

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.24-092:613.15

DOI: 10.12737/23112

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРАХ ЭКОЛОГООБУСЛОВЛЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Т.А.Гвозденко, И.Н.Симонова, М.В.Антонюк, Л.В.Веремчук, Т.И.Виткина

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 исследования – изучить взаимосвязи между интегральными параметрами функции внешнего дыхания, показателями системы ПОЛ-АОЗ и уровнем NO при бронхолегочной патологии у лиц, проживающих в различных экологических районах г. Владивостока. Обследовано 206 пациентов, проживающих в разных экологических условиях (здоровые лица, пациенты с респираторной патологией). Оценивали функцию внешнего дыхания, состояние системы ПОЛ-АОЗ, в сыворотке крови определяли концентрацию метаболитов NO. Характер и силу воздействия факторов окружающей среды на функцию внешнего дыхания, состояние системы ПОЛ-АОЗ, уровень NO изучали по методике, основанной на корреляционном анализе. Рассчитывали индекс мощности (D), который был дифференцирован на мощность внутри системы (D_c), отражающий внутрисистемную напряженность связей (ПОЛ-АОЗ, респираторной) и мощность между системами (D_m), характеризующий активность межсистемных связей и ответную реакцию на внешнее воздействие. Внутрисистемные зависимости, характерные для неблагоприятной зоны, рассматривалась в сопоставлении с благоприятной зоной. Установлено, что в экологически неблагоприятных районах у лиц с различной бронхолегочной патологией величина D_c изучаемых систем возрастает. Это указывает на увеличение патогенного влияния факторов окружающей среды. У здоровых людей, проживающих в неблагоприятной зоне, выявлена физиологическая адаптивно-компенсаторная реакция организма, о чем свидетельствовала высокая мощность межсистем-

ных связей (D_m). У больных хроническим бронхитом сохраняется адекватный уровень функционирования изучаемых систем организма. Для больных ХОБЛ, проживающих в неблагоприятной зоне, характерны сильные связи между показателями системы ПОЛ-АОЗ и NO, а для больных бронхиальной астмой – дополнительные зависимости между показателями функции внешнего дыхания и NO. При этом патологические изменения системы ПОЛ-АОЗ и NO зависят от общего загрязнения среды, металлов и газовых компонентов, содержащихся в воздухе. Таким образом, при нахождении в экологически неблагоприятной среде большее негативное воздействие получают лица, страдающие заболеваниями респираторного тракта. Анализ активности взаимосвязей доказал, что нарушения взаимодействия систем ПОЛ-АОЗ и NO в условиях экологически неблагоприятных районов может способствовать возникновению и прогрессированию бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита», оксид азота, бронхолегочная патология, экологически неблагоприятная среда.

SUMMARY

PATHOGENETIC MARKERS OF ECOLOGICALLY RELATED RESPIRATORY DISEASES

T.A.Gvozdenko, I.N.Simonova, M.V.Antonyuk, L.V.Veremchuk, T.I.Vitkina

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation

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

The aim of the research is to examine the relationship between the integral parameters of respiratory function, the values of LPO-AOD system and NO level at bronchopulmonary pathology in individuals living in different ecological areas of the city of Vladivostok. 206 patients living in different ecological conditions (healthy individuals, patients with respiratory disorders) were examined. Lung function and the state of LPO-AOD system were studied; the concentration of NO metabolites was assessed in blood serum. The nature and strength of the impact of environmental factors on respiratory function, the state of LPO-AOD, NO level were studied by the method based on correlation analysis. There was calculated power index (D) which was differentiated into power within the system (Ds) which in its turn reflects the in-system interrelationship tension (LPO-AOD, respiratory) and power between systems (D_m) characterizing the activity of interconnections and response to an external stimulus. Intra-system dependences typical for the unfavorable zone were viewed in relation to the favorable zone. It was found out that in ecologically unfavorable regions in individuals with different bronchopulmonary pathologies the value of D_s increases. This indicates that the pathogenic influence of environmental factors increases. In healthy people living in ecologically unfavourable area physiological adaptive-compensatory reaction of the body was revealed, which was proved by high power interconnections (D_m). In the patients with chronic bronchitis there was maintained an adequate level of functioning of the body systems studied. In patients with COPD living in an unfavourable zone there were found strong links between the indicators of the system of LPO-AOD and of NO, and in patients with bronchial asthma - supplementary relationship between lung function and NO. At the same time pathologic changes in the system of LPO-AOD and NO depend on the general pollution, metal and gas components contained in the air. Thus, the people with respiratory diseases being in environmentally unfavorable conditions have the most negative influence. The analysis of the activity of relationships proved that violations of interaction of LPO-AOD systems and NO in ecologically unfavorable regions may contribute to the occurrence and progression of bronchopulmonary diseases.

Key words: lipid peroxidation and antioxidant system, nitric oxide, respiratory pathology, ecologically unfavourable environment.

Изучение адаптивно-компенсаторных сдвигов в организме, вызываемых действием факторов внешней среды, является одной из фундаментальных медико-биологических проблем. На современном этапе общепризнанно влияние экологических факторов на развитие заболеваний органов дыхания у населения урбанизированных территорий. Доказано, что высокая экологическая нагрузка оказывает негативное воздей-

ствие на иммунометаболическую резистентность организма, подавляет систему местной защиты [2, 10]. Эти изменения приводят у определенной части населения к стойкой гиперреактивности дыхательных путей, обструкции мелких бронхов, морфологической перестройке слизистой оболочки воздухоносных путей и в дальнейшем формированию острого и хронического воспаления [1, 10].

Одним из важнейших механизмов, обеспечивающих поддержание постоянства внутренней среды в условиях непрерывно меняющейся внешней среды, является система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ). Дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ способствует развитию оксидативного стресса, который в настоящее время рассматривается как неспецифический патологический процесс. Наиболее значимую роль оксидативный стресс играет в молекулярных механизмах патогенеза заболеваний легких. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, а также экзогенными и эндогенными факторами активации свободнорадикальных процессов в респираторных путях. С точки зрения протекания процессов свободнорадикального окисления, респираторная система занимает особое место. В легких непосредственно происходит контакт тканей с кислородом – инициатором и участником окисления. К тому же легочная ткань богата ненасыщенными жирными кислотами, являющимися субстратом ПОЛ. Интенсификации процессов липопероксидации способствует воздействие экологически неблагоприятных факторов окружающей среды, ксенобиотиков, инфекционных агентов, чрезмерной физической нагрузки и других факторов [11].

Имеющиеся к настоящему времени данные позволяют считать, что как в реакциях оксидативного стресса, так и в механизмах антиоксидантной защиты принимает участие оксид азота (NO). Исследования, посвященные изучению механизмов прогрессирования воспаления в респираторном тракте, демонстрируют активное участие молекул NO и его метаболитов в развитии многих заболеваний органов дыхания [11]. Эффекты NO в респираторном тракте определяются его ролью как бронходилататора, вазодилататора, нейротрансмиттера и воспалительного медиатора [5]. В настоящее время установлено, что уровень NO является маркером атопического воспаления при бронхиальной астме (БА), имеет важное диагностическое значение при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Широкий спектр патофизиологических эффектов NO, влияющих на процессы клеточной регуляции, его высокая биологическая активность делают перспективными дальнейшие исследования информативности данного маркера при оценке состояния больных с учетом как клинического течения патологии органов дыхания, так и в зависимости от экологической обстановки окружающей среды.

Вместе с тем продолжают дискутироваться вопросы взаимодействия свободнорадикальных процес-

сов и NO при формировании эколого-обусловленных заболеваний. Исследование взаимосвязи параметров системы ПОЛ-АОЗ и уровня NO важно для понимания роли их в патогенезе заболеваний органов дыхания. Исходя из концепции глобальности и взаимосвязанности процессов в организме человека с внешней средой, определяющим в понимании патогенетических механизмов может явиться изучение связей (взаимоотношений) в системе «человек – среда». Анализ напряженности корреляционных зависимостей позволяет характеризовать активность патологического процесса, возникающего под воздействием внешней среды.

Цель исследования – изучить взаимосвязи между интегральными параметрами функции внешнего дыхания, показателями системы ПОЛ-АОЗ и уровнем NO при бронхолегочной патологии у лиц, проживающих в различных экологических условиях г. Владивостока.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования был выбран крупный промышленный город Дальнего Востока – Владивосток, где значительный вклад в загрязнение атмосферы вносят транспорт и энергетические объекты [1]. Пересеченный рельеф города определяет неравномерные аэродинамические характеристики воздушных потоков, формируя различие в интенсивности самоочищения атмосферы, и, как следствие, различное качественное состояние атмосферы г. Владивостока [2].

Исследование пациентов проводилось согласно Хельсинской декларации (2013), после подписания формуляра информированного согласия. Среди обследованных были здоровые лица и пациенты с бронхолегочными заболеваниями, проживающие в благоприятных (50 человек) и неблагоприятных (156 человек) районах города. Из них 19 больных имели ХОБЛ стабильного течения (10 человек легкой степени и 9 человек средней степени тяжести), 79 больных – контролируемую БА и 53 больных – хронический не-обструктивный катаральный бронхит (ХКНБ) в стадии ремиссии. Диагностику ХОБЛ осуществляли согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (2014) и GOLD (2014), БА – согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2015); ХКНБ – Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Из исследования были исключены пациенты с обострением основного заболевания бронхолегочной системы, артериальной гипертензией III стадии, нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения III и IV функциональных классов, хронической сердечной недостаточностью II, III и IV функциональных классов, сахарным диабетом, печеночной и почечной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Состояние системы ПОЛ-АОЗ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах;

общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови колориметрическим методом [7]; активности ферментов АОЗ – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и содержанию восстановленного глутатиона [7]. Концентрацию метаболитов NO определяли фотометрическим методом. В качестве восстановителя нитратов в нитриты использовали порошок кадмия, с последующей колориметрической детекцией нитрита, образовавшего окрашенный продукт в результате реакции Грисса, с определением абсорбции при длине волны 546 нм [12, 14]. Для оценки показателей функции внешнего дыхания проводили спирометрию с бронхолитической пробой (сальбутамол 400 мг) на аппарате MasterScreen Body (CareFusion, Германия).

Оценка загрязнения атмосферы г. Владивостока проводилась по данным мониторинга «Приморского УГМС» шести стационарных постов наблюдения (взвешенные вещества, диоксид азота и серы, оксид углерода, аммиак, формальдегид и др., мг/м³) за период 2000-2014 гг [3]. Использовались результаты исследования состава аэрозольных взвесей твердых частиц атмосферных осадков и проб воздуха в 14 районах города с разным уровнем техногенной нагрузки, выполненного совместно с Дальневосточным федеральным университетом. Общее загрязнение городской среды оценивалось согласно ежегодным докладам о состоянии окружающей природной среды Приморского края. Использовались косвенные показатели (плотность автомобильных дорог, характер застройки территории, суммарный показатель загрязнения, загрязнение почв и др.), опосредованно влияющие на качество воздуха через множество источников техногенных выбросов. На основании соотношения расчетных показателей неблагоприятного и благоприятного влияния на человека техногенного загрязнения и природно-климатической среды был рассчитан интегральный показатель (ИП), который позволил выделить «благоприятные» (ИП=0,03-5,00) и «неблагоприятные» (ИП=5,00-16,00) районы г. Владивостока [2].

Методической основой настоящего исследования явилось изучение характера и силы воздействия факторов окружающей среды на функцию внешнего дыхания (респираторная система) и систему ПОЛ-АОЗ, уровень NO путем определения парных корреляционных связей (r). При малых объемах наблюдений применяли непараметрические методы, при более 30 наблюдениях – параметрические методы в модулях «Основные статистики и таблицы» и «Непараметрическая статистика» (STATISTICA 8.0). Матрицы параметров изучаемых систем структурировались на внутрисистемные и межсистемные блоки связей.

Для определения активности внутрисистемных и межсистемных взаимоотношений использовался расчетный показатель мощности (D), который учитывал количество n_i статистически значимых ($p < 0,05$) парных корреляций (r) в системном блоке, соотносённых к максимально возможному корреляционным связям N и приведенных к среднему значению статистически значимых парных корреляций (r_n) по формуле:

$$D = ni / N \times (r_n),$$

где: D – мощность системного блока, характеризующая активность взаимосвязей; ni – количество статистически значимых ($p < 0,05$) парных корреляционных связей в внутрисистемном и межсистемном сочетании; N – общее число максимально возможных парных корреляций в внутрисистемном и межсистемном сочетании; (r_n) – средняя величина статистически значимых парных корреляций, сгруппированных по системным взаимодействиям.

Для анализа результатов расчетных данных мощность системного блока связей (D) была дифференцирована на мощность внутри системы (D_c) и мощность между двумя системами (D_m). По величине D_c судили о внутрисистемной напряженности связей (ПОЛ-АОЗ, респираторная система) в зависимости от качества окружающей среды. Величина D_m характеризовала активность межсистемных связей изучаемых клинических показателей и ответную реакцию изучаемых систем на внешнее воздействие. Помимо анализа по-

казателей D_c и D_m использовались индивидуальные показатели, имеющие статистически значимую парную корреляцию (r).

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе математико-статистической обработки были выделены матричные блоки, характеризующие функцию внешнего дыхания (респираторная система) и систему ПОЛ-АОЗ, с последующим расчетом показателя D_c . Данный расчетный показатель характеризует внутрисистемную активность связей как между составляющими эти системы показателями, так и зависимость этих показателей от имеющейся респираторной патологии (табл. 1). На основании полученных значений показателя D_c судили о степени напряженности функционирования оцениваемых систем у здоровых и больных бронхолегочной патологией жителей г. Владивостока, проживающих в экологически благоприятных и неблагоприятных районах.

Таблица 1

Внутрисистемная (D_c) напряженность (при $p < 0,05$) клинических показателей у лиц с патологией органов дыхания, проживающих в экологически благоприятных и неблагоприятных районах г. Владивостока

Система/группа	Условно здоровые	Пациенты с ХКНБ	Пациенты с ХОБЛ	Пациенты с БА
Благоприятные районы				
респираторная	0,19	0,10	0,21	0,32
ПОЛ-АОЗ	0,30	0,30	0,29	0,28
Неблагоприятные районы				
респираторная	0,21	0,25	0,36	0,35
ПОЛ-АОЗ	0,32	0,36	0,39	0,40

При сопоставлении уровней D_c , характеризующих респираторную систему лиц, проживающих в благоприятной зоне относительно жителей из неблагоприятных районов проживания, выявлено увеличение мощности внутри данной системы на 11% в группе условно здоровых, у больных ХКНБ – на 150%, у пациентов с ХОБЛ – на 71%, у лиц с БА значение D_c оказалось выше на 9%. Оцениваемый показатель напряженности связей (D_c) системы ПОЛ-АОЗ в группе условно здоровых лиц, проживающих в неблагоприятной зоне, оказался выше на 7%, у пациентов с ХКНБ – на 20%, у больных ХОБЛ – на 34%. Максимального значения показатель D_c достиг в группе пациентов с БА и на 43% превышал аналогичный показатель в группе пациентов с БА, проживающих в экологически благоприятном районе г. Владивостока. Увеличение показателя D_c изучаемых систем в неблагоприятных районах г. Владивостока обусловлено тем, что физиологическое равновесие респираторной системы и системы ПОЛ-АОЗ нарушается под воздействием антропогенной нагрузки. Неблагоприятные условия среды, являясь наиболее важными факторами стресса, способствуют активации процессов ПОЛ [6]. Антиоксидантная защита, сдерживающая процесс образования активных форм кислорода на безопасном уровне, при хрониче-

ских воспалительных заболеваниях часто значительно истощена. Это приводит к повышенной продукции активных форм кислорода и усугубляет уже существующие патологические изменения в организме [10, 11]. Бесконтрольное образование активных форм кислорода способствует развитию оксидативного стресса, характеризующегося на молекулярно-клеточном уровне отчетливой активацией процессов липопероксидации с последующим изменением свойств биомембран и, как следствие, их дисфункции [4, 10]. Вероятно поэтому у жителей неблагополучного района г. Владивостока для уравнивания процессов на уровне клеточных мембран затрачивается больше энергии, что выражается в увеличении D_c (на 6–42%) системы ПОЛ-АОЗ. При этом величина D_c интенсивней возрастает у лиц с бронхолегочной патологией (табл. 1). Полученные нами результаты согласуются с данными других научных исследований [10] и свидетельствуют о том, что неблагоприятные факторы внешней среды оказывают большее негативное воздействие на организм людей, страдающих бронхолегочными заболеваниями.

Определение и анализ показателя межсистемных связей (D_m) проводился по двум позициям: а) собственная межсистемная активность изучаемых систем; б) межсистемная активность как ответная реакция на

определенные внешние факторы и общее загрязнение среды. Согласно *первой позиции* у пациентов с различной респираторной патологией, проживающих в неблагоприятном районе города, оценивалась активность

межсистемных связей D_m между интегральными показателями систем респираторной и ПОЛ-АОЗ; параметрами функции внешнего дыхания и уровнем NO; системой ПОЛ-АОЗ и уровнем NO (табл. 2).

Таблица 2

Межсистемная активность (D_m) (при $p < 0,05$) респираторной, ПОЛ-АОЗ систем и уровня NO у лиц с патологией органов дыхания, проживающих в экологически неблагоприятных районах г. Владивостока

Показатель D_m / группа	Условно здоровые	Пациенты с ХКНБ	Пациенты с ХОБЛ	Пациенты с БА
Респираторная – ПОЛ-АОЗ системы				
D_m	0,19	0,10	0,21	0,32
Респираторная система – уровень NO				
D_m	0,21	0,25	0,36	0,35
ПОЛ-АОЗ система – уровень NO				
D_m			0,22	

Данная технология анализа позволила у лиц, проживающих в неблагоприятном районе, выявить особенности системных взаимоотношений, наиболее активно реагирующих друг с другом, в зависимости от нозологической формы заболевания. При рассмотрении показателей взаимоотношений D_m у жителей неблагоприятной зоны г. Владивостока наиболее сильную и значимую связь выявили между показателями системы ПОЛ-АОЗ и NO у лиц с ХОБЛ, а также между NO и параметрами функции внешнего дыхания – у больных БА. Это подтверждает значение состояния системы ПОЛ-АОЗ и уровня NO в формировании болезней органов дыхания в экологически неблагоприятных условиях [8, 9, 12].

Тонкие механизмы оксидативного стресса стали ясны после открытия оксида азота NO и NO-синтазы (NOS). В бронхолегочной ткани NO синтезируется практически всеми типами клеток: эпителиоцитами, эндотелиальными клетками легочных бронхиальных артерий и вен, тучными клетками, нейтрофилами, макрофагами, миоцитами гладкой мускулатуры бронхов и легочных артерий и др. [4, 10]. В процессе воспаления ключевую роль в образовании активных форм азота играют фагоцитирующие клетки. Активация их сопровождается подавлением образования эндотелиальной NOS (eNOS). При этом продуцируемый NO обеспечивает цитотоксичность макрофагов, быстро проникая в поврежденные клетки, ингибирует три жизненно важных процесса: синтез аденозинтрифосфорной кислоты, цикл Кребса и синтез ДНК. Патогенетический механизм действия NO может реализоваться при высвобождении из клеток респираторного тракта, связываясь с супероксидом и образуя пероксинитриты, по токсичности во много раз превосходящие NO [4]. Выявленная активность взаимосвязей между состоянием функции внешнего дыхания, системы ПОЛ-АОЗ и уровнем NO позволяет рассматривать их в качестве маркеров экологически зависимых заболеваний органов дыхания. У больных ХОБЛ для уточнения активности воспалительного процесса дополнительными маркерами могут служить показатели системы ПОЛ-

АОЗ и NO, у больных БА – уровень метаболитов NO.

Вторая позиция анализа показателя D_m включала выявление факторов, вызывающих активизацию патогенетических механизмов, усугубляющих тяжесть бронхолегочных заболеваний, при воздействии неблагоприятной окружающей среды. В этой связи, показатель D_m указывал на активность ответной реакции изучаемых систем (респираторной, ПОЛ-АОЗ) и показателя NO на воздействие сгруппированных блок-факторов внешней среды (газовые компоненты, пылевые фракции, металлы в воздухе, общее загрязнение среды). Величина показателя D_m позволила оценить потенциальную возможность факторов внешней среды оказывать негативное воздействие на функцию внешнего дыхания, систему ПОЛ-АОЗ и генерацию NO (табл. 3).

У здоровых людей выявлена активная ответная реакция (D_m) на индивидуальные факторы внешнего воздействия в неблагоприятной зоне г. Владивостока (табл. 3), проявляющаяся на фоне повышенной напряженности (D_c) всех изучаемых систем (табл. 1). По нашему мнению, такие внутри- и межсистемные взаимосвязи отражают адаптивно-компенсаторную ответную реакцию здорового организма.

У пациентов с ХКНБ при такой же высокой активности ответной реакции, как у здоровых (количество образовавшихся межсистемных связей 9), снижается величина показателя D_m , значения которого варьируют от 0,005 до 0,1 (в группе здоровых D_m составляло 0,011-0,44). Учитывая относительно невысокую внутрисистемную активность (0,25-0,36) (табл. 1), можно полагать, что при ХКНБ ответная реакция саногенетических механизмов адекватна степени воздействия негативных факторов внешней среды. Однако на фоне ХКНБ нарушается функционирование системы ПОЛ-АОЗ и генерация NO. На это указывает малое и/или отсутствие ответной реакции системы ПОЛ-АОЗ на пылевые фракции, не выявлено зависимости между уровнем NO и газовыми компонентами, а также общим загрязнением среды (табл. 3).

Таблица 3

Активность ответной реакции (D_m) респираторной, ПОЛ-АОЗ систем и NO (при $p < 0,05$) на воздействие системных блок-факторов внешней среды у лиц с патологией органов дыхания, проживающих в экологически неблагоприятных районах г. Владивостока

Системные блок-факторы внешней среды	Система ПОЛ-АОЗ	Респираторная система	NO
Условно здоровое население			
Газовые компоненты	0,063	0,44	
Пылевые фракции	0,13	0,011	
Металлы в воздухе	0,1	0,024	0,11
Общее загрязнение среды	0,057	0,024	
Пациенты с ХКНБ			
Газовые компоненты	0,1	0,03	
Пылевые фракции		0,005	0,07
Металлы в воздухе	0,04	0,01	0,02
Общее загрязнение среды	0,02	0,04	
Пациенты с ХОБЛ			
Газовые компоненты		0,1	
Пылевые фракции	0,05		0,41
Металлы в воздухе	0,09		0,2
Общее загрязнение среды		0,005	
Пациенты с БА			
Газовые компоненты	0,03	0,04	
Пылевые фракции	0,04	0,007	0,04
Металлы в воздухе		0,02	0,1
Общее загрязнение среды		0,009	0,09

При ХОБЛ ответная реакция организма на факторы внешней среды снижена. Об этом свидетельствует уменьшение количества образовавшихся связей до 6 при $D_m = 0,05-0,41$. В этой группе пациентов отсутствовала ответная реакция системы ПОЛ-АОЗ и NO на загрязнение среды, общие и газовые компоненты в частности; ответная реакция функции внешнего дыхания – на пылевые фракции и металлы в воздухе. Учитывая большую напряженность внутрисистемных связей ($D_c = 0,36-0,39$) при ХОБЛ (табл. 1), можно думать, что при данной патологии саногенетические механизмы не в состоянии полноценно компенсировать негативное воздействие внешней среды и сохранить состояние стабильности в функциональных системах. Существенная зависимость ($D_c = 0,1$) между газовыми компонентами и функцией внешнего дыхания показывает на их значимую роль в снижении уровня местной защиты респираторной системы. О значении в патогенезе ХОБЛ пылевых фракций и металлов в воздухе свидетельствует связь этих факторов с уровнем NO. Доказано, что при ХОБЛ развитие нитрозитивного стресса сопровождается ростом уровня NO в резуль-

тате активации iNOS, увеличением концентрации нитритов/нитратов, а также повышением образования пероксинитрита, выявляемого в мокроте пациентов и усиливающего деструкцию бронхолегочной ткани [12].

При БА отмечена достаточно активная реакция на внешнее воздействие (9 межсистемных связей, табл. 3), что, по-видимому, отражает гиперреактивность организма, о чем свидетельствует так же и показатель $D_c = 0,35-0,40$ (табл. 1). Металлы в воздухе и общее загрязнение среды угнетают нормальное функционирование системы ПОЛ-АОЗ и генерацию NO, что указывает на участие этих эффектов в патогенезе БА у лиц, проживающих в неблагоприятной зоне. Установлено, что нарушение продукции и/или разрушение NO имеет значение при возникновении гиперреактивности дыхательных путей в патофизиологии БА. Оксид азота является важной сигнальной молекулой для регуляции воспаления и тонуса бронхов [13]. При тяжелой БА уровень экспрессии индуцибельной NOS обеспечивает наибольший удельный вес NO в структуре избыточной продукции NO дыхательных путей. Ее экспрессия активируется бактериальными полисахаридами и цито-

кинами (интерлейкином-1, фактором некроза опухоли-альфа, интерфероном-гамма), которые секретируются активированными макрофагами, легочными фибробластами, эозинофилами, нейтрофилами, тучными, эпителиальными клетками, гладкими мышцами сосудов. Продукция NO с участием NOS₂ защищает дыхательные пути от инфекционных патогенов. Одновременно с этим повышенная концентрация NO приводит к сдвигу метаболизма NO в сторону образования пероксинитрита, вызывая повреждение эпителия сосудов и способствуя тем самым персистенции аллергического воспаления и процессам ремоделирования бронхов [5, 14].

Обобщая представленные данные можно заключить, что для здоровых лиц, проживающих в неблагоприятной зоне, характерна адаптационно-компенсаторная реакция организма, позволяющая сохранять состояние функции внешнего дыхания, системы ПОЛ-АОЗ на физиологическом уровне. У больных ХОБЛ сохраняется адекватный уровень функционирования изучаемых систем организма. Для больных ХОБЛ, проживающих в неблагоприятной зоне, характерны сильные связи между показателями системы ПОЛ-АОЗ и NO, а для больных БА – дополнительные зависимости между респираторной системой и NO. При этом патологические изменения системы ПОЛ-АОЗ и NO зависят от общего загрязнения среды, металлов и газовых компонентов, содержащихся в воздухе.

Заключение

Проведенные исследования показали, что при наличии респираторной патологии у лиц, проживающих в неблагоприятных районах г. Владивостока, увеличивается патогенное влияние экологических факторов на функцию внешнего дыхания, состояние системы ПОЛ-АОЗ, генерацию NO. Нарушение взаимодействия между функциональными системами организма может способствовать прогрессированию бронхолегочной патологии в экологически неблагоприятных условиях. Отмечены особенности участия NO в патогенезе экологозависимых заболеваний органов дыхания. Избыточную продукцию оксида азота при БА можно рассматривать как один из ведущих патогенетических факторов, непосредственно воздействующих на бронхолегочную систему и нарушающих функцию внешнего дыхания. У больных ХОБЛ гиперпродукция оксида азота приводит к развитию нитрозитивного стресса, который сопровождается повышенным образованием пероксинитрита, интенсификацией липопероксидации, что обуславливает дальнейшее повреждение бронхолегочной ткани и прогрессирование ХОБЛ. Полученные данные позволяют рассматривать показатели системы ПОЛ-АОЗ и NO как дополнительные патогенетические маркеры прогрессирования экологозависимых респираторных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремчук Л.В., Кикун П.Ф., Симонова И.Н. Влия-

ние эколого-гигиенических характеристик внешней среды на иммунно-метаболические показатели крови населения с заболеваниями органов дыхания // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т.111, №4. С.126–130.

2. Веремчук Л.В., Янькова В.И., Виткина Т.И., Барскова Л.С., Голохваст К.С. Формирование загрязнения атмосферного воздуха города Владивостока и его влияние на распространение болезней органов дыхания // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т.35, №4. С.55–61.

3. Доклад о состоянии окружающей природной среды Приморского края в 2000-2008 гг. / ред. М.Н.Бибиков, К.М.Кученко, С.А.Киселев // Комитет охраны окружающей среды и природных ресурсов Приморского края. Владивосток, 2009.

4. Джериева И.С., Волкова Н.И. Оксидативный стресс и возможность его коррекции мелатонином // Клиническая медицина. 2011. Т.89, №5. С.21–25.

5. Козина О.В., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Петрова И.В., Геренг Е.А., Сазонов А.Э. Особенности экспрессии генов NOS в слизистой бронхов при бронхиальной астме // Пульмонология. 2009. №6. С.78–82.

6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.

7. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. «Перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях: руководство по методам исследования. Владивосток: изд-во Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.

8. Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Миндубаев Р.З., Болдина М.В., Соодаева С.К. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2010. №3. С.108–112.

9. Симонова И.Н., Ходосова К.К., Бобровник Е.А. Содержание оксида азота в крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. Т.56, №2. С.120–121.

10. Симонова И.Н., Антонюк М.В. Роль техногенного загрязнения воздушной среды в развитии бронхолегочной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. Т.59, №1. С.14–20.

11. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. №1. С.5–10.

12. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath // Biomarkers. 2002. Vol.7, №1. P.1–32.

13. Ricciardolo F.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system // Physiol. Rev. 2004. Vol.84, №3. P.731–765.

14. Schropfer F., Riobo N., Carreras M.C., Alvarez B., Radi R., Boveris A., Cadenas E., Poderoso J.J. Oxidation of ubiquinol by peroxynitrite: implication for protection of mitochondria against nitrosative damage // Biochem. J. 2000. Vol.349 (Pt.1). P.35–42.

REFERENCES

1. Veremchuk L.V., Kiku P.F., Simonova I.N. Influence of ecology-hygienic characteristics external environments on immune-metabolic parameters of blood the population with diseases of bodies of breath. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk) 2012; 111(4):126–130 (in Russian).
2. Veremchuk L.V., Yankova V.I., Witkina T.I., Barskova L.S., Golokhvast K.S. The development of air pollution in city and its impact on respiratory morbidity. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2015; 4(35): 55–61 (in Russian).
3. Report on the state of the environment of Primorsky Krai in 2000-2008. Committee of Environmental Protection and Natural Resources of Primorsky Krai. Bibikov M.N., Kuchenko K.M., Kiselev S.A., editors. Vladivostok; 2009 (in Russian).
4. Dzherieva I.S., Volkova N.I. Oxidative stress and possibilities of its correction by melatonin. *Klinicheskaya meditsina* 2011; 89(5):21–25 (in Russian).
5. Kozin O.V., Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Petrova I.V., Gereng I.V., Sazonov A.E. NOS gene expressions in bronchial mucosa of patients with bronchial asthma. *Pul'monologiya* 2009; 6:78–82 (in Russian).
6. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants. Moscow: Slovo; 2006 (in Russian).
7. Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yankova V.I. "Lipid peroxidation – antioxidant protection" in the biological fluids. Vladivostok; 2003 (in Russian).
8. Postnikova L.B., Kubysheva N.I. Mindubaev R.Z., Boldina M.V., Soodaeva S.K. Features of the maintenance of endothelin-1 and endobronchial concentration of nitric oxide metabolites in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya* 2010; 3:108–112 (in Russian).
9. Simonova I.N., Hodosova K.K., Bobrovnik E.A. The content of nitric oxide in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health. Medical ecology. Science*. 2014; 56(2):120–121 (in Russian).
10. Simonova I.N., Antonyuk M.V. Role of industrial air pollution in growth of bronchopulmonary pathology. *Health. Medical ecology. Science*. 2015; 59(1):14–20 (in Russian).
11. Soodaeva S.K. Free radical damage mechanisms in diseases of the respiratory system. *Pul'monologiya* 2012; 1:5–10 (in Russian).
12. Kharitonov S.A., Barner P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7(1):1–32.
13. Ricciardolo F.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide bin health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev*. 2004; 84(3):731–765.
14. Schropfer F., Riobo N., Carreras M.C., Alvarez B., Radi R., Boveris A., Cadenas E., Poderoso J.J. Oxidation of ubiquinol by peroxynitrite: implication for protection of mitochondria against nitrosative damage. *Biochem. J*. 2000; 349(Pt.1):35–42.

Поступила 27.07.2016

Контактная информация

Татьяна Александровна Гвозденко,
доктор медицинских наук, профессор РАН,

директор НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: vfdnz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Tat'yana A. Gvozdenko,

MD, PhD, DSc, Professor of RAS,

Director of Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,
73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: vfdnz@mail.ru