Метилловые эфиры ЖК получали с помощью транс-метилирования липидов 1% раствором натрия в метаноле и затем 5% HCl в метаноле. Метилловые эфиры экстрагировали гексаном. Гексановый раствор метилловых эфиров ЖК очищали с помощью микротонкослойной хроматографии в бензоле. Зону метилловых эфиров на силикагеле определяли по стандарту или с помощью паров йода. Эфиры элюировали хлороформом, раствор упаривали в вакууме на роторном испарителе (Венгрия). Перерастворенные в гексане метилловые эфиры анализировали на газожидкостном хроматографе Shimadzu GC-2010 (Япония), снабженном пламенно-ионизационным детектором, капиллярной колонкой (0,25 мм × 30 м) с привитой фазой Supelcowax 10. Температура колонки и детектора 210°C, температура испарителя 240°C. Газ-носитель – гелий. Расчет площади хроматографических пиков и обработку результатов проводили на станции Z-Chrom. Идентифицировали метилловые эфиры ЖК по времени удерживания с использованием стандартов и по значениям «углеродных чисел» [14]. Результаты выражали в относительных % от общей суммы ЖК.

Для анализа полученных данных использовалась прикладная программа Statistika, версия 6.1 (серия 1203C для Windows). Статистическую значимость раз-

личий средних величин определяли по непараметрическим критериям Вилкоксона, Уайта.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование иммунного статуса у больных ХНБ и ХОБЛ выявило наличие воспалительного процесса (табл. 1). Установлено падение ФАН, что указывает на угнетение неспецифических факторов иммунной защиты. У пациентов с ХНБ и ХОБЛ зарегистрированы высокие значения TNF- α , s-TNF- α -RI (p55) по сравнению с группой контроля (p<0,001 для всех показателей). У больных ХНБ гиперпродукция медиаторов воспаления компенсировалась увеличением содержания IL-8 (p<0,001), обладающего иммуносупрессорной активностью. У пациентов с ХОБЛ уровень IL-8 не отличался от показателя контрольной группы. У больных ХНБ отмечалось снижение концентрации TGF- β (p<0,01), тогда как у пациентов с ХОБЛ содержание TGF- β значительно увеличивалось (p<0,001). Полученные результаты исследования иммунного статуса свидетельствовали о развитии воспалительной реакции и нарушении цитокиновой регуляции иммунного ответа у больных хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. При этом дисбаланс между про- и противовоспалительными процессами при ХОБЛ I ст. был более выражен в сравнении с ХНБ, что свидетельствует о формировании хронического воспаления.

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы (M $\pm$ m)

Показатели	Контрольная группа	Больные ХНБ	Больные ХОБЛ
ФАН, %	64,52 $\pm$ 0,68	59,90 $\pm$ 0,88*	57,52 $\pm$ 1,96*
TNF- α , pg/ml	2,60 $\pm$ 0,03	7,89 $\pm$ 1,47***	4,3 $\pm$ 0,30***
s-TNF α -RI, pg/ml	789,1 $\pm$ 7,1	1595,58 $\pm$ 141,5***	1523,4 $\pm$ 11,0***
bFGF, pg/ml	38,3 $\pm$ 0,8	38,93 $\pm$ 1,5	53,9 $\pm$ 0,3***
TGF- β , pg/ml	1865,4 $\pm$ 11,3	1479,17 $\pm$ 19,6**	48145,0 $\pm$ 20,6***
IL-8, pg/ml	11,5 $\pm$ 1,9	17,40 $\pm$ 1,2***	13,4 $\pm$ 1,6

Примечание: здесь и в следующей таблице * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – уровень статистической значимости различий относительно контрольной группы.

Проанализирован состав ЖК мембран эритроцитов у больных ХНБ и ХОБЛ (табл. 2). Эритроцит взят в качестве классической модели клеточной мембраны, а также универсальной модели клетки для изучения патологических реакций. В составе липидов мембран эритроцитов обследованных групп выделено 37 индивидуальных ЖК – насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных, нормального и изостроения с длиной цепи от C₁₂ до C₂₄, как с четным, так и нечетным числом углеродных атомов (табл. 2). В таблицу не внесены отдельные представители ЖК, содержание которых не превышает 0,1%. В основном это насыщенные ЖК нормального строения (10:0, 19:0, 22:0), некоторые моноеновые (14:1, 22:1), диеновые (18:2n-5/9) и триеновые (20:3n-3) ЖК.

Анализ количественного состава ЖК липидов мембран эритроцитов показал, что при ХНБ происходит накопление некоторых насыщенных ЖК. Выявлено увеличение доли лауриновой (12:0, p<0,01), миристиновой (14:0, p<0,01), пентадекановой (15:0, p<0,05) кислот относительно группы контроля. Отмечалась тенденция к накоплению стеариновой кислоты (18:0). Среди моноеновых кислот у больных ХНБ в мембранах эритроцитов происходило увеличение относительной доли 16:1n7 (p<0,05). Относительное содержание арахидоновой кислоты (20:4n6), главного субстрата синтеза провоспалительных и бронхоспастических эйкозаноидов, увеличивалось на 15% (p<0,05) по сравнению с группой здоровых лиц. Тогда как количество основного антагониста арахидоновой кислоты – эйко-

запентаеновой кислоты (20:5n3), напротив, снижалось на 24% ($p<0,05$) относительно контрольной группы. Падение доли эйкозапентаеновой кислоты в мембране эритроцитов явилось причиной недостатка ее метаболита – докозапентаеновой кислоты (22:5n3), относительное содержание которой снизилось на 6% ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о дефиците субстрата для синтеза противовоспалительных эйкозаноидов.

К тому же реципрокное изменение в содержании физиологически важных ЖК привело к увеличению соотношения 20:4n6/20:5n3 в 1,5 раза ($p<0,001$), что может являться прогностически неблагоприятным признаком усиления провоспалительных реакций. Закономерным следствием увеличения доли арахидоновой кислоты стало повышение суммарного содержания ПНЖК семейства n6.

Таблица 2

**Состав жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с хроническими заболеваниями
бронхолегочной системы**

Жирные кислоты, %	Контрольная группа	Больные ХНБ	Больные ХОБЛ
12:0	0,18±0,01	0,35±0,07**	-
14:0	0,39±0,03	0,65±0,12**	0,34±0,01
15:0	0,17±0,01	0,24±0,04*	1,08±0,01***
16:0	23,98±1,28	22,32±1,47	23,16±0,28
16:1n9	0,21±0,05	0,27±0,03	0,21±0,05
16:1n7	0,39±0,03	0,51±0,05*	0,53±0,05
17:0	0,35±0,02	0,27±0,03	0,25±0,03
18:0	13,40±0,75	15,27±0,52	16,78±0,40*
18:1n9	14,84±0,84	14,86±0,45	15,49±0,73
18:1n7	1,53±0,08	1,33±0,12	1,76±0,05
18:1n5	0,32±0,02	0,33±0,08	0,36±0,14
18:2n6	15,75±0,28	15,00±0,16	12,21±0,61**
18:3n3	0,15±0,02	0,22±0,09	0,13±0,03
20:0	0,150±0,035	0,13±0,04	0,46±0,04***
20:1	0,34±0,07	0,27±0,07	0,23±0,03
20:2n6	0,250±0,005	0,29±0,03	0,26±0,02
20:3n6	1,59±0,51	1,45±0,17	1,70±0,20
20:4n6	12,95±1,65	14,89±0,79*	18,26±0,50***
20:5n3	1,23±0,04	0,93±0,09*	0,56±0,06***
22:4n6	2,37±0,29	2,38±0,22	3,18±0,31**
22:5n6	0,37±0,01	0,31±0,04	0,46±0,07
22:5n3	1,99±0,02	1,88±0,03*	1,82±0,05*
22:6n3	4,67±0,85	6,09±0,60	5,87±0,39
Сумма n6	32,91±0,10	34,32±0,70*	36,07±0,55**
Сумма n3	8,04±0,12	9,12±0,89	8,32±0,42
20:4n6/20:5n3	10,52±0,12	16,01±1,3***	32,60±2,8***
Индекс ненасыщенности	163,97±1,30	157,94±0,93	154,81±1,45

В группе больных ХОБЛ выявлено значительное увеличение доли 15:0 ($p<0,001$), 18:0 ($p<0,05$) и 20:0 ($p<0,001$) ЖК по сравнению с группой здоровых лиц. Отмечалось снижение относительного содержания эссенциальной линолевой кислоты (18:2n6, $p<0,01$). В пуле ПНЖК мембран эритроцитов выявлено увеличение арахидоновой кислоты на 41% (20:4n6, $p<0,001$) по сравнению с группой контроля. Относительное содержание эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3, $p<0,001$) и ее метаболита докозапентаеновой кислоты (22:5n3, $p<0,05$) в мембранах эритроцитов снижалось в два раза и на 9%, соответственно. В липидном бислое мембран эритроцитов выявлено накопление предшественника синтеза эйкозаноидов 2-й и 4-й серии – докозатетраеновой кислоты (22:4n6, $p<0,001$). В мембранах эритроцитов больных ХОБЛ показано увеличение суммарного показателя ПНЖК n6 на 10% ($p<0,01$) по сравнению с группой здоровых лиц. Выявленное повышение соотношения 20:4n6/20:5n3 в 3 раза ($p<0,001$) относительно группы контроля свидетельствует о значительном дисбалансе в синтезе про- и противовоспалительных медиаторов с преобладанием воспалительного компонента.

Полученные результаты свидетельствуют о модификации состава ЖК мембран эритроцитов крови у лиц с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. Нарушения в составе мембранных ЖК сопряжены с формированием системной воспалительной реакции и более выражены у пациентов с ХОБЛ I ст., чем у больных ХНБ. В обеих группах лиц с бронхолегочной патологией выявлено значительное накопление насыщенных ЖК. Известно, что последние, в особенности пальмитиновая и стеариновая кислоты, являются строительными компонентами сурфактанта легких [3]. Увеличение содержания ЖК с насыщенной углеводородной цепью в мембранах эритроцитов у лиц с заболеваниями бронхолегочной системы можно рассматривать как благоприятный признак, способствующий поддержанию дыхательной функции легких. Существенное нарушение установлено в составе ПНЖК. Патогенетическая значимость выявленной модификации обусловлена функциональной ролью липидов в клеточных структурах. Полиненасыщенные ЖК выполняют в клетках две функции – структурную и регуляторную. Последняя связана с тем, что клетки используют ПНЖК в качестве предшественников синтеза биологически активных веществ – эйкозаноидов. Эйкозаноиды локально регулируют функции эндотелия, гладкомышечных клеток, реакцию вазодилатации, агрегацию тромбоцитов, микроциркуляцию и воспаление [12, 13]. Повышенное содержание ПНЖК семейства n6 обеспечивает воспалительный компонент, оказывает влияние на агрегационные свойства тромбоцитов, функционирование иммунной системы. Повышенное содержание арахидоновой кислоты и ее метаболита в мембранах эритроцитов у обследованных лиц с хронической патологией бронхолегочной системы свидетельствует об увеличении субстрата для образования медиаторов воспаления (лейкотриена B4), бронхоспазма (простагландина D2). К тому же повы-

шенный синтез арахидоновой кислоты происходил на фоне значительного дефицита ее основного ингибитора и конкурента за циклооксигеназные и липооксигеназные метаболические пути – эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3). Эндогенный недостаток в клетках ПНЖК n3 приводит к изменению физико-химических свойств плазматических мембран, нарушению функционирования рецепторов, активации синтеза эйкозаноидов с провоспалительной и бронхоконстрикторной активностью, формированию системного воспаления [7, 11]. Значимым фактором повышенного риска развития и отягощения бронхолегочной патологии является увеличение соотношения 20:4n6/20:5n3, которое свидетельствует о нарушениях в эйкозаноидном цикле, преобладании синтеза провоспалительных медиаторов. Следовательно, повышение соотношения 20:4n6/20:5n3 может являться специфическим маркером неблагоприятного течения бронхолегочной патологии.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что развитие хронических заболеваний органов дыхания сопровождается нарушением состава ЖК мембран эритроцитов, дисбалансом между субстратами синтеза про- и противовоспалительных эйкозаноидов. Модификация жирнокислотного состава цитомембран у больных хроническими заболеваниями бронхолегочной системы приводит не только к нарушению структуры клеточного каркаса, но и к патологии регуляции иммунного ответа через дисфункцию синтеза провоспалительных липидных медиаторов. Дезорганизация липидной компоненты клеточной мембраны обуславливает развитие воспалительного процесса, что является важным звеном патогенеза ХНБ и ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. №2. С.104–115.
2. Всемирная организация здравоохранения. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) // Информационный бюллетень. 2011. №315. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>
3. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М.: Наука. 1998. 366 с.
4. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Can. J. Biochem. Physiol. 1959. Vol.37, №8. P.911–917.
5. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract // J. Chromatogr. 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390.
6. Christie W.W. Equivalent chain-lengths of methyl ester derivatives of fatty acids on gas-chromatography A reappraisal // J. Chromatogr. 1978. Vol.447, №2. P.305–314.
7. Comparison of changes in erythrocyte and platelet phospholipid and fatty acid composition and protein oxidation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma / J.De Castro [et. al.] // Platelets. 2007. Vol.18, №1.

P.43–51.

8. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // *Br. Med. J.* 1977. Vol.1, Iss.6077. P.1645–1648.

9. Gangopadhyay S., Vijayan V.K., Bansal S.K. Lipids of erythrocyte membranes of COPD patients: a quantitative and qualitative study // *COPD*. 2012. Vol.9, №4. P.322–331.

10. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk / S.Guerra [et. al.] // *Thorax*. 2009. Vol.64, №10. P.894–900.

11. Association of fatty acids in serum phospholipids with lung function and bronchial hyperresponsiveness in adults / I.Kompauer [et. al.] // *Eur. J. Epidemiol.* 2008. Vol.23, №3. P.175–190.

12. Composition of fatty acids in plasma and erythrocytes and eicosanoids level in patients with metabolic syndrome / T.P.Novgorodtseva [et. al.] // *Lipids Health Dis.* 2011. №10. P.82. URL: http://www.lipidworld.com/content/10/1/82?fmt_view=classic

13. Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol.71, Suppl.1. P.393S–396S.

14. An improved method of characterizing fatty acids by equivalent chain length values / K.Stránský [et. al.] // *J. High Res. Chromatogr.* 1992. Vol.15. P.730–740.

15. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol.153, №5. P.1530–1535.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. *Pul'monologiya* 2007; 2:104–115.

2. World Health Organisation. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact sheet №315. WHO; 2011. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html> (last accessed July 2011).

3. Motavkin P.A., Gel'tser B.I. *Klinicheskaya i eksperimental'naya patofiziologiya legkikh* [Clinical and experimental pulmonary pathophysiology]. Moscow: Nauka; 1998.

4. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959; 37(8):911–917.

5. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr.* 1978; 151(3):384–390.

6. Christie W.W. Equivalent chain-lengths of methyl ester derivatives of fatty acids on gas-chromatography A reappraisal. *J. Chromatogr.* 1978; 447(2):305–314.

7. De Castro J., Hernández-Hernández A., Rodríguez M.C., Sardina J.L., Llanillo M., Sánchez-Yagüe J. Comparison of changes in erythrocyte and platelet phospholipid and fatty acid composition and protein oxidation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Platelets*. 2007; 18(1):43–51.

8. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1(6077):1645–1648.

9. Gangopadhyay S., Vijayan V.K., Bansal S.K. Lipids of erythrocyte membranes of COPD patients: a quantitative and qualitative study. *COPD* 2012; 9(4):322–331.

10. Guerra S., Sherrill D.L., Venker C., Ceccato C.M., Halonen M., Martinez F.D. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64(10):894–900.

11. Kompauer I., Demmelmaier H., Koletzko B., Bolte G., Linseisen J., Heinrich J. Association of fatty acids in serum phospholipids with lung function and bronchial hyperresponsiveness in adults. *Eur. J. Epidemiol.* 2008; 23(3):175–190.

12. Novgorodtseva T.P., Karaman Y.K., Zhukova N.V., Lobanova E.G., Antonyuk M.V., Kantur T.A. Composition of fatty acids in plasma and erythrocytes and eicosanoids level in patients with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:82. doi:10.1186/1476-511X-10-82.

13. Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(1 Suppl):393S–396S.

14. Stránský K., Jursík T., Vítek A., Skořepa J. An improved method of characterizing fatty acids by equivalent chain length values. *J. High Res. Chromatogr.* 1992; 15:730–740.

15. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153(5):1530–1535.

Поступила 12.03.2013

Контактная информация

Татьяна Павловна Новгородцева,

доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе,

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,

690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: curdeal@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Tat'yana P. Novgorodtseva,

PhD, Professor, Deputy Director on Scientific Work,

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,

73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: curdeal@mail.ru