

# Оксисленные липопroteины низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, их связь с дислипидемией, маркерами воспаления и оксидативного стресса

И.А.Умнягина, Л.А.Страхова, Т.В.Блинова ✉, В.В.Трошин, В.Д.Федотов

Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

## Резюме

Роль окисленных липопroteинов низкой плотности (oЛHП) в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) профессиональной этиологии (ПЭ) в настоящее время изучена недостаточно. **Целью** работы явилось определение содержания в сыворотке крови oЛHП и их взаимосвязи с показателями липидограммы, уровнем оксидативного стресса (ОС) и сывороточного С-реактивного белка (СРБ) при ХОБЛ ПЭ. **Материалы и методы.** Обследованы больные с диагнозом ХОБЛ ПЭ ( $n = 116$ ) и лица без заболеваний органов дыхания ( $n = 25$ ) (группа сравнения). Количество oЛHП в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи коммерческого набора реагентов MDA-oxLDL (*Biomedica Gruppe*, Австрия). **Результаты.** У значительной части больных ХОБЛ ПЭ стабильного течения в сыворотке крови выявлены циркулирующие oЛHП. У большей части больных концентрация oЛHП находилась в пределах величин, аналогичным таковым в группе сравнения, или превышала их не более чем в 2 раза. У 16,5 % больных ХОБЛ ПЭ концентрация oЛHП была высокой и в 4–10 раз превышала таковую в среднем в группе сравнения. Можно предположить, что выявленные различия в концентрации oЛHП обусловлены наличием oЛHП разной степени и интенсивности. Выявлены особенности взаимоотношений между oЛHП и показателями липидного обмена, ОС, антиоксидантной способности сыворотки крови и СРБ. **Заключение.** Продемонстрирована возможность расширения патогенетических аспектов ХОБЛ ПЭ при определении уровней oЛHП в сыворотке крови, исследовании взаимосвязи oЛHП с показателями липидного обмена, ОС и воспаления.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии, окисленные липопroteины низкой плотности.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Умнягина И.А., Страхова Л.А., Блинова Т.В., Трошин В.В., Федотов В.Д. Окисленные липопroteины низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, их связь с дислипидемией, маркерами воспаления и оксидативного стресса. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 456–462. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-456-462

# Oxidized low-density lipoproteins and its connection with dyslipidemia, inflammatory markers, and oxidative stress in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease

Irina A. Umnyagina, Larisa A. Strakhova, Tatyana V. Blinova ✉, Vyacheslav V. Troshin, Vasily D. Fedotov

Federal budget scientific institution “Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology” Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

## Abstract

The role of low-density oxidized lipoproteins (OxLDL) in the pathogenesis of occupational chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not understood well enough. **The study aims** to determine the serum levels of oxidized low-density lipoproteins and their relationship with lipid profile, the level of oxidative stress and level C-reactive protein in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease. **Methods.** 116 patients diagnosed with occupational COPD and 25 patients with no respiratory diseases (comparison group) were examined. Serum levels of OxLDL was determined by solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the commercial reagent kit MDA-oxLDL from Biomedica Gruppe, Austria. **Results.** Circulating OxLDL was detected in serum in a significant proportion of patients with stable occupational COPD. In most of the patients, the concentration of OxLDL was within the values observed in the comparison group or exceeded them by no more than two times. In the minority of patients with occupational COPD (16.5%), the concentration of OxLDL was high and 4 – 10 times higher than its average value in the comparison group. It can be assumed that the revealed differences in the concentration of OxLDL are due to the different degree and intensity of oxidation of low-density lipoproteins. The relationships between OxLDL and lipid metabolism, oxidative stress (OS), the antioxidant capacity of serum (AOS), and serum levels of C-reactive protein were described. **Conclusion.** Serum OxLDL levels in patients with occupational COPD, the relationship between OxLDL and lipid metabolism, oxidative stress, and inflammation will provide an expanded view of the pathogenetic aspects of occupational COPD.

**Key words:** occupational chronic obstructive pulmonary disease, oxidized low-density lipoproteins.

**Conflict of interests.** Conflict of interest has not been declared by the authors.

**Funding.** The study had no sponsorship.

For citation: Umnyagina I.A., Strakhova L.A., Blinova T.V., Troshin V.V., Fedotov V.D. Oxidized low-density lipoproteins and its connection with dyslipidemia, inflammatory markers, and oxidative stress in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 456–462 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-456-462

В последние годы внимание исследователей при развитии легочной патологии обращено на роль окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛНП). Показано, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) повышение в сыворотке крови уровня оЛНП сопровождается снижением вентиляционной функции легких, усилением воспалительного процесса и оксидативного стресса (ОС) [1, 2]. Предполагается, что оЛНП активируют некоторые факторы транскрипции, такие как активаторный белок-1 (AP-1) и ядерный фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). Данные факторы стимулируют экспрессию генов, индуцирующих реакции воспаления и ОС, которые являются важными патогенетическими звеньями в развитии ХОБЛ [3–5]. Повышенная экспрессия фактора транскрипции AP-1 описана при хронических заболеваниях легких, таких как фиброз, ХОБЛ, бронхиальная астма. По результатам эксперимента показано, что высокая экспрессия фактора AP-1 вызывает выраженное воспаление с ремоделированием паренхимы легких и сосудистой сети, что может привести к фиброзу, легочной гипертензии и изменению функции бронхов. Активация фактора NF- $\kappa\text{B}$  оЛНП может привести к увеличению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1 $\beta$ , -12, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , а также внутриклеточного продуцирования свободных радикалов (ROS) [5, 6]. Если учесть, что в патогенезе ХОБЛ системное воспаление играет одну из значительных ролей, то нельзя исключить влияния оЛНП на развитие воспаления при ХОБЛ и сопутствующей ей патологии, в т. ч. сердечно-сосудистой.

Кроме того, воздействие оЛНП на клетки эндотелия вызывает ингибирование индуцированного эндотелием высвобождения оксида азота, являющегося фактором вазорелаксации, который обладает противовоспалительными и антитромботическими свойствами и регулирует эндотелиальную проницаемость, воспаление, состояние сосудистой стенки, процесс ремоделирования бронхов [7, 8]. В развитии ХОБЛ немалая роль принадлежит ОС, с которым связан процесс образования оЛНП. Установлено, что сами оЛНП могут инициировать интенсивное внутриклеточное образование ROS, оказывающих негативное воздействие на легочную ткань [9, 10]. По данным наблюдений показана тесная связь оЛНП с холестерином (Chol) и холестерином ЛНП (ЛНП-Chol). При увеличении количества оЛНП снижаются синтез холестерина и уровень свободного холестерина, повышается уровень окисленного холестерина. Этот эффект подтвержден результатами как прямых, так и косвенных наблюдений [11, 12]. Заслуживают внимания и взаимоотношения оЛНП с нативными липопротеинами. Избыточное количество ЛНП-Chol в крови по-прежнему остается важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В интима артерий ЛНП-Chol подвергаются различным биофизическим и биохимическим модификациям, в т. ч. окислению. По данным исследований [13, 14], окисленные ЛНП-Chol по сравнению с нативными более склонны к агрегации, слиянию, прочной связи

с артериальной стенкой, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки. Именно через модификацию нативных ЛНП, в т. ч. окисление, возрастают их атерогенные свойства.

Исследование механизмов образования и взаимодействий оЛНП у больных ХОБЛ позволит расширить возможности изучения патогенетических аспектов данной патологии.

Целью работы явилось определение содержания в сыворотке крови оЛНП и их взаимосвязи с показателями липидограммы, уровнем ОС и С-реактивного белка (СРБ) при ХОБЛ ПЭ.

## Материалы и методы

Объектом наблюдения явились работники мужского пола ( $n = 116$ ; средний возраст –  $65,1 \pm 8,3$  года; индекс массы тела (ИМТ) –  $29,4 \pm 5,7$  кг / м<sup>2</sup>) – лица со стажем работы во вредных условиях труда (контакт с кремнийсодержащими аэрозолями)  $23,9 \pm 7,0$  года; длительность заболевания –  $15,9 \pm 8,1$  года) литейного производства одного из машиностроительных предприятий Нижнего Новгорода, завершившие работу во вредных условиях труда и наблюдавшиеся в клинике Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора). В исследование не включались лица в фазе обострения ХОБЛ, с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа, злокачественными новообразованиями. Анализ результатов оЛНП у больных ХОБЛ проводился без учета коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Диагноз ХОБЛ установлен на основании общепринятых критериев согласно рекомендациям Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD*, 2017) [15]. Профессиональный характер заболевания установлен согласно принципам, изложенным в Национальных рекомендациях по профессиональным заболеваниям органов дыхания [16].

В исследовании также приняли участие мужчины ( $n = 25$ ; средний возраст –  $53,8 \pm 3,2$  года; ИМТ –  $26,5 \pm 3,2$ ), проходившие периодический медицинский осмотр в консультативной поликлинике ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора. Указанные лица без бронхолегочных заболеваний по роду своей деятельности не подвергались воздействию кремнийсодержащих аэрозолей. По клинико-лабораторным показателям они были отнесены к практически здоровым лицам и составили группу сравнения.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора. До включения

в исследование у всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на обследование и обработку данных.

Количество оЛНП в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи коммерческого набора реагентов MDA-oxLDL (*Biomedica Gruppe*, Австрия). Концентрация Chol, ЛНП-Chol, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-Chol) и триглицеридов определялось с помощью наборов реагентов и биохимического анализатора Konelab-20 (*Thermo Fisher Scientific Oy*, Финляндия). Концентрация высокочувствительного СРБ определялась методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы «Вектор Бест» (Россия). Показатели ОС и антиоксидантной способности (АОС) сыворотки крови определялись с помощью набора реагентов PerOx Kit и ImAnOx Kit (*Immundiagnostik*, Германия).

Уровни ОС и АОС оценивались количественно по наличию пероксидов в сыворотке крови перекиси, присутствующей в образце. Для оценки степени выраженности ОС и АОС использовались следующие значения (мкмоль / л), рекомендованные производителями указанных наборов:

- < 180 — низкий ОС;
- 180–310 — средний ОС;
- 310 — высокий ОС;
- < 280 — низкая АОС;
- 280–320 — средняя АОС;
- 320 — высокая АОС.

Отбор проб крови у обследуемых осуществлялся утром натощак путем венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотка получена стандартным методом и хранилась до исследования при  $-70$ – $-80$  °C.

Все количественные данные представлены как медиана (*Me*) и межквартильное расстояние (25–75 %) — *Me* (*Lq–Uq*) при непараметрическом распределении и  $M \pm m$  — при нормальном распределении признаков. Достоверность различий полученных данных оценивалась по непараметрическому критерию Манна–Уитни и критерию Стьюдента. Статистически значимыми

считались различия при  $p < 0,05$  (уровень вероятности  $> 95$  %). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.1* (*Statsoft Inc*, США).

## Результаты

Циркулирующие оЛНП выявлены в сыворотке крови у 76,8 % больных ХОБЛ ПЭ. Их концентрация колебалась от 0 до 11,8 мкг / мл (в среднем — 0,56 (0,07–1,48) мкг / мл) и не отличалась от таковой в группе сравнения ( $p = 0,09$ ). У здоровых мужчин группы сравнения концентрация оЛНП колебалась от 0 до 1,16 мкг / мл (в среднем — 0,98 (0,1–1,09) мкг / мл). Различия между группами показаны по результатам анализа частоты выявления разных концентраций оЛНП в сыворотке крови (табл. 1). За основу распределения концентраций оЛНП взяты интервалы концентраций, соответствующие интервалам 4 квартилей (разных интервалов концентраций, определенных в результате статистической обработки, как у больных, так и здоровых лиц) показателей оЛНП в группе больных ХОБЛ.

Согласно представленным результатам, у 43,2 % больных ХОБЛ концентрация оЛНП превышала 0,64 мкг / мл, у 16,5 % — 2,36 мкг / мл, достигая в некоторых случаях 8,0–11,8 мкг / мл. Концентрация оЛНП  $< 0,64$  мкг / мл выявлена у 56,8 % больных, в то время как в группе сравнения таковые значения преобладали и выявлялись у 84,0 % обследуемых.

С целью выявления взаимосвязи оЛНП с дислипидемией проведен анализ липидограмм у больных ХОБЛ и лиц группы сравнения. Данные липидограмм представлены в табл. 2.

По данным анализа липидограмм различий показателей липидного обмена у больных ХОБЛ и лиц группы сравнения не выявлено. В дальнейшем анализ уровня оЛНП с показателями липидограммы, уровнем ОС и СРБ проводился только у больных ХОБЛ ( $n = 89$ ) (табл. 3–5). Достоверность различий указана между интервалами концентраций (квартилями) в группе больных ХОБЛ.

Таблица 1

Частота выявления различных концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии и здоровых лиц;  $n$  (%)

Table 1

The frequency of different concentrations of oxidized low density lipoproteins in the patients with occupational COPD and the healthy individuals;  $n$  (%)

| Интервалы концентраций оЛНП, мкг / мл | Группа больных ХОБЛ ПЭ | Группа сравнения |
|---------------------------------------|------------------------|------------------|
|                                       | $n = 116$              | $n = 25$         |
| 0                                     | 27 (23,2)              | 5 (20,0)         |
| 0,05–0,64                             | 39 (33,6)              | 16 (64,0)        |
| 0,65–2,35                             | 31 (26,7)              | 4 (16,0)         |
| 2,36–5,04                             | 11 (9,7)               | 0                |
| 5,05–10,5                             | 8 (6,8)                | 0                |

Примечание: оЛНП — окисленные липопротеины низкой плотности; ХОБЛ ПЭ — хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии.

Таблица 2  
Показатели липидограммы у обследуемых лиц; Me (Lq–Uq)

Table 2  
Lipid profile details, Me (Lq – Uq)

| Диапазон нормальных значений, ммоль / мл | Больные ХОБЛ ПЭ  | Группа сравнения | Достоверность различий между группами, p |
|------------------------------------------|------------------|------------------|------------------------------------------|
|                                          | n = 116          | n = 25           |                                          |
| Chol < 5,2                               | 5,60 (5,20–6,20) | 5,7 (4,70–6,1)   | 0,91                                     |
| ЛНП-Chol < 3,5                           | 3,40 (2,84–3,90) | 3,62 (2,99–3,71) | 0,84                                     |
| ЛВП-Chol > 1, 2                          | 1,19 (0,93–1,45) | 1,37 (1,15–1,38) | 0,75                                     |
| Триглицериды < 1,7                       | 1,68 (1,10–2,02) | 1,00 (0,83–1,01) | 0,49                                     |

Примечание: Me – медиана; ХОБЛ ПЭ – хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; Chol – холестерин; ЛНП-Chol – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛВП-Chol – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Количественные взаимоотношения между концентрацией оЛНП, Chol и ЛНП-Chol (связь 4 интервалов концентраций (квартилей) оЛНП у больных ХОБЛ (в группе здоровых лиц такой связи не обнаружено) при различных интервалах концентраций оЛНП; при каждом интервале концентрации указано содержание Chol) представлены в табл. 3.

Таким образом, выявлены особенности взаимоотношений между концентрацией оЛНП и уровнями Chol и ЛНП-Chol. Наибольшая концентрация Chol и ЛНП-Chol наблюдалась у больных с низким содержанием в крови оЛНП. С увеличением концентрации циркулирующих в крови оЛНП концентрации Chol и ЛНП-Chol в сыворотке крови понизились. Причем в большей мере с высокой степенью достоверности эта зависимость отмечалась между оЛНП и ЛНП-Chol.

Взаимоотношения между показателями оксидативного стресса и антиоксидантной защиты (оЛНП, ОС и АОС) представлены в табл. 4.

По результатам анализа высокий уровень ОС выявлен у 80 % больных ХОБЛ ПЭ. Количество пероксидов в сыворотке достигало  $553,6 \pm 65,5$  мкмоль / л. Наибольшая величина пероксидов в сыворотке крови ( $674,0 \pm 63,2$  мкмоль / л) выявлена у больных с низким уровнем оЛНП. С увеличением содержания циркулирующих оЛНП количество пероксидов в сыворотке уменьшалось, однако уровень ОС оставался высоким ( $> 310$  мкмоль / л). Средний уровень АОС ( $280–320$  мкмоль / л) установлен у 40 % больных ХОБЛ ПЭ, высокий – у 60 %. Достоверной связи АОС с величиной оЛНП не обнаружено.

Взаимоотношения между показателями оЛНП и сывороточного СРБ представлены в табл. 5.

Наибольший уровень сывороточного СРБ установлен у больных ХОБЛ ПЭ с низкой концентрацией циркулирующих оЛНП. С увеличением содержания в крови оЛНП концентрация сывороточного СРБ достоверно снижалась.

Таблица 3  
Содержание холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии (n = 89) в зависимости от концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности (M ± m)

Table 3  
The levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease (n = 89), depending on the concentration of oxidized low-density lipoprotein (M ± m)

| Квартиль             | Интервалы концентраций оЛНП, мкг / мл | Chol, моль / л       | ЛНП-Chol, ммоль / л     |
|----------------------|---------------------------------------|----------------------|-------------------------|
| 1                    | 0,05–0,64                             | $6,10 \pm 0,18$      | $3,70 \pm 0,14$         |
| 2                    | 0,65–2,35                             | $5,10 \pm 0,17$      | $2,90 \pm 0,17$         |
| 3                    | 2,36–5,04                             | $5,00 \pm 0,25$      | $2,90 \pm 0,23$         |
| 4                    | 5,05–10,5                             | $5,00 \pm 0,31$      | $2,30 \pm 0,23$         |
| Уровень значимости p |                                       | $p^*_{1,2} = 0,0001$ | $p^{**}_{1,2} = 0,0001$ |
|                      |                                       | $p^*_{1,3} = 0,005$  | $p^{**}_{1,3} = 0,008$  |
|                      |                                       | $p^*_{1,4} = 0,01$   | $p^{**}_{1,4} = 0,0001$ |
|                      |                                       | $p^*_{2,3} = 0,56$   | $p^{**}_{2,3} = 0,73$   |
|                      |                                       | $p^*_{2,4} = 0,78$   | $p^{**}_{2,4} = 0,0001$ |
|                      |                                       | $p^*_{3,4} = 0,65$   | $p^{**}_{3,4} = 0,0001$ |

Примечание: оЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности; Chol – холестерин; ЛНП-Chol – холестерин липопротеинов низкой плотности;  $p^*$  – достоверность различий показателей холестерина между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности;  $p^{**}$  – достоверность различий показателей холестерина липопротеинов низкой плотности между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности.

Note:  $p^*$ , the statistical significance of difference between cholesterol values against various intervals of low density oxidized lipoproteins concentrations;  $p^{**}$ , the statistical significance of difference between low density lipoproteins levels against various intervals of concentrations of low density oxidized lipoproteins.

Таблица 4

**Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной способности сыворотки крови у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии ( $n = 89$ ) в зависимости от концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности ( $M \pm m$ )**

Table 4

**Markers of oxidative stress and serum antioxidant capacity in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease ( $n = 89$ ) depending on concentration of low density oxidized lipoproteins ( $M \pm m$ )**

| Квартиль               | Интервалы концентраций оЛНП, мкг / мл | ОС, мкмоль / л     | АОС, мкмоль / л       |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| 1                      | 0,05–0,64                             | 674,0 $\pm$ 63,2   | 319,3 $\pm$ 13,3      |
| 2                      | 0,65–2,35                             | 434,9 $\pm$ 56,9   | 328,2 $\pm$ 10,5      |
| 3                      | 2,36–5,04                             | 354,0 $\pm$ 49,3   | 337,3 $\pm$ 11,11     |
| 4                      | 5,05–10,5                             | 345,2 $\pm$ 30,2   | 335,2 $\pm$ 9,15      |
| Уровень значимости $p$ |                                       | $p^*_{1,2} = 0,01$ | $p^{**}_{1,2} = 0,61$ |
|                        |                                       | $p^*_{1,3} = 0,03$ | $p^{**}_{1,3} = 0,82$ |
|                        |                                       | $p^*_{1,4} = 0,02$ | $p^{**}_{1,4} = 0,85$ |
|                        |                                       | $p^*_{2,3} = 0,04$ | $p^{**}_{2,3} = 0,71$ |
|                        |                                       | $p^*_{2,4} = 0,03$ | $p^{**}_{2,4} = 0,63$ |
|                        |                                       | $p^*_{3,4} = 0,05$ | $p^{**}_{3,4} = 0,75$ |

Примечание: оЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности; ОС – оксидативный стресс; АОС – антиоксидантная способность сыворотки крови;  $p^*$  – достоверность различий в показателях оксидативного стресса между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности;  $p^{**}$  – достоверность различий в показателях антиоксидантной способности сыворотки крови между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности.

Note:  $p^*$ , the statistical significance of difference between oxidative stress indicators against various intervals of concentrations of low density oxidized lipoproteins;  $p^{**}$ , the statistical significance of difference between serum antioxidant capacity against various intervals of concentrations of low density oxidized lipoproteins.

Таблица 5

**Показатели сывороточного С-реактивного белка у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии ( $n = 89$ ) в зависимости от концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности;  $Me (Lq-Uq)$**

Table 5

**Markers of serum C-reactive protein in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease ( $n = 89$ ) depending on the concentration of low density oxidized lipoproteins,  $Me (Lq - Uq)$**

| Квартиль               | Интервалы концентраций оЛНП, мкг / мл | Сывороточный СРБ, мг / л |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 1                      | 0,05–0,64                             | 11,7 (7,95–19,4)         |
| 2                      | 0,65–2,35                             | 9,85 (2,10–16,4)         |
| 3                      | 2,36–5,04                             | 7,75 (4,30–13,0)         |
| 4                      | 5,05–10,05                            | 7,15 (3,39–10,1)         |
| Уровень значимости $p$ |                                       | $p_{1,2} = 0,027$        |
|                        |                                       | $p_{1,3} = 0,023$        |
|                        |                                       | $p_{1,4} = 0,019$        |
|                        |                                       | $p_{2,3} = 0,017$        |
|                        |                                       | $p_{2,4} = 0,013$        |
|                        |                                       | $p_{3,4} = 0,041$        |

Примечание: оЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок;  $p$  – достоверность различий в показателях сывороточного С-реактивного белка между разными интервалами концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности.

Note:  $p$ , the statistical significance of differences in serum C-reactive protein markers against various intervals of concentrations of low density oxidized lipoproteins.

## Обсуждение

Таким образом, циркулирующие оЛНП в сыворотке крови выявлены у 76,8 % больных ХОБЛ ПЭ стабильного течения. У большей части больных их концентрация находилась в пределах величин, наблюдаемых у лиц группы сравнения или превышала их не более чем в 2 раза. У 16,5 % больных ХОБЛ ПЭ концентрация оЛНП была высокой и в 4–10 раз превышала среднюю величину в группе сравнения. Можно пред-

положить, что выявленные различия в концентрации оЛНП обусловлены разной интенсивностью оЛНП. Так, у большей части больных ХОБЛ ПЭ окисление ЛНП происходило с низкой или умеренной интенсивностью, в то время как в некоторых случаях процесс окисления протекал более интенсивно.

Общепризнанно, что окисление ЛНП-Chol происходит главным образом в субэндотелиальном пространстве артерий, а не в кровотоке. Однако небольшие количества оЛНП обнаруживаются в плазме кро-

ви у здоровых людей и значительно увеличиваются при некоторых заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, заболеваниях почек [17]. По данным исследований, высокая концентрация оЛНП наблюдалась у незначительной части больных ХОБЛ, в то время как в группе сравнения уровень оЛНП был низким у всех обследуемых.

Обращает на себя внимание взаимоотношения между оЛНП и показателями липидного обмена, ОС, АОС и сывороточного СРБ. При низкой концентрации оЛНП наблюдался высокий уровень Chol, ЛНП-Chol, пероксидов и сывороточного СРБ. С увеличением концентрации оЛНП в кровотоке уровень перечисленных показателей снижался и достигал минимального значения при высоком уровне оЛНП. Обращаясь к данному феномену, можно предположить, что начальному процессу окисления ЛНП-Chol при ХОБЛ ПЭ предшествуют высокий ОС, дислипидемия и воспаление. Возможно, что в процесс окисления вовлекается и Chol, образуя окисленные формы и способствуя снижению нативного Chol. Следует отметить, что количество пероксидов в сыровотке крови больных ХОБЛ ПЭ достаточно высоко, что свидетельствует о высоком уровне ОС. Не исключено, что наличие в циркуляции избыточного количества ROS может привести к окислению ЛНП-Chol и Chol непосредственно в крови, тем самым нативные Chol и ЛНП-Chol могут замещаться окисленными формами, что способствует уменьшению первых и увеличению последних. Кроме того, ROS могут приводить к модификации рецепторов нативных ЛНП-Chol, нарушению процесса их усвоения тканями, и, следовательно, сделать их мишенями для окисления [9]. Несмотря на разноречивые результаты многочисленных исследований последних 3 десятилетий, вопросы характера оЛНП *in vivo*, роль физиологических окислителей, состав циркулирующих оЛНП и патофизиологическая значимость окисления окончательно не определены, при этом требуются дальнейшие исследования [9, 18].

## Заключение

С целью выяснения патогенетической роли оЛНП в развитии ХОБЛ ПЭ и значимости их высокого уровня при данной патологии требуются расширенные исследования взаимосвязи оЛНП со степенью выраженности и характером течения ХОБЛ, имеющейся коморбидной патологией при ХОБЛ, широким спектром маркеров системного воспаления, ОС, функциональными и клиническими показателями.

## Литература

- Shen Y., Yang T., Guo S. et al. Increased serum ox-LDL levels correlated with lung function, inflammation, and oxidative stress in COPD. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 972347. DOI: 10.1155/2013/972347.
- Can U., Yerlikaya F.H., Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J. Chin. Med. Assoc.* 2015; 78 (12): 702–708. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.08.004.
- Mazière C., Mazière J.C. Activation of transcription factors and gene expression by oxidized low-density lipoprotein. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (2): 127–137. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.024.
- Greig F.H., Kennedy S., Spickett C.M. Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52 (2): 266–280. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.481.
- Sedgwick J.B., Hwang Y.S., Gerbyshak H.A. et al. Oxidized low-density lipoprotein activates migration and degranulation of human granulocytes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003; 29 (6): 702–709. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0257OC.
- Lee H.S., Song C.Y. Oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress in the development of glomerulosclerosis. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29 (1): 62–70. DOI: 10.1159/000151277.
- Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Повреждение эндотелия и функциональное состояние сосудистой стенки при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина.* 2018; 96 (6): 527–536. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-6-527-536.
- Levitani I., Volkov S., Subbaiah P.V. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid. Redox. Signal.* 2010; 13 (1): 39–75. DOI: 10.1089/ars.2009.2733.
- Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
- Hiki M., Shimada K., Ohmura H. et al. Serum levels of remnant lipoprotein cholesterol and oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2009; 53 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.09.010.
- Yeh M., Cole A.L., Choi J. et al. Role for sterol regulatory element-binding protein in activation of endothelial cells by phospholipid oxidation products. *Circ. Res.* 2004; 95 (8): 780–788. DOI: 10.1161/01.RES.0000146030.53089.18.
- Lu M., Gursky O. Aggregation and fusion of low-density lipoproteins in vivo and in vitro. *Biomol. Concepts.* 2013; 4 (5): 501–518. DOI: 10.1515/bmc-2013-0016.
- Steinberg D., Witztum J.L. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (12): 2311–2316. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179697.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 Report. Available at: <https://goldcopd.org> [Accessed: 10.06.18].
- Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Itabe H., Mori M., Fujimoto Y. et al. Minimally modified LDL is an oxidized LDL enriched with oxidized phosphatidylcholines. *J. Biochem.* 2003; 134 (3): 459–465. DOI: 10.1093/jb/mvg164.
- Lu J., Jiang W., Yang J.H. et al. Electronegative LDL impairs vascular endothelial cell integrity in diabetes by disrupting fibroblast growth factor 2 (FGF2) autoregulation. *Diabetes.* 2008; 57 (1): 158–166. DOI: 10.2337/db07-1287.

Поступила: 09.06.20  
Принята к печати: 12.10.20

## References

- Shen Y., Yang T., Guo S. et al. Increased serum ox-LDL levels correlated with lung function, inflammation, and oxidative stress in COPD. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 972347. DOI: 10.1155/2013/972347.
- Can U., Yerlikaya F.H., Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J. Chin. Med. Assoc.* 2015; 78 (12): 702–708. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.08.004.
- Mazière C., Mazière J.C. Activation of transcription factors and gene expression by oxidized low-density lipoprotein. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46 (2): 127–137. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.024.

- Greig F.H., Kennedy S., Spickett C.M. Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52 (2): 266–280. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.481.
- Sedgwick J.B., Hwang Y.S., Gerbyshak H.A. et al. Oxidized low-density lipoprotein activates migration and degranulation of human granulocytes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003; 29 (6): 702–709. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0257OC.
- Lee H.S., Song C.Y. Oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress in the development of glomerulosclerosis. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29 (1): 62–70. DOI: 10.1159/000151277.
- Chuchalin A.G. [A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report at the 5<sup>th</sup> Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511 (in Russian).
- Karoli N.A., Rebrov A.P. [Endothelial damage and functional state of the vascular wall in chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina.* 2018; 96 (6): 527–536. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-6-527-536 (in Russian).
- Levitani I., Volkov S., Subbaiah P.V. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid. Redox. Signal.* 2010; 13 (1): 39–75. DOI: 10.1089/ars.2009.2733.
- Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 219–242. DOI: 10.1183/09031936.06.00053805.
- Hiki M., Shimada K., Ohmura H. et al. Serum levels of remnant lipoprotein cholesterol and oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2009; 53 (1): 108–116. DOI: 10.1016/j.jcc.2008.09.010.
- Yeh M., Cole A.L., Choi J. et al. Role for sterol regulatory element-binding protein in activation of endothelial cells by phospholipid oxidation products. *Circ. Res.* 2004; 95 (8): 780–788. DOI: 10.1161/01.RES.0000146030.53089.18.
- Lu M., Gursky O. Aggregation and fusion of low-density lipoproteins in vivo and in vitro. *Biomol. Concepts.* 2013; 4 (5): 501–518. DOI: 10.1515/bmc-2013-0016.
- Steinberg D., Witztum J.L. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (12): 2311–2316. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179697.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 Report. Available at: <https://goldcopd.org> [Accessed: 10.06.18].
- Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. [Occupational Respiratory Diseases. National Handbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
- Itabe H., Mori M., Fujimoto Y. et al. Minimally modified LDL is an oxidized LDL enriched with oxidized phosphatidylcholines. *J. Biochem.* 2003; 134 (3): 459–465. DOI: 10.1093/jb/mvg164.
- Lu J., Jiang W., Yang J.H. et al. Electronegative LDL impairs vascular endothelial cell integrity in diabetes by disrupting fibroblast growth factor 2 (FGF2) autoregulation. *Diabetes.* 2008; 57 (1): 158–166. DOI: 10.2337/db07-1287.

Received: June 9, 2020

Accepted for publication: December 12, 2020

#### Информация об авторах / Author Information

**Умнягина Ирина Александровна** — к. м. н., директор Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: [recept@nniigp.ru](mailto:recept@nniigp.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>)

**Irina A. Umnyagina**, Candidate of Medicine, Director, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: [recept@nniigp.ru](mailto:recept@nniigp.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>)

**Страхова Лариса Анатольевна** — научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: [recept@nniigp.ru](mailto:recept@nniigp.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>)

**Larisa A. Strakhova**, Researcher, Clinical Department, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: [recept@nniigp.ru](mailto:recept@nniigp.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>)

**Блинова Татьяна Владимировна** — д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (915) 944-38-75; e-mail: [btvdn@yandex.ru](mailto:btvdn@yandex.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>)

**Tatyana V. Blinova**, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Clinical Department, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research

institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (915) 944-38-75; e-mail: [btvdn@yandex.ru](mailto:btvdn@yandex.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>)

**Трошин Вячеслав Владимирович** — к. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующий клиническим отделом Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: [recept@nniigp.ru](mailto:recept@nniigp.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>)

**Vyacheslav V. Troshin**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Head of Clinical Department, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: [recept@nniigp.ru](mailto:recept@nniigp.ru) (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>)

**Федотов Василий Дмитриевич** — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (920) 014-61-06; e-mail: [klotd@nniigp.ru](mailto:klotd@nniigp.ru)

**Vasily D. Fedotov**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Department, Federal budget scientific institution "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (920) 014-61-06; e-mail: [klotd@nniigp.ru](mailto:klotd@nniigp.ru)

#### Участие авторов

**Умнягина И.А.** — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

**Страхова Л.А.** — сбор данных, применение статистических методов анализа, подготовка рукописи (25 %)

**Блинова Т.В.** — написание текста, обсуждение рукописи (25 %)

**Трошин В.В.** — редактирование рукописи (10 %)

**Федотов В.Д.** — сбор данных (10 %)

#### Authors Contribution

**Umnyagina I.A.** — manuscript text writing, discussion and manuscript editing (30%)

**Strakhova L.A.** — data/evidence collection, application of statistical techniques to analyze, preparation of the manuscript (25%)

**Blinova T.V.** — manuscript text writing, manuscript editing, final version approval (25%)

**Troshin V.V.** — manuscript editing, final version approval (10%)

**Fedotov V.D.** — data/evidence collection (10%)