

УДК 616.248-053.2.616.233

КОРЕЛЯТИВНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ – АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ЗІ СТАНОМ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**Білак В.М., Решетарь О.І., Чонка Я.В., Соколов М.І., Тимченко Н.Ю., Горбачов В.М., Сабініна М.М.***Ужгородський національний університет, Ужгород***Ключові слова:** перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, бронхіальна прохідність, діти

Вступ. Бронхіальна астма (БА) – хронічне запалення повітряних шляхів, що викликається комплексом взаємодій між еозинфілами, нейтрофілами, тромбоцитами, альвеолярними макрофагами, опасистими клітинами та їх медіаторами. Серед останніх важливу патогенетичну роль відіграють активні форми кисню, що продукуються фагоцитами і через систему перекисного окислення ліпідів впливають на важкість перебігу БА [1, 4, 5, 10, 11]. Поряд із цим, відомо, що БА супроводжується різноманітними порушеннями функції зовнішнього дихання, які у функціональному відношенні характеризують важкість перебігу захворювання та глибину ремісії хвороби [6, 7, 8]. Проведені дослідження характеризують перебіг та особливості хвороби переважно у дорослого населення. У дітей співставлення, виявлення взаємозв'язків та патогенетичного впливу системи перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту на стан функції зовнішнього дихання досліджені недостатньо, а вивчення корелятивних залежностей цих двох систем у досліджуваній літературі ми не зустріли взагалі.

Мета. Виявлення корелятивних взаємозв'язків системи перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту з станом функції зовнішнього дихання на різних рівнях бронхів у дітей хворих БА в залежності від важкості перебігу та періоду захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 102 дітей 7-15 років, хворих на бронхіальну астму, з них 49 – з легким перебігом хвороби, 43 – середньоважким, 10 – з важким. У стані ремісії перебувало 65 дітей, в період загострення 37 хворих. Тривалість хвороби складала $5,8 \pm 1,3$ року. Середній вік дітей складав $11,8 \pm 2,8$ року. Хлопчиків було 44, дівчаток 58. Діагноз БА виставлявся згідно з рекомендаціями по діагностиці та терапії БА (1998р.).

Стан окислювального гомеостазу вивчали за активністю наступних показників – первинні та проміжні продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ) дієнові коньюгати (ДК), гідроперекиси (ГП) в мембранах еритроцитів за Волчегорським І.А. зі співавт. (1989р.), малоновий діальдегід (МДА) в сироватці

хворих за тестом із тіобарбітуровою кислотою за Гавриловим Б.В. зі співавт. (1987р.).

Систему антиоксидантного захисту досліджували за вмістом в еритроцитах крові ферментів супероксиддисмутази (СОД), антиперекисного ферменту каталази (КТ) за Овсянніковою Л.М. зі співавт. (1999р.), активність мієлопероксидази (МПО) – бензидиновим методом (В.А. Алмазов С.І. Рябов, 1963), з виведенням середнього цитохімічного показника (СЦП), основний сироватковий антиоксидант – церулоплазмін за методом Ревіна.

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) досліджували на апараті Мультиспіро методом аналізу кривої потік – об'єм. Контрольну групу склали 42 практично здорових дітей відібраних згідно з вимогами до проведення функціональних досліджень бронхолегеневої системи.

Результати досліджень оброблені з допомогою пакета статистичних програм "Excel", з вираховуванням середніх величин показників (М), стандартної похибки (м). Вірогідність розбіжностей середніх величин (Р) визначали з допомогою критерія Стюдента. Проведено кореляційний аналіз отриманих показників з їх подальшим аналізом.

Результати досліджень та їх обговорення. Вивчення стану окислювального гомеостазу в досліджуваних дітей показало, що він суттєво змінений у всіх групах дітей. Порушення вільнорадикального окислення проявлялось активацією процесів перекисного окислення ліпідів, що залежало від важкості перебігу. Так, найбільш значущі порушення спостерігались у хворих із середньоважким та важким перебігом астми (див. табл. 1). Потрібно відмітити, що відбувалось зростання вмісту як первинних і проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів (ІПЗ, ДК, ГП) в 2-4 рази ($p < 0,05-0,001$), так і кінцевого продукту ПОЛ-МДА у всіх групах хворих.

Активність вільнорадикального окислення більш виражена в дітей у період загострення в порівнянні з періодом ремісії і проявляється вірогідним (в 2,1 разу) $p < 0,05$ збільшенням показників ІПЗ, ДК, ГП на фоні зниження (в 1,9 разу) $p < 0,05$ показників антиоксидантного захисту.

Показники перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту у хворих на БА

| | СЦП у.о. | ІПЗ у.о. | ДК у.о. | ГП у.о. | МДА нМоль/мл | Каталаза Мкм/хв×Нб | СОД Од/мг Нв |
|-------------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| БА л/п № = 49 | 1,79±0,06 | 4,7±0,9* | 2,79±0,4* | 1,1±0,2* | 4,7±0,89 | 1397.7±35.3* | 5.3±0.7 |
| БА с/п № = 43 | 1,87±0,05 | 6,0±0,6* | 2,74±0,4* | 1,4±0,4* | 5,6±0,9* | 887.1±38.9* | 4.7±0.6* |
| БА в/п № = 10 | 2,04±0,09 | 5,5±1,1* | 3,0±0,5* | 0,7±0,22 | 5,2±1,47* | 624.5±72.6* | 2.9±0.5* |
| Здорові № = 20 | 2,02±0,03 | 2,1±0,25 | 0,82±0,15 | 2,45±0,2 | 3,85±0,16 | 1870.5±75.2 | 6.1±0.6 |

* – показники вірогідно відрізняються в порівнянні з показниками норми

Визначення ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист дитячого організму від пошкодження активними формами кисню при індукції вільнорадикального окислення, іншими перекисними продуктами при його розгалуженні та активації ПОЛ, виявило їх залежність від важкості перебігу, періоду захворювання. Найбільш це виражено (в 2,1 разу $p < 0,05$) у групах дітей з важким перебігом захворювання та в загостренні хвороби. Зміни антиоксидантного статусу зберігаються і в періоді ремісії, що свідчить про явища хронізації процесу алергічного запалення у таких дітей та глибини наступившої ремісії.

Стан функції зовнішнього дихання у дітей хворих бронхіальною астмою характеризувався наявністю патологічних змін, що відображалось зниженням бронхіальної прохідності на різних рівнях бронхів. Як свідчать показники, подані в таблиці 2, більш виражені порушення спостерігаються у хворих з важким перебігом БА та в стані загострення на всіх рівнях бронхів. У хворих із легким перебігом захворювання спостерігались порушення бронхіальної прохідності переважно на рівні дрібних бронхів. У період ремісії у дітей залишаються зміни функції зовнішнього дихання, які характеризуються зниженням повітрепровідності на рівні дрібних бронхів по обструктивному типу.

Таблиця 2

Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на БА

| Показники ФЗД | Здорові діти № = 42 | Легкий перебіг БА № = 49 | Середньоважкий перебіг БА № = 43 | Важкий перебіг БА № = 10 |
|------------------|------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| | М±м | М±м | М±м | М±м |
| ФЖЄЛ | 101.8±1.1 | 104.7± 1.72 | 92.5 ± 2.06 | 68.7±2.45* |
| ЖЄЛ | 103.9 ± 1.2 | 102.8 ± 1.71 | 84.9 ± 2.18* | 77.8±2.87* |
| ОФВ1.0 | 99.6 ± 1.2 | 101.7± 1.42 | 78.9 ± 2.39* | 49.4±3.48* |
| ТТ | 98.6± 0.6 | 94.6 ± 1.76 | 84.1 ± 2.56* | 72.6±3.12* |
| ОФВ0.5 | 95.7± 1.42 | 97.9± 1.99 | 74.2 ± 2.37* | 44.9±2.28* |
| СОШ25-75 | 101.1± 1.42 | 97.1± 2.38 | 67.2 ± 3.75* | 28.9±2.74* |
| СОШ75-85 | 101.5± 2.3 | 93.4 ± 3.16 | 63.1 ± 4.96* | 23.7±3.16* |
| ПШВ | 96.9± 1.23 | 99.6 ± 2.16 | 78.7 ± 2.35* | 45.2±3.05* |
| МОШ25 | 95.3± 1.38 | 100.8 ± 2.24 | 75.5 ± 3.23* | 25.8±2.48* |
| МОШ50 | 94.1± 1.27 | 94.5 ± 2.61 | 66.1 ± 3.48* | 19.8±2.23* |
| МОШ75 | 84.4 ± 1.59 | 87.2 ± 3.02 | 63.8 ± 3.99* | 17.1±2.89* |
| СТЧ | 101.7± 2.3 | 127.4 ± 5.57 | 173.5 ± 10.28* | 248.8±9.69* |
| ЧВ | 108.1± 2.5 | 134.8 ± 6.28 | 186.3 ± 11.4* | 223.5±8.56* |
| А | 103.8± 1.56 | 108.7± 2.36 | 66.3 ± 3.09* | 19.7±2.43* |

* – показники вірогідно відрізняються в порівнянні з показниками норми

Порівнюючи показники системи перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту з показниками функції зовнішнього дихання на різних рівнях бронхів були виявлені наступні закономірності: у хворих з легким перебігом БА пока-

зник ІПЗ мав обернений корелятивний зв'язок високого ступеня на рівні дрібних бронхів ($r = -0,865$) і знижувався до помірного на рівні центральних бронхів ($r = -0,410$). Показник дієнових кон'югат мав таку ж саму тенденцію корелятивних

взаємозв'язків – від $r = -0,784$ на рівні дрібних бронхів до $r = -0,345$ на рівні центральних бронхів. Рівень гідроперекисів мав середньої сили корелятивний взаємозв'язок ($r = -0,484$) на рівні центральних бронхів і високий на рівні дрібних бронхів ($r = -0,782$). Рівень малонового діальдегіду мав зворотний корелятивний взаємозв'язок з показниками центральних бронхів $r = -0,478$, середніх бронхів $r = -0,423$ і на рівні дрібних бронхів $r = -0,541$.

Антиоксидантний статус характеризувався помірним зворотнім взаємозв'язком ферментів каталази та мієлопероксидази з показником бронхіальної прохідності на рівні середніх бронхів $r = -0,488$ та високим рівнем корелятивного взаємозв'язку на рівні дрібних бронхів $r = -0,785$. Основний сиворотковий антирадикальний фермент – СОД мав корелятивний взаємозв'язок помірної сили на рівні центральних бронхів – $r = -0,506$, на рівні середніх бронхів $r = -0,560$ і на рівні дрібних бронхів $r = -0,596$.

У хворих з середньоважким перебігом БА спостерігалась дещо менша кількість корелятивних взаємозв'язків між показниками перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту з показниками функції зовнішнього дихання, однак рівень кореляції відмічався високим ($r = -0,684 - 0,759$). Корелятивний взаємозв'язок антиоксидантного стану з показниками ФЗД мав помірний зворотний взаємозв'язок $r = -0,359$ для каталази і $r = -0,425$ для супероксиддисмутази. Слід відмітити, що корелювали тільки показники ФЗД, які характеризують бронхіальну прохідність дрібних бронхів.

Важкий перебіг БА характеризувався найбільшою кількістю корелятивних взаємозв'язків із високим ступенем кореляції. Так, ПЗ, ДК мали високі ступені кореляції $r = 0,746 - 0,778$ на рівні центральних бронхів і від'ємний зв'язок на рівні дрібних бронхів $r = -0,709 - 0,521$. Рівень гідроперекисів корелював ($r = -0,325$) з показником прохідності центральних бронхів і високо корелював ($r = 0,872$) з показником прохідності дрібних бронхів. Рівень кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду мав найбільшу кількість корелятивних зв'язків високого ступеня з показниками ФЗД від $r = 0,796$ на рівні центральних бронхів до $r = 0,884$ на рівні дрібних бронхів.

Антиоксидантний статус характеризувався: – для мієлопероксидази високими від'ємними ($r = -0,844 - 0,821$) з показниками ФЗД на рівні центральних і дрібних бронхів, для каталази ($r = -0,336 - 0,881$). Показник СОД мав високий від'ємний корелятивний зв'язок $r = -0,768$ на рівні центральних бронхів, на рівні середніх і дрібних бронхів відповідно $r = -0,670$ і $r = -0,879$.

В стані ремісії хвороби показники перекисного окислення ліпідів – ПЗ, ДК, мали помірний від'ємний корелятивний зв'язок ($r = -0,395 -$

$0,656$) на всіх рівнях бронхів. Показник малонового діальдегіду характеризувався майже однаковим рівнем корелятивних зв'язків ($r = -0,640 - 0,671$) на всіх рівнях бронхів.

Антиоксидантний статус відмічений помірними від'ємними корелятивними зв'язками між ферментами мієлопероксидазою, каталазою, супероксиддисмутазою ($r = -0,345 - 0,456$) з показниками ФЗД на різних рівнях бронхів.

В стані загострення БА не спостерігалось вірогідних корелятивних зв'язків між показниками перекисного окислення ліпідів ПЗ, МДА. Показники дієнових кон'югат, гідроперекиси мали поодинокі корелятивні зв'язки на рівні дрібних бронхів – відповідно $r = 0,572$ і $r = -0,656$.

Показники антиоксидантного статусу – каталаза, супероксиддисмутаза також не мали вірогідних корелятивних зв'язків із показниками ФЗД. Рівень мієлопероксидази мав від'ємний помірний зв'язок $r = -0,426$, $r = -0,365$, $r = -0,420$ з показниками ФЗД на рівні центральних, середніх та дрібних бронхів.

Отримані результати свідчать, що порушення в системі ПОЛ – АОЗ, які розвиваються внаслідок активації ефекторних клітин або зовнішніх прооксидантних впливів, призводять до числених патологічних змін, що відображається на стані ФЗД у вигляді погіршення бронхіальної прохідності на різних рівнях бронхів. Порушення перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту формують явища бронхіальної обструкції переважно на рівні дрібних бронхів. У дітей, з наростанням важкості перебігу хвороби, з'являється більша кількість високого рівня корелятивних зв'язків, що обумовлено вираженою інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів (ПЗ, ДК, ГП) на фоні вираженого пригнічення антиоксидантного захисту, патогенетично формуючи обструктивні зміни на всіх рівнях бронхів. Ремісія хвороби супроводжується зниженням інтенсифікації ПОЛ, відновленням антиоксидантного захисту і характеризується зниженням кількості корелятивних зв'язків з показниками бронхіальної прохідності. Однак рівень малонового діальдегіду, зберігає корелятивні зв'язки з рівнем бронхіальної прохідності на всіх рівнях бронхів, що свідчить про роль МДА у формуванні стану ФЗД. У хворих в стані загострення спостерігається мала кількість корелятивних зв'язків між системою ПОЛ – АОЗ та станом функції зовнішнього дихання, що зумовлено гетерогенністю групи, участю інших патогенетичних механізмів у формуванні бронхіальної обструкції на різних рівнях бронхів.

Висновки. Таким чином, існує тісний корелятивний взаємозв'язок між показниками перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту та станом функції зовнішнього дихання.

Високий ступінь корелятивних взаємозв'язків ($r = -0,865$) спостерігається між показниками

ПОЛ – АОЗ та показниками ФЗД на рівні дрібних бронхів при легкому перебігу хвороби.

У хворих із важким перебігом БА виявлено тісні корелятивні взаємозв'язки ($r = 0,796$, $r = 0,884$) між показниками ПОЛ – АОЗ та станом ФЗД на всіх рівнях бронхів.

У період ремісії захворювання спостерігається високий ступінь корелятивних взаємозв'язків ($r = -0,640 - 0,671$) переважно між рівнем МДА та показниками ФЗД на всіх рівнях бронхів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болевич С. Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы и возможность их коррекции у больных бронхиальной астмой // Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов при заболеваниях внутренних органов. – М., 1993. – С.62-66.
2. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Я., Лившиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению различных продуктов перекисного окисления липидов в гептан – изопропанольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. – 1989. – Т. 35, Вып. 1 – С. 127-131.
3. Гаврилов Б.В., Гаврилов А.Р., Мажуль М.Л. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. – 1987.- Т.33, №1. – С. 118-122.
4. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1991. – № 1. – С.39-42.
5. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. – 1992. – № 3. – С.54-57.
6. Каганов С.Ю. Бронхиальная астма у детей. – М. – 1999. – С. 185-199.
7. Ласица О.И., Ласица Т.С. Бронхиальная астма в практике семейного врача. – К.: ЗАТ “Атлант UMS”. – 2001. – 263 с.
8. Рекомендації щодо діагностики і терапії бронхіальної астми. Робоча група експертів: Ласица О.І., Мозалевський А.Ф., Сміян І.С. та інші. – 1998. – 4 с.
9. Ширяева И.С. Савельев Б.П., Лукина О.Ф., Реутова В.С., Семенова Н.Ю. Функциональная диагностика дыхательной недостаточности у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 4 – С.24-31.
10. Meltzer S., Goldberg B., Lad P. et al. Superoxide generation and its modulation by adenosin in the neutrophils of subjects with asthma // J. Allergy. – 1989. – Vol. 83. – P. 960-966.
11. Sustiel A.M., Jozef B., Rocklin R.E. et al. Asthmatic patients have neutrophils that exhibit diminished responsiveness to the adenosine // AM. Rev. Resp. Dis. – 1989. – Vol. 140. – P. 1556-1561.

SUMMARY

THE CORRELATION BETWEEN THE LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANT SYSTEM AND BREATH FUNCTION STATE IN INFANTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Bilak V.M., Reshetar O.I., Chonka J.V., Sokolov N.I., Timchenko N.J., Horbachov V.M., Sabinina M.M.

102 patients with bronchial asthma have been examined. There were 48 males and 52 females aged 6 – 15 ears. The investigations showed, that there were changes in the lipid peroxidation – antioxidant system and the system of breathing function in infants with bronchial asthma. The correlation between these two systems was determined. More intensive correlation between the lipid peroxidation – antioxidant system and breath function was established in the patients with heavy bronchial asthma.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, bronchial permeability, infants