

УДК 616.248-036.18:613.24:577.125.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-22-30

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ И ЛИПИДНЫХ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

А.А.Уксуменко, М.В.Антонюк, Ю.К.Денисенко, А.В.Юренко, Е.Е.Минеева

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

РЕЗЮМЕ. Цель. Выявить особенности взаимосвязи параметров клинико-функционального состояния и липидных маркеров системного воспаления (жирных кислот, эйкозаноидов, плазмалогенов) у больных легкой бронхиальной астмой (БА) с ожирением. **Материалы и методы.** Обследовано 165 пациентов с легкой частично контролируемой БА в возрасте от 28 до 65 лет. В 1 группу вошли 55 больных БА с нормальной массой тела; 2 группа состояла из 80 больных БА и ожирением I-II ст.; группу контроля составили 30 здоровых добровольцев. Оценивали показатели АСQ-5 теста, спирометрии. Уровень тромбоксана B_2 (TXB₂) и лейкотриена B_4 (LTB₄) в сыворотке определяли иммуноферментным методом. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии в плазме крови исследовали содержание жирных кислот (ЖК), оцениваемых в виде метиловых эфиров (МЭЖК) и производных плазмалогенов в виде диметилацеталей (ДМА). **Результаты.** У пациентов с БА и ожирением в сравнении с больными с нормальной массой тела выявлено снижение уровня контроля над заболеванием, показателей ОФВ₁ на 8%, ФЖЕЛ на 12% ($p < 0,05$). В сыворотке крови установлено снижение уровня плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 и 18:0. Содержание ДМА16:0 было ниже на 17,5%, ДМА18:0 на 25%. Соотношение ДМА16:0/МЭЖК16:0 было снижено на 21%, ДМА18:0/МЭЖК18:0 на 28%. Наблюдалось уменьшение содержания эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3) и изменение соотношения 20:4n6/20:5n3. Содержание TXB₂ и лейкотриена B_4 было повышенным независимо от массы тела. Корреляционный анализ показал взаимосвязи между индексом массы тела и уровнями LTB₄ ($r=0,46$), TXB₂ ($r=0,49$); АСQ и TXB₂ ($r=-0,58$). Показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ) имели корреляционные связи с ДМА18:0, ДМА20:0, эйкозапентаеновой кислотой (20:5n3). **Заключение.** Для БА, ассоциированной с ожирением, характерно нарушение синтеза провоспалительных ЖК, эйкозаноидов и дефицит плазмалогенов. Установленные взаимосвязи клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления, дефицит плазмалогенов у пациентов с БА и ожирением раскрывают новые патогенетические механизмы системного воспалительного процесса при хронических заболеваниях органов дыхания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, воспаление, жирные кислоты, эйкозаноиды, плазмалогены.

ASSOCIATION BETWEEN THE CLINICAL-FUNCTIONAL PARAMETERS AND LIPID MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN MILD ASTHMA COMPLICATED WITH OBESITY

A.A.Uksumenko, M.V.Antonyuk, Yu.K.Denisenko, A.V.Yurenko, E.E.Mineeva

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

Контактная информация

Анна Анатольевна Уксуменко, аспирант, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г. E-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna A. Uksumenko, Postgraduate Student, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Для цитирования:

Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., Юренко А.В., Минеева Е.Е. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.22–30. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-22-30

For citation:

Uksumenko A.A., Antonyuk M.V., Denisenko Yu.K., Yurenko A.V., Mineeva E.E. Association between the clinical-functional parameters and lipid markers of systemic inflammation in mild asthma complicated with obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):22–30 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-22-30

SUMMARY. Aim. To identify the features of the association between the clinical-functional conditions and lipid markers of systemic inflammation (fatty acids, eicosanoids, plasmalogens) of patients with mild asthma and obesity. **Materials and methods.** Obese (n=80) and nonobese (n=55) adults with mild, partially controlled asthma aged 28 to 65 years, and nonobese (n=30) healthy controls had venous blood samples analysed. The ACQ-5 test, spirometry were evaluated. Serum thromboxane B₂ (TXB₂) and leukotriene B₄ (LTB₄) were analyzed by the enzyme immunoassay method. Fatty acids as methyl esters (FAMES) and plasmalogens in the form of dimethyl acetals (DMA) were estimated in blood plasma by gas chromatography-mass spectrometry. **Results.** In obese patients with asthma, the ACQ-5 test was lower in comparison to nonobese patients. FEV₁ decreased by 8%, FVC by 12% (p<0.05). A decrease in the level of DMA16:0 by 17.5% and DMA18:0 by 25% was established in obese asthma patients. The ratio of DMA16:0/FAME16:0 declined by 21%, DMA18:0/FAME18:0 – by 28%. A fall in eicosapentaenoic acid (20:5n3) and a change in the 20:4n6/20:5n3 ratio were found. The level of TXB₂ and LTB₄ was increased regardless of body weight. There was a positive correlation between body mass index and levels of LTB₄ (r=0.46), TXB₂ (r=0.49); and a negative correlation between ACQ and TXB₂ (r=-0.58). Indicators of lung function (FEV₁, FVC, VC) had correlative links with DMA18:0, DMA20:0, eicosapentaenoic acid. **Conclusion.** We showed the change in the inflammatory fatty acids and eicosanoids synthesis and plasmalogen deficiency in obese-asthma. Established relationships between clinical and functional parameters and lipid markers of systemic inflammation, plasmalogen deficiency in patients with asthma and obesity reveal new pathogenetic mechanisms of the systemic inflammatory process in chronic respiratory diseases.

Key words: asthma, obesity, inflammation, fatty acids, eicosanoids, plasmalogens.

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных заболеваний, занимающих второе место в структуре болезней органов дыхания. Проведенные ранее исследования показали, что, несмотря на легкое течение астмы, у больных высока вероятность развития осложнений [1]. Средние значения числа обострений у одного больного легкой БА, по различным источникам, составляют 0,12-0,7 случаев в год, при этом 30-40% приходится на тяжелые формы обострений [2, 3]. Научные изыскания показали, что тяжелые обострения легкой БА являются причиной большей части летальных исходов среди больных астмой [4]. К основным факторам, влияющим на течение и контроль БА, относится гетерогенность заболевания, обусловленная этиологией, паттерном воспаления, коморбидными состояниями и триггерами (курение, аллергический ринит, физическая нагрузка, дисгормональные нарушения у женщин и др.). В связи с этим персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания является краеугольным для достижения и поддержания контроля [5]. В связи с этим актуально изучение патофизиологических особенностей при разных фенотипах БА.

Известно, что липидные медиаторы воспалительной реакции, такие как арахидоновая кислота (АК) и ее дериваты (эйкозаноиды – лейкотрины, тромбоксаны, простагландины) играют важную роль в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы. Активация процессов воспаления на начальных этапах развития БА происходит за счет производных АК, тогда как метаболиты докозагексаеновой кислоты (ДГК) блокируют влияние медиаторов АК и способствуют разрешению воспалительной реакции. Антагонистические биологические эффекты АК-производных и ДГК-производных эйкозаноидов и дисбаланс в их биосинтезе являются критически важными в развитии хронического системного воспаления при заболеваниях органов дыхания [6]. В последнее время возрастает интерес

к еще одному уникальному подклассу липидных медиаторов – плазмалогенам, по своей химической структуре являющимся глицерофосфолипидами с эфирной алкенильной связью. Плазмалогены во многом влияют на свойства мембран, особенность мембранных рецепторов, транспорт метаболитов и антиоксидантную активность. Наличие полиненасыщенных жирных кислот в составе плазмалогенов определяет их опосредованную роль в регуляции иммунных реакций и процессов воспаления. По данным литературы дефицит плазмалогенов характерен для ряда возрастных нейродегенеративных заболеваний, генетически детерминированных пероксисомных заболеваний (болезнь Рефсума, болезнь Целвегера, ризомелическая точечная хондродисплазия и др.) [7]. Появляются единичные литературные данные о роли плазмалогенов в патогенезе бронхолегочной патологии, в том числе БА [8]. Показано снижение уровня плазмалогенов при метаболическом синдроме [9]. Представляются актуальными исследования взаимоотношений клинко-функционального состояния и активности синтеза липидных медиаторов при фенотипе БА с ожирением.

Цель исследования – выявить особенности взаимосвязи параметров клинко-функционального состояния и липидных маркеров системного воспаления (жирных кислот, эйкозаноидов, плазмалогенов) у больных легкой БА с ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия принимали участие 165 человек, в том числе 135 пациентов с легкой частично контролируемой БА (106 мужчин и 29 женщин) и 30 здоровых добровольцев (группа контроля). Среди больных, включенных в исследование, нормальную массу тела имели 55 (40,7%) пациентов, ожирение 1-2 степени – 80 (59,3%) больных. Возраст обследованных варьиро-

вал от 20 до 65 лет. При сравнении возрастного-полового состава групп обследованных отмечено, что среди пациентов с БА, имеющих ожирение, преобладали лица старшего возраста и женского пола.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2019), международной классификации болезней 10-го пересмотра. Ожирение устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (2004) с учетом индекса массы тела (ИМТ): нормальной массе тела соответствует ИМТ 18,9–24,9 кг/м², ожирению I степени – ИМТ 30–34,9 кг/м², ожирению II степени – ИМТ 35–39,9 кг/м².

Критерии включения в исследование: лица обоих полов; возраст 20–65 лет; БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения; пациенты с нормальной массой тела и алиментарно-конституциональным ожирением 1–2 степени; письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: неконтролируемая БА, тяжелое течение; вторичное ожирение; ожирение 3–4 степени; наличие соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации; беременность и период лактации; злокачественные новообразования; наличие системных заболеваний; наличие противопоказаний к физиотерапевтическим процедурам.

Исследование выполнено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ.

Больные, принимающие участие в исследовании, с учетом массы тела были разделены на две группы: 1 группа – 55 пациентов с БА, имеющих нормальную массу тела (ИМТ – 24,11 [23,69; 25,34]), 2 группа – 80 больных БА в сочетании с ожирением (ИМТ – 34,66 [33,64; 36,4]). У всех пациентов оценивали динамику клинических симптомов (частота ночных и дневных приступов удушья в неделю, выраженность кашля, потребность в бронхолитиках короткого действия в течение суток), показателя опросника по контролю симптомов астмы (ACQ-5 тест). Значение ACQ-5 менее 0,75 свидетельствует о хорошем контроле астмы, в интервале 0,75–1,5 – частичному контролю астмы, более 1,5 – неконтролируемой астме. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Spirolab III (MIR, Италия). Оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ. При помощи индивидуальных портативных пикфлоуметра определялась пиковая скорость выдоха (ПСВ), которая коррелирует со

степенью бронхиальной обструкции.

Исследования уровня плазмалогенов и эйкозаноидов в крови проводили на базе лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ. Экстракцию липидов для аналитических целей проводили согласно метода E.G.Bligh, W.J.Dyer [10]. Контроль за прохождением реакции осуществляли тонкослойной хроматографией в системе элюирования гексан–диэтиловый эфир–уксусная кислота в объемных соотношениях 80:20:1. Уровень плазмалогенов в крови оценивали методом газовой хромато–масс–спектрометрии по содержанию производных плазмалогенов – диметилацеталей (ДМА) и их соотношению к соответствующему по количеству атомов углерода метиловому эфиру жирной кислоты (МЭЖК).

МЭЖК и ДМА были получены согласно методике J.P.Carreau, J.P.Dubacq [11]. Метилирование проводили при 50°C в течение 20 мин в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси, образовавшиеся МЭЖК экстрагировали гексаном, упаривали и растворяли в минимальном количестве гексана. Очистку МЭЖК и ДМА проводили препаративной тонкослойной хроматографией элюированием в бензоле. Зону МЭЖК и ДМА на пластине снимали, экстрагировали хлороформом и упаривали.

Анализ МЭЖК и ДМА проводили на хроматографе GC-17A (Shimadzu, Япония) с пламенно-ионизационным детектором. Для анализа использовали капиллярную колонку Supelcowax 10 (Supelco, США), температура термостата составила 190°C, инжектора и детектора – 240°C. Идентификация пиков МЭЖК проводилась по временам удерживания индивидуальных эфиров ЖК и по значениям эквивалентной длины цепи (Christie, 1988). Идентификацию ДМА осуществляли сравнением времен удерживания со временами удерживания стандартов ДМА16:0 и ДМА18:0.

Содержание эйкозаноидов в сыворотке крови оценивали по количеству их стабильных метаболитов – тромбосана B₂ (TXB₂) и лейкотриена B₄ (LTB₄). Для выделения использовались миниколонки (Minicolumns for Sample Preparation, США). Количественный уровень TXB₂ и LTB₄ определяли иммуноферментным методом с использованием ELISA наборов Enzo Life Sciences (США). Измерение проводилось в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре (Biotek Power Wave, США).

Группу контроля для оценки иммунологических параметров составили 30 здоровых добровольцев, не имеющих патологию легких и ожирение.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q₁ и Q₃), где Q₁ – 25-й процентиль, Q₃ – 75-й процентиль. Статистически значимое различие между параметрами оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Критический уро-

вень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Во время первичного осмотра у обследованных пациентов выявлены жалобы, характерные для БА. Малопродуктивный кашель встречался у 22 (44%) больных 1 группы и у 78 (92,9%) пациентов 2 группы. В 1 группе беспокоило чувство нехватки воздуха 14 (28%) больных, во 2 группе – 62 (72,9%) пациента. Среди больных 1 группы 11 (22%) человек жаловались на одышку, во 2 группе одышка встречалась у 58 (68,2%) человек. Потребность в применении β_2 -агонистов короткого действия более 2 раз в неделю возникала у 18 (36%) больных БА в 1 группе и 63 (74,1%) пациентов во 2 группе. 31 (36,5%) пациент во 2 группе просыпался в ночное время из-за симптомов астмы, среди больных 1 группы таких пробуждений не наблюдалось.

Средние значения показателя ACQ-теста у больных

во 2 группе составляли 1,23 (0,9; 1,5) балла, что свидетельствовало о недостаточном контроле БА, у пациентов 1 группы этот показатель был равен 0,71 (0,6; 0,85) балла, что свидетельствовало о лучшем контроле над заболеванием.

При исследовании ФВД у больных 2 группы установлены следующие особенности: средние значения ЖЕЛ на 5,8% оказались ниже показателей больных 1 группы и на 10,7% ниже контрольных значений ($p < 0,01$); ФЖЕЛ – на 12% ниже показателей больных 1 группы ($p < 0,05$) и на 14% ниже соответствующих показателей в контрольной группе ($p < 0,05$); ОФВ₁ – на 2,3% ниже показателей 1 группы и на 7,7% ниже показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Отношения ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ не имели статистически значимых различий. Исходные показатели ПСВ были достоверно ниже значений контрольной группы на 12,3% ($p < 0,01$) и на 4,4 % ниже показателей у больных 1 группы (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-функциональные показатели у пациентов в исследуемых группах

Показатели	Группа контроля (n=30)	1 группа (n=55)	2 группа (n=80)	p
	1	2	3	
ACQ-5 тест, баллы	-	0,71 (0,6; 0,85)	1,23 (0,9; 1,5)	$p_{2-3} < 0,05$
ИМТ, у.е.	23,46 (22,80; 25,18)	24,11 (23,69; 25,34)	34,66 (33,64; 36,4)	$p_{1-2} = 1,56$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ЖЕЛ, % долж.	108,43 (97,41; 114,25)	102,73 (96; 112,4)	96,81 (89,7; 101,3)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 1,63$
ФЖЕЛ, % долж.	107,58 (99,8; 115,85)	105,14 (86,25; 115,32)	92,53 (86,25; 99,75)	$p_{1-2} = 0,51$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ОФВ ₁ , % долж.	104,81 (100,55; 112,2)	98,98 (86,9; 108,3)	96,70 (88,45; 106)	$p_{1-2} = 1,3$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,49$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	79,89 (70,99; 80,25)	79,46 (71,34; 87,65)	79,91 (71,34; 87,65)	$p_{1-2} = 1,05$ $p_{1-3} = 1,09$ $p_{2-3} = 0,11$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % долж.	75,32 (66,47; 80,45)	75,51 (67,42; 80,45)	74,74 (68,42; 79,88)	$p_{1-2} = 0,09$ $p_{1-3} = 0,91$ $p_{2-3} = 0,79$
ПСВ, % долж.	94,9 (88,72; 102,25)	87,07 (76,65; 101,8)	83,24 (72,65; 98,65)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 1,16$

Примечание: Здесь и далее в таблицах 2 и 3: p – уровень достоверности различий между группами по критерию Вилкоксона.

Таблица 2

Клинико-функциональные показатели у пациентов в исследуемых группах

Показатели, % от суммы всех ЖК	Группа контроля (n=20)	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
	1	2	3	
ДМА 16:0	0,40 (0,34; 0,42)	0,45 (0,38; 0,54)	0,33 (0,26; 0,36)	$p_{1-2}=1,38$ $p_{1-3}=2,12$ $p_{2-3}<0,01$
ДМА 18:0	0,28 (0,23; 0,33)	0,28 (0,23; 0,33)	0,21 (0,16; 0,25)	$p_{1-3}=1,62$ $p_{2-3}=1,62$
ДМА 18:1	0,13 (0,11; 0,15)	0,09 (0,08; 0,11)	0,11 (0; 0,13)	$p_{1-2}=1,52$ $p_{1-3}=0,40$ $p_{2-3}=1,15$
ДМА 20:0	0,16 (0,12; 0,2)	0,12 (0,09; 0,17)	0,18 (0,16; 0,21)	$p_{1-2}=1,31$ $p_{1-3}=0,38$ $p_{2-3}=1,38$
16:0 (пальмитиновая кислота)	20,39 (16,53; 24,21)	20,76 (17,34; 26,19)	24,19 (20,74; 27,5)	$p_{1-2}=0,38$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,01$
18:0 (стеариновая кислота)	6,32 (5,45; 7,52)	6,84 (6,44; 7,52)	7,73 (7,34; 8,27)	$p_{1-2}=0,89$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
ДМА 16:0/16:0 МЭЖК	1,98 (1,7; 2,28)	1,88 (1,48; 2,23)	1,29 (1,19; 1,44)	$p_{1-2}=1,09$ $p_{1-3}=3,86$ $p_{2-3}=3,25$
ДМА 18:0/18:0 МЭЖК	4,38 (3,95; 4,78)	4,18 (3,15; 4,64)	3,14 (2,7; 3,45)	$p_{1-2}=1,11$ $p_{1-3}=4,62$ $p_{2-3}=2,23$

Изменения ФВД, выявленные при первичном обследовании у больных 1 группы соответствовали нормальным значениям, тем не менее имелись статистически значимые отличия: ЖЕЛ на 5,5% ($p<0,05$), ПСВ на 8,3% ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой. При сравнении между больными БА ФЖЕЛ была на 12% ниже в группе с ожирением ($p<0,05$) (табл. 1).

Анализ содержания плазмалогенов показал, что у больных 2 группы в плазме крови по сравнению с контролем наблюдалось снижение уровня плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 и 18:0. Так, содержание ДМА16:0 было ниже на 17,5%, ДМА18:0 на 25% (табл. 2). Соотношение ДМА16:0/МЭЖК 16:0, как показателя относительного содержания всех ДМА16:0 к общему содержанию пальмитиновой кислоты (16:0) в крови, было ниже на 21%. В этой же группе установлено снижение соотношения ДМА18:0/МЭЖК18:0 на 28%. Статистически значимых различий в уровне ДМА, содержащих альдегид 18:1, между контрольной группой и группой больных БА с ожирением выявлено не было. Результаты исследования показали дефицит глицерофосфолипидов с алкенильной связью при развитии БА, ассоциированной с ожирением.

Модификация состава ПНЖК плазмы крови при

БА, отягощенной ожирением характеризовалась снижением уровня эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3), являющейся важным источником синтеза противовоспалительных эйкозаноидов и проразрезающих оксипинов. Уровень АК (20:4n-6) статистически значимо не менялся. Тем не менее, изменение в относительном содержании физиологически важных ЖК привело к увеличению соотношения 20:4n6/20:5n3 в этой группе пациентов с БА. Определение содержания 20:4n6 и 20:5n3, а также их соотношения может указывать на нарушения в эйкозаноидном цикле и, соответственно, на риск развития воспалительного процесса. Известно, что АК (20:4n6) является субстратом для синтеза провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов (тромбоксаны, лейкотриены). Тогда как из эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) синтезируются проразрезающие оксипиновы (марезины, резольвины, протектины). Смещение баланса между n-6 и n-3 ПНЖК может являться прогностически неблагоприятным признаком усиления провоспалительных реакций.

Для подтверждения смещения метаболизма ЖК в сторону провоспалительных процессов было изучено содержание ТХВ₂ и ЛТВ₄ в сыворотке крови больных БА (табл. 3).

Таблица 3

Уровень эйкозаноидов и их предшественников у обследованных пациентов

Показатели	Группа контроля (n=20)	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
	1	2	3	
20:4n-6 (арахидоновая кислота), %	5,17 (4,4; 5,9)	6,15 (5,14; 7,14)	5,85 (5,21; 6,38)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 1,6$
20:5n-3 (эйкозапентаеновая кислота), %	0,88 (0,56; 1,22)	0,69 (0,31; 0,96)	0,77 (0,34; 0,85)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} = 0,95$ $p_{2-3} < 0,05$
20:4n6/20:5n3	6,73 (5,73; 7,61)	8,91 (7,14; 12,11)	7,21 (6,47; 7,71)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
LTB ₄ , пг/мл	14,4 (11,99; 16,54)	17,87 (16,4; 18,65)	26,12 (24,59; 27,8)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
TXB ₂ , пг/мл	67,5 (64,83; 72,25)	80,33 (75,2; 87,22)	77,47 (69,9; 86,5)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,09$

Анализ результатов показал увеличение в крови больших БА независимо от массы тела содержания TXB₂ и LTB₄ по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с легкой БА и ожирением количество LTB₄ было на 46% выше относительно группы пациентов с БА и нормальной массой тела. Следовательно, БА, отягощенная ожирением, сопровождается активацией синтеза провоспалительных и бронхоконстрикторных липидных медиаторов.

Для определения силы и направленности связей между медиаторами воспаления и клинико-функциональными показателями проведен корреляционный анализ. У обследованного контингента пациентов выявлены как прямые, так и обратные корреляционные связи между изучаемыми параметрами (табл. 4), что подтверждает патогенетическую взаимосвязь БА и ожирения. В таблице представлены связи, имеющие статистическую значимость.

Таблица 4

Корреляционные связи, выявленные у больных легкой БА и ожирением

Показатели	Значение коэффициента корреляции (r)	Уровень значимости (p)
ИМТ-АСQ	-0,43	0,0553
ИМТ-LTB ₄	0,46	0,0423
ИМТ-TXB ₂	0,49	0,0305
АСQ-TXB ₂	-0,58	0,0078
ОФВ ₁ -ДМА18:0	-0,45	0,0463
ЖЕЛ-ДМА18:1	0,45	0,0465
ЖЕЛ-ДМА20:0	0,45	0,0450
ЖЕЛ-20:5n-3	0,48	0,0336
ФЖЕЛ-LTB ₄	0,43	0,0571

Установлена прямая корреляционная связь между ИМТ и уровнями LTB₄, TXB₂, что подтверждает гипотезу о том, что при ожирении наблюдается усиление синтеза провоспалительных эйкозаноидов и усиление воспаления. Как следствие, нарушается контроль над

БА, на что указывает выявленная отрицательная корреляция между ИМТ и АСQ, а также связь между АСQ и TXB₂. Выявлена отрицательная корреляционная связь плазмалогена ДМА18:0 с ОФВ₁, прямая корреляция между плазмалогеном ДМА20:0 и ЖЕЛ. Данные

корреляции указывают на участие плазмалогенов в развитии хронического воспаления и нарушении функции легких. Известно, что основными компонентами сурфактанта легких являются глицерофосфолипиды с алкенильной связью [12]. Установлена прямая корреляция между эйкозапентаеновой кислотой (20:5n-3) и ЖЕЛ. Эйкозапентаеновая кислота (20:5n-3) участвует в синтезе проразрешающих оксипинов (марезины, резольвины, протектины), тем самым препятствуя развитию хронического воспаления.

Заключение

При БА, ассоциированной с ожирением, наблюдается нарушение синтеза провоспалительных ЖК, эйкозаноидов и дефицит ключевых ДМА. Нарушение метаболизма плазмалогенов при у больных легкой БА в сочетании с ожирением может индуцировать хронизацию воспалительного процесса, развитие окислительного стресса, усиливать респираторную дисфункцию. Установленное снижение эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3) и изменение соотношения 20:4n6/20:5n3 свидетельствуют о нарушении в эйкозаноидном цикле и риске прогрессирования воспалительной реакции. Повышенное содержание LTB_4 и TXB_2 , характерное для пациентов с БА, приводит к хронизации воспалительного процесса и утяжелению заболевания. Выявленные изменения в содержании основных ЖК, их соотношении, уровне эйкозаноидов свидетельствуют о типовом процессе системного воспаления при БА и ожирении.

Взаимосвязи между показателями ФВД и содержанием плазмалогенов указывают на значимую роль ли-

пидов с алкенильной связью в регуляции не только воспалительной реакции, но и поддержании физиологической функции бронхолегочной системы. В легких глицерофосфолипиды с алкенильной связью являются основными компонентами сурфактанта. Нарушение молекулярной структуры и количественного состава плазмалогенов в легких играет ключевую роль в развитии и утяжелении хронических заболеваний легких, таких как БА, муковисцидоз и острый респираторный дистресс-синдром. Недостаток плазмалогенов в организме провоцирует усиление процессов окисления макромолекул, что, в свою очередь, запускает ответную цепную реакцию активации воспаления, синтеза провоспалительных медиаторов. Установленные взаимосвязи клинко-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления, дефицит плазмалогенов у пациентов с БА и ожирением раскрывают новые патогенетические механизмы системного воспалительного процесса при хронических заболеваниях органов дыхания.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.99–106. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-99-106>
2. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Бронхиальная астма легкой степени: проблемы диагностики и возможности функциональных методов исследования // Сибирское медицинское обозрение. 2020. №1. С.5–13. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-5-13>
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбаисов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее // Пульмонология. 2018. Т.28, №1. С.84–95. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>
4. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A.M., Molina J., Plaza V. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire // Respir. Res. 2012. Vol.13, Iss.1. Article number: 50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-50>
5. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее // Consilium Medicum. 2016. Т.18, №11. С.30–38.
6. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление // Современная ревматология. 2016. Т.10, №4. С.73–86. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86>
7. Полякова С.И., Засурцев Г.В., Паршина П.В., Кобринский Б.А. Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т.66, №4. С.16–24. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-16-24>
8. Sordillo J.E., Lutz S.M., Kelly R.S., Mc Geachie M.J., Dahlin A., Tantisira K., Clish C., Lasky-Su J., Wu A.C. Plasmalogens Mediate the Effect of Age on Bronchodilator Response in Individuals With Asthma // Front. Med. 2020. Vol.14, Iss.7. Article number: 38. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>
9. Yamazaki Y., Kondo K., Maeba R., Nishimukai M., Nezu T., Hara H. The proportion of nervonic acid in serum

lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome // *J. Oleo Sci.* 2014. Vol.63, Iss.5. P.527–537. <https://doi.org/10.5650/jos.ess13226>

10. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. Vol.37, Iss.8. P.911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>

11. 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. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

12. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases // *Chest.* 2013. Vol.144, Iss.6. P.1906–1912. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1944>

REFERENCES

1. Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ischenko O.P. [Clinical and diagnostic features of mild asthma]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):99–106 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-99-106>

2. Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Soloveva I.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. [Mild bronchial asthma: diagnostic problems and possibility of functional examination methods]. *Siberian Medical Review* 2020; (1):5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-5-13>

3. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Kulbaisov A.M., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. [Mild bronchial asthma: the present and the future]. *Pulmonologiya* 2018; 28(1):84–95 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>

4. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A.M., Molina J., Plaza V. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13(1):50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-50>

5. Nenasheva N.M. [Biological therapy of asthma: present and future]. *Consilium Medicum* 2016; 18(11):30–38 (in Russian).

6. Karateev A.E., Aleinikova T.L. [Eicosanoids and inflammation]. *Modern Rheumatology Journal* 2016; 10(4):73–86 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86>

7. Polyakova S.I., Zasurtsev G.V., Parshina P.V., Kobrinskiy B.A. [Prospects for the diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2021; 66(4):16–24 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-16-24>

8. Sordillo J.E., Lutz S.M., Kelly R.S., McGeachie M.J., Dahlin A., Tantisira K., Clish C., Lasky-Su J. Wu A.C. Plasmalogens Mediate the Effect of Age on Bronchodilator Response in Individuals With Asthma. *Front. Med.* 2020; 7(38):1–3. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>

9. Yamazaki Y., Kondo K., Maeba R., Nishimukai M., Nezu T., Hara H. The proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome. *J. Oleo Sci.* 2014; 63(5):527–537. <https://doi.org/10.5650/jos.ess13226>

10. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. Vol.37, Iss.8. P.911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>

11. 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. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

12. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest* 2013; 144(6):1906–1912. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1944>

Информация об авторах:

Анна Анатольевна Уксуменко, аспирант, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Марина Владимировна Антоныук, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Author information:

Anna A. Uksumenko, Postgraduate Student, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>; e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com

Yulia K. Denisenko, PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>; e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач-терапевт, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Alla V. Yurenko, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Елена Евгеньевна Минеева, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Elena E. Mineeva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Поступила 24.02.2022
Принята к печати 15.03.2022

Received February 24, 2022
Accepted March 15, 2022