

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЛИПИДНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

РЕЗЮМЕ

Юренко А.В.,
Новгородцева Т.П.,
Денисенко Ю.К.,
Антонюк М.В.,
Минеева Е.Е.

Владивостокский филиал
ФГБНУ «Дальневосточный научный
центр физиологии и патологии
дыхания» – Научно-исследовательский
институт медицинской климатологии
и восстановительного лечения
(690105, Россия, г. Владивосток,
ул. Русская, 73г)

Автор, ответственный за переписку:
Юренко Алла Валентиновна,
e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Обоснование. Поражение малых дыхательных путей (МДП) имеет большое значение в определении фенотипов бронхиальной астмы (БА). Установление механизмов дисфункции МДП позволит прогнозировать течение и контролировать БА.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь модификации состава жирных кислот, липидных воспалительных медиаторов (эйкозаноиды, плазмалогены) с функциональным состоянием малых дыхательных путей и выделить липидные биомаркеры развития дисфункции МДП при БА, ассоциированной с ожирением.

Материалы и методы. В исследование включено 85 пациентов с лёгкой частично контролируемой БА. Из них 39 пациентов с нормальной массой тела (1-я группа) и 46 пациентов с ожирением 1–2-й степени (2-я группа). Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев. Функцию МДП оценивали по данным спирометрии, бодиплетизмографии. Состав жирных кислот (ЖК) и плазмалогенов в плазме крови оценивали методами газовой хромато-масс-спектрометрии. В сыворотке крови определяли содержание тромбоксана B_2 (ТХВ₂) и лейкотриена B_4 (ЛТВ₄). Статистическую обработку осуществляли с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Взаимосвязи между парами признаков исследовали с использованием критерия корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При сочетанном течении БА и ожирения развивается дисфункция МДП на фоне генерализованной бронхиальной обструкции. Выявлено нарушение метаболизма липидов, проявляющееся повышением уровней насыщенных, моноеновых, $n-6$ полиненасыщенных ЖК на фоне дефицита $n-3$ полиненасыщенных ЖК и фосфолипидов с алкенильной связью – плазмалогенов. Показано, что БА, отягощённая ожирением, протекает на фоне повышенного синтеза воспалительных липидных медиаторов – эйкозаноидов (ТХВ₂, ЛТВ₄). Оценка корреляционных взаимосвязей изучаемых липидов и функции МДП выявила высокую степень взаимоотношений между их участниками.

Заключение. Важным патогенетическим звеном формирования дисфункции МДП при БА, отягощённой ожирением, является нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, увеличение образования воспалительных липидных медиаторов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, малые дыхательные пути, жирные кислоты, плазмалогены

Статья поступила: 20.07.2022
Статья принята: 02.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Юренко А.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Минеева Е.Е. Роль жирных кислот и липидных воспалительных медиаторов в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 50-64. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.6

THE ROLE OF FATTY ACIDS AND LIPID INFLAMMATORY MEDIATORS IN THE DEVELOPMENT OF SMALL AIRWAY DYSFUNCTION IN ASTHMA COMPLICATED WITH OBESITY

Yurenko A.V.,
Novgorodtseva T.P.,
Denisenko Yu.K.,
Antonyuk M.V.,
Mineeva E.E.

Vladivostok Branch of the Far Eastern
Scientific Center of Physiology
and Pathology of Respiration –
Research Institute of Medical Climatology
and Rehabilitation Treatment
(Russkaya str., 73G, Vladivostok 690105,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alla V. Yurenko,
e-mail: yurenko_alla@mail.ru

ABSTRACT

Background. Small airway involvement is important in determining the phenotypes of bronchial asthma. Establishing the mechanisms of dysfunction of small airways will make it possible to predict the course and control bronchial asthma.

The aim. To study the relationship between the modification of the composition of fatty acids, lipid inflammatory mediators (eicosanoids, plasmalogens) and the functional state of small airways and to identify lipid biomarkers for the development of small airway dysfunction in bronchial asthma associated with obesity.

Materials and methods. The study included 85 patients with mild, partially controlled asthma. Of these, 39 patients with normal body weight (Group 1) and 46 patients with grade 1–2 obesity (Group 2). The control group consisted of 30 healthy volunteers. The function of the small airways was assessed according to spirometry and body plethysmography. The composition of fatty acids and plasmalogens in blood plasma was assessed by gas chromatography-mass spectrometry. In the blood serum, the content of thromboxane B_2 and leukotriene B_4 was determined. Statistical processing was performed using the Statistica 6.1 program (StatSoft Inc., USA). Relationships between pairs of traits were examined using the Spearman correlation test (r). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. In the combined course of asthma and obesity, dysfunction of the small airways develops against the background of generalized bronchial obstruction. A violation of lipid metabolism was revealed, manifested by an increase in the levels of saturated, monoenoic, n-6 polyunsaturated fatty acids against the background of a deficiency of n-3 polyunsaturated fatty acids and phospholipids with an alkenyl bond – plasmalogens. It has been shown that bronchial asthma, aggravated by obesity, occurs against the background of increased synthesis of inflammatory lipid mediators – eicosanoids (thromboxane B_2 and leukotriene B_4). Evaluation of the correlation relationships between the studied lipids and the function of small airways revealed a high degree of relationship between their participants.

Conclusion. An important pathogenetic link in the formation of small airway dysfunction in bronchial asthma aggravated by obesity is a violation of fatty acid metabolism and plasmalogen synthesis, an increase in the formation of inflammatory lipid mediators.

Key words: bronchial asthma, small airways, fatty acids, plasmalogens

Received: 20.07.2022
Accepted: 02.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Yurenko A.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Mineeva E.E. The role of fatty acids and lipid inflammatory mediators in the development of small airway dysfunction in asthma complicated with obesity. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 50-64. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.6

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) до настоящего времени остаётся одной из актуальных проблем медицины. Хроническое воспаление дыхательных путей приводит к развитию обратимой бронхиальной обструкции. Изучение механизмов, приводящих к функциональным нарушениям дыхательной системы и развитию различных фенотипов БА, в том числе БА на фоне абдоминального ожирения (АО), сохраняет свою актуальность. Важная роль в развитии данного фенотипа БА отводится не только иммунологическим, но и гормональным нарушениям, характерным для ожирения [1, 2]. В последние годы большое внимание уделяется роли малых дыхательных путей (МДП) в патогенезе БА [3, 4]. Дисфункция МДП оказывает неблагоприятное влияние на клинические проявления заболевания, предопределяя неконтролируемое течение, и статистически значимо повышает риски обострений БА [5]. В подавляющем большинстве случаев дисфункция МДП присутствует при любой степени тяжести астмы; при этом изменения диагностируются не только на фоне лёгкой генерализованной бронхиальной обструкции, но и при нормальной лёгочной функции [6]. Ведутся активные исследования патофизиологических механизмов развития дисфункции МДП при БА, результаты которых противоречивы ввиду гетерогенности патогенеза и клинических проявлений астмы [7].

Ключевое место в патогенезе заболеваний бронхолёгочной системы, как и в развитии АО, отводится жирным кислотам (ЖК), играющим важные структурную, энергетическую и сигнальную роли. Липиды чрезвычайно разнообразны по химической структуре и выполняемым ими функциям. Так, фосфолипиды (ФЛ) и входящие в их состав полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются основными компонентами лёгочного сурфактанта. Модификация состава ПНЖК и изменение молекулярных видов ФЛ сурфактанта могут влиять на развитие БА [8]. Не менее значимую роль играет нарушение липидного обмена при АО [9].

ФЛ подразделяются на несколько субклассов этерных липидов – диацильных, алкил (алкенил)-ацильных, или плазмалогенов. Установлена взаимосвязь нарушений в биосинтезе плазмалогенов с развитием заболеваний органов дыхания и АО. Это обусловило интерес к ним как к перспективным терапевтическим мишеням. Присутствие плазмалогенов в мембранах клеток оказывает влияние на свойства и функции мембран и их рецепторный аппарат. Входящие в состав сурфактанта плазмалогены играют защитную роль благодаря антиоксидантной активности [10]. Особенность фосфолипидов и, прежде всего, плазмалогенов клеточных мембран заключается в том, что они являются носителями предшественников важнейших вторичных мессенджеров, таких как лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов и некоторых других [11]. Поскольку плазмалогены составляют большую часть общих липидов у человека, было показано, что изменения их уровней влияют на свойства мембран и, следовательно, на сигнальные пути, участвующие в воспалительном каскаде

[12]. Имеющиеся единичные данные о нарушении синтеза плазмалогенов при обструктивных заболеваниях лёгких дают основание рассматривать данные соединения в качестве важных участников патогенеза бронхолёгочных заболеваний [13].

При развитии хронического воспаления дыхательных путей активная роль отводится липидным медиаторам, в том числе дериватам n-3 и n-6 ПНЖК – эйкозаноидам (лейкотриены, тромбоксаны), докозаноидам, про разрешающим липидным медиаторам [14]. Инициация воспаления при БА обусловлена преимущественно участием окисленных производных арахидоновой кислоты; в то же время окисленным производным докозагексаеновой кислоты, доминирующей во 2-м положении плазмалогенных форм фосфолипидов, отводится роль блокатора провоспалительных медиаторов арахидоновой кислоты [15]. Нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, усиление образования провоспалительных дериватов является одной из причин утяжеления течения БА, важным фактором формирования хронического воспаления при БА и АО [16].

Таким образом, полиненасыщенные жирные кислоты, плазмалогенные формы фосфолипидов являются важными структурными и сигнальными молекулами, участвующими как в регуляции хронического воспаления, так и в бронхоконстрикции. Полифункциональность липидов, наличие общих этиологических и патогенетических механизмов формирования БА и ожирения определяют особую значимость изучения участия индивидуальных липидных классов в развитии системного воспаления и дисфункции МДП при БА, ассоциированной с ожирением. Установление роли липидных медиаторов воспаления в формировании нарушений функции внешнего дыхания у пациентов при БА позволит выявить терапевтические мишени для улучшения контроля над заболеванием.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь модификации состава жирных кислот, липидных воспалительных медиаторов (эйкозаноиды, плазмалогены) с функциональным состоянием малых дыхательных путей и выделить липидные биомаркеры развития дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.), с одобрения локального этического комитета Владивостокского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения (ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ) (протокол № 8 от 28.06.2022) и на условиях добровольного

информированного согласия всех включённых пациентов и добровольцев.

Дизайн исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного моноцентрового рандомизированного исследования.

В исследовании участвовали пациенты, находившиеся на обследовании и лечении в клиническом отделении Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ с 2019 по 2021 г.

Критерии включения в исследование: пациенты с БА лёгкой степени тяжести, частично контролируемого течения, с нормальной массой тела (НМТ) и абдоминальным ожирением I и II степени, в возрасте от 20 до 65 лет.

Критерии исключения из исследования: пациенты с БА средней и тяжёлой степени тяжести, неконтролируемого течения, с хронической обструктивной болезнью лёгких, профессиональными заболеваниями бронхолегочной системы, абдоминальным ожирением III и IV степени, эндокринными заболеваниями и другими заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации.

Обследовано 85 пациентов с БА лёгкой степени тяжести, частично контролируемого течения, из них 31 мужчина и 64 женщины, в возрасте 20–65 лет (средний возраст $50,72 \pm 15,24$ года). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от индекса Кетле (ИК). В 1-ю группу вошли 39 пациентов с БА и нормальной массой тела ($ИК = 23,32 \pm 2,47$ кг/м²), во 2-ю группу – 46 пациентов с БА и АО 1-й и 2-й степени ($ИК = 34,06 \pm 3,48$ кг/м²). Группу контроля составили 30 условно здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Проводилось клинико-лабораторное и функциональное обследование пациентов в соответствии со стандартами обследования больных БА и ожирением. Диагноз БА выставляли в соответствии с критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2021). Длительность анамнеза БА в 49 % случаев составила до 5 лет, в 51 % случаев – более 5 лет. Все пациенты с БА получали базисную терапию фиксированной комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида в низкой дозе (будесонид 200–400 мкг/сут.) и β_2 -агониста длительного действия (формотерол) (GINA, 2021; национальные клинические рекомендации по БА). Для оценки уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Количество баллов теста ACQ-5 от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частичном контроле над заболеванием [17]. Для диагностики алиментарно-конституционного ожирения следовали рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [18].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Master Screen Body (Германия). По данным спирометрии оценивали в % от должных показателей жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ%), резервный объём выдоха, форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ%), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁ %), соотношение ОФВ₁ к ЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ%), соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ%), максимальную объёмную скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅ %), скорость после выдоха 50 % ФЖЕЛ (МОС₅₀ %),

максимальную объёмную скорость после выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅ %), среднюю объёмную скорость в интервале выдоха от 25 % до 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75} %). Для исследования обратимости обструкции использовали пробу с сальбутамолом (400 мкг) [19].

С помощью бодиплетизмографии оценивали статические лёгочные объёмы и ёмкости в % от должных величин: функциональную остаточную ёмкость (ФОЕ); остаточный объём лёгких (ООЛ); общую ёмкость лёгких (ОЕЛ); процентное соотношение ООЛ/ОЕЛ; бронхиальное сопротивление на вдохе (Сопр. вдоха) и на выдохе (Сопр. выдоха); общее бронхиальное сопротивление (Сопр. общее).

Липиды плазмы крови экстрагировали по методу Блайя и Дайера (Bligh and Dyer, 1959). Уровень жирных кислот (ЖК) и плазмалогенов оценивали по содержанию метиловых эфиров ЖК (МЭЖК) и производных плазмалогенов – диметилацеталей (ДМА), которые определяли методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. Рассчитывали соотношение уровня плазмалогена к соответствующему по количеству атомов углерода метиловому эфиру жирной кислоты. Метиловые эфиры жирных кислот и диметилацетали получали по методике Carreau и Duback (1978). Идентификация пиков МЭЖК осуществлялась по временам удерживания индивидуальных эфиров жирных кислот и по значениям эквивалентной длины цепи (Christie, 1988). Идентифицировали ДМА путём сравнения их времени удерживания со временем удерживания стандартов 16:0ДМА и 18:0ДМА.

Определяли содержание эйкозаноидов по количеству их стабильных метаболитов в сыворотке крови – тромбоксана В₂ (ТХВ₂) и лейкотриена В₄ (ЛТВ₄). Для выделения использовали миниколонки (Minicolumns for Sample Preparation, США). Количественный уровень тромбоксана В₂ и лейкотриена В₄ определяли иммуноферментным методом с использованием ELISA-наборов Enzo Life Sciences (США). Измерение проводили в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре (Biotek Power Wave, США).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.1 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$ (при нормальном распределении признака), где M – среднее, SD – стандартное отклонение, и $Med (N_{кв}; V_{кв.})$ (при распределении, не соответствующему нормальному), где Med – медиана, $N_{кв}$ – нижний квартиль, $V_{кв}$ – верхний квартиль. Статистически значимое различие между альтернативными количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае – с помощью двухвыборочного критерия Уилкоксона, критерия Манна – Уитни, Колмогорова. Исследование взаимосвязи между парами признаков проводили с помощью критерия корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая и функциональная характеристика обследованных пациентов представлены в таблице 1. Показатели лёгочной функции по данным спирометрии у па-

циентов с лёгкой БА и НМТ (1-я группа) по сравнению с контрольной группой были снижены: резервный объём выдоха % – на 30 % ($p = 0,035$); ОФВ₁/ЖЕЛ% – на 7 % ($p = 0,008$); ОФВ₁/ФЖЕЛ% – на 7 % ($p = 0,015$); МОС₇₅% – на 26 % ($p = 0,003$); МОС₅₀% – на 29 % ($p = 0,003$); МОС₂₅% –

**ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

**TABLE 1
CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS
OF THE EXAMINED PATIENTS**

Показатели	Группа контроля (n = 30)	1-я группа: БА + НМТ (n = 39)	2-я группа: БА + АО (n = 46)	Уровень статистической значимости (p)
Возраст	35,88 ± 8,23	45,86 ± 16,95	59,83 ± 11,6	–
Индекс Кетле, кг/м ²	23,51 ± 2,91	24,55 ± 3,27	34,06 ± 3,48	$p_{к-2} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$
АСQ-тест, баллы	–	0,9 (0,6; 1,2)	1 (0,5; 1,6)	–
ЖЕЛ, %	105,65 (98,28; 121,7)	107,15 (103,18; 119,1)	107,4 (96; 126,45)	–
Евд., %	108,75 (86,18; 115,48)	112,4 (103,7; 127,2)	127,05 (101,8; 146,98)	–
Резервный объём выдоха, %	124,64 (108,38; 139,35)	87,21 (76,91; 101,22)	58,71 (50,23; 93,23)	$p_{к-1} = 0,035$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,013$
ФЖЕЛ, %	105,51 (99,73; 123)	107,25 (103,91; 114,38)	107 (85,00; 114,51)	–
ОФВ ₁ , % от должного	104,42 (95,68; 112,01)	94,85 (90,88; 105,55)	85,11 (76,65; 105,81)	$p_{к-2} = 0,004$;
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	74,82 (71,25; 82,85)	69,78 (64,79; 73,83)	64,91 (58,44; 70,99)	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{к-1} = 0,008$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	78,72 (73,89; 84,38)	73,45 (70,26; 77,06)	70,27 (62,21; 76,25)	$p_{к-1} = 0,015$ $p_{к-2} = 0,002$;
МОС ₇₅ , %	100,45 (84,08; 117,71)	74,51 (60,03; 84,89)	63,41 (37,55; 87,91)	$p_{к-1} < 0,001$ $p_{к-2} = 0,003$
МОС ₅₀ , %	82,85 (64,83; 110,43)	59,20 (3,31; 70,05)	42,6 (8,55; 58,05)	$p_{к-1} = 0,003$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,039$
МОС ₂₅ , %	49,15 (41,18; 90,13)	35,65 (26,28; 48,45)	26,5 (23,9; 36,1)	$p_{к-1} = 0,009$ $p_{к-2} < 0,001$
СОС ₂₅₋₇₅ , %	73,75 (57,55; 97,05)	53,35 (37,18; 59,45)	33 (21,75; 50,4)	$p_{к-1} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,042$
Сопр. вдоха, кПа с/л	0,17 (0,14; 0,2)	0,26 (0,2; 0,33)	0,32 (0,26; 0,38) 23%?	$p_{к-1} = 0,041$ $p_{к-2} = 0,007$
Сопр. выдоха, кПа с/л	0,22 (0,15; 0,3)	0,38 (0,28; 0,41)	0,4 (0,34; 0,66)	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{к-2} = 0,003$ $p_{к-1} = 0,017$
Сопр. общее, кПа с/л	0,19 (0,14; 0,25)	0,31 (0,2; 0,35)	0,36 (0,28; 0,51)	$p_{к-1} = 0,017$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,025$
ФОЕ, %	100,4 (92,23; 115,2)	106 (96,15; 122,03)	113,5 (103,03; 125,4)	–
ООЛ, %	107,85 (92,68; 118,53)	109,9 (93,15; 143,25)	114,05 (105,1; 139,3)	$p_{к-2} = 0,037$
ОЕЛ, %	96,5 (92,6; 115,73)	106,45 (104,63; 111,65)	107,6 (96,75; 115,55)	–
ООЛ/ОЕЛ, %	98,15 (91,13; 100,5)	105,4 (94,75; 122,05)	102,6 (93,42; 127,32)	–

Примечание. Дескриптивные статистики представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение (при нормальном распределении признака); при распределении, не соответствующем нормальному – как $Med (N_{кв.}; V_{кв.})$, где Med – медиана, $N_{кв.}$ – нижний квартиль, $V_{кв.}$ – верхний квартиль; Евд. – ёмкость вдоха; $p_{к-1}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 1-й группой; $p_{к-2}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 2-й группой; p_{1-2} – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами. Приведены значения только для $p < 0,05$

ТАБЛИЦА 2
СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ПЛАЗМАЛОГЕНОВ
В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 2
THE COMPOSITION OF FATTY ACIDS AND PLASMALOGENS
IN BLOOD PLASMA OF THE EXAMINED PATIENTS

Показатели	Группа контроля (n = 30)	1-я группа: БА + НМТ (n = 39)	2-я группа: БА + АО (n = 46)	Уровень статистической значимости (p)
14:0	0,48 (0,45; 0,57)	0,64 (0,5; 0,93)	1,04 (0,97; 1,23)	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,035$ $p_{к-1} = 0,044$
15:0	0,17 (0,15; 0,2)	0,18 (0,16; 0,2)	0,18 (0,17; 0,22)	-
16:0	20,3 (19,38; 21,52)	20,16 (19,41; 21,84)	21,21 (19,77; 22,49)	-
17:0	0,23 (0,2; 0,24)	0,25 (0,22 ; 0,26)	0,22 (0,21 ; 0,24)	-
16:1 ω -9	0,39 (0,37; 0,42)	0,35 (0,34; 0,35)	0,47 (0,44; 0,51)	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,005$
16:1 ω -7	1,52 (1,21; 1,75)	1,58 (1,49; 2,36)	1,95 (1,7; 2,43)	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,004$
17:1	0,15 (0,12; 0,23)	0,17 (0,15; 0,21)	0,21 (0,16; 0,27)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{к-2} < 0,001$
18:0	6,39 (5,93; 6,8)	6,59 (6,38; 7,13)	7,03 (6,63; 7,45)	-
18:1 ω -9	16,89 (15,02; 17,79)	15,76 (15,01; 16,42)	16,57 (15,79; 17,1)	-
18:1 ω -7	1,53 (1,36; 1,61)	1,56 (1,39; 1,67)	1,58 (1,48; 1,62)	-
18:2 ω -6	36,44 (35,23; 37,64)	38,09 (37,5; 38,95)	35,58 (34,57; 38,21)	-
18:3 ω -6	0,3 (0,23; 0,38)	0,28 (0,17; 0,31)	0,4 (0,32; 0,43)	$p_{к-2} = 0,015$ $p_{1-2} = 0,015$
18:3 ω -3	0,37 (0,32; 0,41)	0,36 (0,32; 0,47)	0,49 (0,4; 0,54)	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,038$
20:1 ω -7	0,13 (0,11 ; 0,14)	0,22 (0,19 ; 0,24)	0,21 (0,15 ; 0,21)	-
20:1 ω -9	0,18 (0,15; 0,21)	0,14 (0,12; 0,18)	0,19 (0,15; 0,21)	-
20:2 ω -6	0,23 (0,2; 0,29)	0,22 (0,1; 0,2)	0,22 (0,19; 0,25)	-
20:3 ω -6	1,12 (0,98; 1,37)	0,81 (0,74; 1,12)	1,19 (1,12; 1,29)	$p_{к-1} = 0,036$ $p_{1-2} = 0,015$
20:4 ω -6	5,93 (5,08; 6,54)	5,44 (4,84; 6,81)	5,35 (4,94; 5,96)	-
20:5 ω -3	0,88 (0,63; 1,07)	0,83 (0,36; 2,65)	0,54 (0,4; 0,71)	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{к-2} = 0,012$
20:4 ω -6/20:5 ω -3	6,88 (5,35; 9,2)	6,05 (2,57; 9,42)	7,88 (3,91; 13,36)	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{к-2} = 0,042$
22:4 ω -6	0,17 (0,15; 0,2)	0,18 (0,15 ; 0,22)	0,12 (0,1; 0,14)	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
22:5 ω -3	0,49 (0,4; 0,54)	0,48 (0,3; 0,6)	0,41 (0,29; 0,51)	-
22:6 ω -3	2,3 (1,96; 2,54)	2,35 (1,77; 3,06)	1,52 (1,32; 1,65)	$p_{к-2} = 0,012$ $p_{1-2} = 0,035$
16:0ДМА	0,39 (0,36; 0,5)	0,46 (0,41; 0,49)	0,27 (0,24; 0,32)	$p_{к-2} = 0,002$ $p_{1-2} < 0,001$
18:0ДМА	0,28 (0,23; 0,32)	0,29 (0,22; 0,3)	0,19 (0,17; 0,23)	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{к-2} = 0,028$
18:1ДМА	0,14 (0,13; 0,15)	0,12 (0,1; 0,16)	0,11 (0,1; 0,12)	-
20:0ДМА	0,18 (0,15; 0,18)	0,13 (0,08; 0,19)	0,18 (0,17; 0,2)	-
ДМА16:0/МЭЖК16:0	1,91 (1,64; 2,37)	2,21 (1,93; 2,4)	1,32 (1,09; 1,54)	$p_{к-2} = 0,002$ $p_{1-2} < 0,001$
ДМА18:0/МЭЖК18:0	4,03 (3,44; 4,82)	3,68 (3,15; 5,06)	2,76 (2,45; 3,38)	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,013$

Примечание. Дескриптивные статистики представлены как Med ($H_{кв.1}$; $V_{кв.2}$), где Med – медиана, $H_{кв.1}$ – нижний квартиль, $V_{кв.2}$ – верхний квартиль; $p_{к-1}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 1-й группой; $p_{к-2}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 2-й группой; p_{1-2} – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами. Приведены значения только для $p < 0,05$.

на 27 % ($p = 0,003$); $\text{СОС}_{25-75}\%$ – на 28 % ($p = 0,009$). По данным бодиплетизмографии выявлено увеличение показателей сопротивления на вдохе на 53 % ($p = 0,041$) и на выдохе на 71 % ($p = 0,017$), общего сопротивления на вдохе и выдохе – на 63 % ($p = 0,017$), что характерно для бронхиальной обструкции.

У пациентов с БА и АО (2-я группа) по сравнению с контрольной группой наблюдались более выраженные изменения показателей ФВД. Установлено снижение на 53 % резервного объема выдоха % ($p < 0,001$), на 18 % – $\text{ОФВ}_1\%$ ($p = 0,004$), на 13 % – $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}\%$ ($p < 0,001$), на 11 % – $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}\%$ ($p = 0,002$), на 37 % – $\text{МОС}_{75}\%$ ($p < 0,001$), на 48 % – $\text{МОС}_{50}\%$ ($p < 0,001$), на 46 % – $\text{МОС}_{25}\%$ ($p < 0,001$), на 55 % – $\text{СОС}_{25-75}\%$ ($p < 0,001$). По данным бодиплетизмографии выявлено увеличение сопротивления на вдохе на 88 % ($p = 0,007$) и на выдохе – на 82 % ($p = 0,003$), общего сопротивления на вдохе и выдохе на 89 % ($p < 0,001$), ООЛ – на 6 % ($p = 0,037$).

Сравнительный анализ показателей ФВД у пациентов 1-й и 2-й групп выявил статистически значимые отличия. Так, у пациентов с БА в сочетании с ожирением по сравнению с пациентами с НМТ установлено снижение резервного объема выдоха на 32 % ($p = 0,013$), МОС_{50} – на 28 % ($p = 0,039$), СОС_{25-75} – на 38 % ($p = 0,041$), а также повышение общего сопротивления вдоха и выдоха на 16 % ($p = 0,025$).

Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании генерализованной бронхиальной обструкции, в том числе на уровне мелких бронхов при БА, ассоциированной с ожирением.

Результаты исследования состава индивидуальных жирных кислот и плазмалогенов представлены в таблице 2. Сравнительный анализ состава ЖК плазмы крови между пациентами с БА и НМТ (1-я группа) и группой контроля показал статистически значимое повышение доли миристиновой кислоты (14:0) на 33 % ($p = 0,044$) и снижение дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) на 27 % ($p = 0,036$).

У пациентов 2-й группы с БА в сочетании с АО наблюдалось статистически значимое увеличение доли миристиновой кислоты (14:0) более чем в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Наряду с повышением содержания насыщенных жирных кислот (НЖК) возросло содержание некоторых моноеновых (МЖК), в частности пальмитолеиновой (16:1n-7) – на 28 % ($p < 0,001$), гексадеценивой (16:1n-9) – на 21 % ($p < 0,001$) и гептадеценивой (17:1) – на 40 % ($p < 0,001$).

Модификация состава ПНЖК плазмы крови у пациентов 2-й группы характеризовалась статистически значимым снижением относительного содержания физиологически важных ПНЖК семейства n-3 по сравнению с контролем: эйкозапентаеновой (20:5n-3) – на 38 % ($p = 0,012$), докозагексаеновой (22:6n-3) – на 34 % ($p = 0,012$). Наблюдалась тенденция к снижению докозапентаеновой (22:5n-3) кислоты на 16 %. На этом фоне установлено повышение доли α -линоленовой (18:3n-3) кислоты на 37 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Отмечена модификация состава ПНЖК семейства n-6: увеличение уровней γ -линоленовой (18:3n-6) кислоты на 33 % ($p = 0,015$) и дигомо- γ -линоленовой

(20:3n-6) на 7 %, а также снижение уровня адреновой кислоты (22:4n-6) на 29 % ($p < 0,001$).

При сравнении показателей состава ЖК между 1-й и 2-й группами у больных БА с ожирением установлено повышение доли НЖК: миристиновой (14:0) – на 62 % ($p = 0,035$), стеариновой (18:0) – на 10 %. Содержание МЖК – пальмитолеиновой (16:1n-7) и гексадеценивой (16:1n-9) – также увеличивалось на 23 % ($p = 0,004$) и 34 % ($p = 0,005$) соответственно.

В ходе сравнительного анализа между 1-й и 2-й группой установлены статистически значимые различия состава ПНЖК семейства n-3. Так у пациентов 2-й группы уровень эйкозапентаеновой ЖК (20:5n-3) был ниже на 34 % ($p = 0,017$), докозагексаеновой (22:6n-3) – на 35 % ($p = 0,035$) относительно показателей в 1-й группе. При этом уровень α -линоленовой (18:3n-3) кислоты у больных 2-й группы превышал на 36 % ($p = 0,038$) аналогичный показатель у больных 1-й группы.

Выявлена модификация состава ПНЖК семейства n-6, которая проявлялась увеличением доли γ -линоленовой (18:3n-6) и дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) на 43 % ($p = 0,015$) и 46 % ($p = 0,042$) соответственно и снижением относительного содержания адреновой кислоты (22:4n-6) на 33 % ($p < 0,001$). Содержание арахидоновой кислоты (20:4n-6) у пациентов в обеих группах статистически значимо не отличалось. Однако снижение у пациентов 2-й группы доли 20:5n-3 ПНЖК привело к увеличению соотношения 20:4n-6/20:5n-3, значение которого было на 30 % выше по сравнению с 1-й группой ($p = 0,017$) и на 15 % по сравнению с контролем ($p = 0,042$). Дисбаланс n-3 и n-6 ПНЖК с накоплением n-6 ПНЖК приводит к преимущественному синтезу их провоспалительных метаболитов.

У пациентов 1-й группы (БА и НМТ) не установлено статистически значимых изменений в содержании плазмалогенов в плазме крови (табл. 2). У пациентов 2-й группы (БА с ожирением) выявлено снижение содержания плазмалогенов ДМА16:0 и ДМА18:0. Так, уровень ДМА16:0 и ДМА18:0 уменьшился на 31 % ($p = 0,002$) и 32 % ($p = 0,028$) по сравнению с контролем и на 41 % ($p < 0,001$) и 34 % ($p = 0,036$) по сравнению с 1-й группой соответственно. Содержание показателя соотношения всех ДМА16:0 к общему содержанию пальмитиновой кислоты в крови (ДМА16:0/МЭЖК16:0) уменьшилось на 30,9 % ($p = 0,002$) по сравнению с контролем и на 85 % ($p < 0,001$) – по сравнению с 1-й группой. Уровень показателя относительного содержания всех ДМА18:0 к общему содержанию стеариновой кислоты в крови (ДМА18:0/МЭЖК18:0) снизился на 31,8 % ($p = 0,002$) по сравнению с контрольной группой и на 25 % ($p < 0,001$) – по сравнению с показателями пациентов 1-й группы. Статистически значимых различий в уровне ДМА18:1 и ДМА20:0 между группой здоровых и группами пациентов с БА не выявлено.

Таким образом, результаты исследования показали снижение уровней фосфолипидов с алкенильной связью при развитии БА, ассоциированной с АО.

Изучено содержание провоспалительных эйкозаноидов – тромбоксана В_2 и лейкотриена В_4 – у больных БА

(табл. 3). Независимо от массы тела у пациентов с БА отмечено статистически значимое увеличение содержания в крови лейкотриена В₄ и тромбоксана В₂ по сравнению с группой контроля. Кроме того, сравнение показателей между группами пациентов с БА показало увеличение лейкотриена В₄ на 43 % ($p = 0,001$) и тромбоксана В₂ на 15 % ($p = 0,001$) при наличии ожирения. Полученные данные свидетельствуют о выраженной воспалительной реакции при БА, ассоциированной с ожирением.

Наличие дисбаланса в составе ЖК, нарушение образования их окисленных метаболитов, синтеза плазмалогенов способны провоцировать развитие хронического воспаления, окислительного стресса, что может привести к усилению дисфункции органов дыхания.

С целью установления роли индивидуальных липидов в развитии дисфункции МДП при БА лёгкой степени тяжести с НМТ и ассоциированной с алиментарно-конституционным ожирением проведён корреляционный анализ (табл. 4, 5). Корреляционные взаимосвязи оценивались с учётом показателей ФВД, отражающих функциональное состояние МДП.

По данным бодиплетизмографии критериями дисфункции МДП считают увеличение ООЛ более 140 % и ООЛ/ОЕЛ – на 125 % от должных значений как признаки наличия «воздушных ловушек», а повышение ФОЕ более 130 % от должного – как показатель наличия гиперинфляции [19]. К косвенным признакам наличия дисфункции МДП при БА относят также изменение показателей спирометрии. Уменьшение уровня ФЖЕЛ некоторыми авторами предлагается рассматривать как показатель наличия «воздушных ловушек», а СОС₂₅₋₇₅ – использовать в качестве маркера раннего поражения МДП [20].

В 1-й группе пациентов с БА и НМТ установлены взаимосвязи между уровнями НЖК и показателями ФВД, отражающими состояние МДП (табл. 4). Выявлены прямые корреляции миристиновой (14:0) и стеариновой (18:0) кислот с ФОЕ; миристиновой, пентадециловой (15:0) и пальмитиновой (16:0) кислот – с ООЛ; пентадециловой и пальмитиновой кислот – с ООЛ/ОЕЛ.

Установлены прямые связи МЖК, а именно: гептадеценовой (17:1) – с ОЕЛ; гексадеценовой (16:1n-9) – с ООЛ и ОЕЛ; октадекаеновой (18:1n-7) – с ФОЕ. Обрат-

ные корреляции определены между олеиновой кислотой (18:1n-9) и ФОЕ, эйкозеновой кислотой (20:1n-9) и ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅.

Корреляционные взаимосвязи с показателями ФВД выявлены и для ПНЖК. Для n-3 ПНЖК прямые корреляции наблюдались между α-линоленовой кислотой (18:3n-3), ФЖЕЛ и ОФВ₁ и обратные – между докозапентаеновой (22:5n-3) и докозагексаеновой (22:6n-3) кислотами и ООЛ, ООЛ/ОЕЛ. Среди n-6 ПНЖК наблюдались положительные связи γ-линоленовой (18:3n-6) и дигмоγ-линоленовой (20:3n-6) ПНЖК с ФЖЕЛ; отрицательные связи эйкозодиеновой (20:2n-6) и арахидоновой (20:4n-6) ПНЖК с ФОЕ, адреновой (22:4n-6) – с ФЖЕЛ и ФОЕ.

Уровни плазмалогенов также коррелировали с изучаемыми показателями ФВД. Так, отрицательные корреляции имели ДМА16:0, ДМА18:0 и ДМА18:0/МЭЖК18:0 с ФЖЕЛ и ОФВ₁; ДМА18:1 с ФЖЕЛ; ДМА16:0/МЭЖК16:0 с ОФВ₁. Прямые связи установлены между ДМА16:0 и ООЛ, ДМА20:0 и ФЖЕЛ.

Во 2-й группе пациентов (табл. 5) выявлены взаимосвязи между показателями НЖК и функции внешнего дыхания. Так, пентадециловая кислота (15:0) имела положительную связь с ФЖЕЛ и ОФВ₁, пальмитиновая (16:0) и стеариновая (18:0) – отрицательную корреляцию с ФЖЕЛ и положительную с ФОЕ. Из МЖК имели отрицательные корреляционные взаимосвязи гептадеценовая кислота (17:1) с ФОЕ и ОЕЛ, эйкозеновая (20:1n-7) – с ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{75/25} и ОЕЛ. Положительная корреляция наблюдалась между 20:1n-7 и ООЛ/ОЕЛ. Из ПНЖК семейства n-3 докозапентаеновая (22:5n-3) и докозагексаеновая кислоты (22:6n-3) имели отрицательные корреляционные связи с показателем ООЛ/ОЕЛ.

Выявлены положительные корреляции между арахидоновой кислотой (20:4n-6) и ООЛ/ОЕЛ, адреновой кислотой (22:4n-6) и СОС₂₅₋₇₅, ООЛ. Установлены отрицательные корреляционные связи между ДМА20:0 и уровнем ФОЕ, ООЛ; ДМА18:0/МЭЖК18:0 и соотношением ООЛ/ОЕЛ. Следует отметить отрицательные взаимосвязи уровня тромбоксана В₂ с таким показателем ФВД, как ФЖЕЛ, и показателями, отражающими состояние МДП, – ФОЕ и ОЕЛ.

ТАБЛИЦА 3
УРОВЕНЬ ЭЙКОЗАНОИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 3
THE LEVEL OF EICOSANOIDS IN BLOOD PLASMA OF THE EXAMINED PATIENTS

Показатели	Группа контроля (n = 30)	1-я группа: БА + НМТ (n = 39)	2-я группа: БА + АО (n = 46)	Уровень статистической значимости (p)
Лейкотриен, пг/мл	11,28 (10,43; 12,43)	17,87 (16,4; 18,65)	25,61 (23,03; 29,9)	$p_{к-1} < 0,001$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$;
Тромбоксан В ₂ , пг/мл	62,15 (56,3; 70,85)	79,9 (78,12; 90,32)	90,24 (87,47; 98,54)	$p_{к-1} = 0,003$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$

Примечание. Дескриптивные статистики представлены как Med (Н_{кв.}; В_{кв.}), где Med – медиана, Н_{кв.} – нижний квартиль, В_{кв.} – верхний квартиль; $p_{к-1}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 1-й группой; $p_{к-2}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 2-й группой; p_{1-2} – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами. Приведены значения только для $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 4
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
И ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ПЛАЗМАЛОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ
1-Й ГРУППЫ (КОРРЕЛЯЦИЯ СПИРМЕНА, *r*)

TABLE 4
CORRELATIONS BETWEEN INDICATORS OF DYSFUNCTION
OF SMALL AIRWAYS AND FATTY ACIDS, PLASMALOGENS
IN PATIENTS OF GROUP 1 (SPEARMAN CORRELATION, *r*)

Показатели	ФЖЕЛ%	ОФВ ₁ %	СОС ₂₅₋₇₅ %	ФОЕ%	ООЛ%	ОЕЛ%	ООЛ/ОЕЛ%
14:0	-	-	-	0,76 <i>p</i> = 0,011	0,59 <i>p</i> = 0,023	-	-
15:0	-	-	-	-	0,56 <i>p</i> = 0,035	-	0,58 <i>p</i> = 0,027
16:0	-	-	-	-	0,57 <i>p</i> = 0,047	-	0,6 <i>p</i> = 0,021
18:0	-	-	-	0,53 <i>p</i> = 0,046	-	-	-
17:1	-	-	-	-	-	0,64 <i>p</i> = 0,013	-
16:1ω-9	-	-	-	-	0,57 <i>p</i> = 0,019	0,53 <i>p</i> = 0,046	-
18:1ω-9	-	-	-	-0,55 <i>p</i> = 0,036	-	-	-
18:1ω-7	-	-	-	0,83 <i>p</i> = 0,011	-	-	-
18:3ω-3	0,73 <i>p</i> = 0,003	0,81 <i>p</i> < 0,001	-	-	-	-	-
18:3ω-6	0,57 <i>p</i> = 0,031	-	-	-	-	-	-
20:1ω-9	-	-0,69 <i>p</i> = 0,006	-0,71 <i>p</i> = 0,011	-	-	-	-
20:2ω-6	-	-	-	-0,65 <i>p</i> = 0,011	-	-	-
20:3ω-6	0,59 <i>p</i> = 0,025	-	-	-	-	-	-
20:4ω-6	-	-	-	-0,6 <i>p</i> = 0,013	-	-	-
22:4ω-6	-0,81 <i>p</i> = 0,042	-	-	-0,59 <i>p</i> = 0,025	-	-	-
22:5ω-3	-	-	-	-	-0,62 <i>p</i> = 0,022	-	-0,58 <i>p</i> = 0,028
22:6ω-3	-	-	-	-	-0,65 <i>p</i> = 0,011	-	-0,66 <i>p</i> = 0,009
16:0 ДМА	-0,55 <i>p</i> = 0,038	-0,79 <i>p</i> = 0,001	-	-	0,57 <i>p</i> = 0,029	-	-
ДМА16:0/МЭЖК16:0	-	-0,88 <i>p</i> < 0,001	-	-	-	-	-
18:0 ДМА	-0,66 <i>p</i> = 0,009	-0,61 <i>p</i> = 0,019	-	-	-	-	-
18:1 ДМА	-0,53 <i>p</i> = 0,038	-	-	-	-	-	-
ДМА18:0/МЭЖК18:0	-0,59 <i>p</i> = 0,023	-0,59 <i>p</i> = 0,023	-	-	-	-	-
20:0 ДМА	0,57 <i>p</i> = 0,029	-	-	-	-	-	-

Примечание. Приведены только статистически значимые связи между показателями при *p* < 0,05.

ТАБЛИЦА 5
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
И ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ПЛАЗМАЛОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ
2-Й ГРУППЫ (КОРРЕЛЯЦИЯ СПИРМЕНА, *r*)

TABLE 5
CORRELATIONS BETWEEN INDICATORS OF DYSFUNCTION
OF SMALL AIRWAYS AND FATTY ACIDS, PLASMALOGENS
IN PATIENTS OF GROUP 2 (SPEARMAN CORRELATION, *r*)

Показатели	ФЖЕЛ%	ОФВ ₁ %	СОС ₂₅₋₇₅ %	ФОЕ %	ООЛ%	ОЕЛ%	ООЛ/ОЕЛ%
14:0	-	-	-	-	-	-	-
15:0	0,49 <i>p</i> = 0,019	0,48 <i>p</i> = 0,022	-	-	-	-	-
16:0	-0,66 <i>p</i> < 0,001	-	-	-	-	-	-
17:1	-	-	-	-0,59 <i>p</i> = 0,019	-	-0,54 <i>p</i> = 0,036	-
18:0	-0,47 <i>p</i> = 0,024	-	-	0,32 <i>p</i> = 0,041	-	-	-
20:1ω-7	-0,51 <i>p</i> = 0,005	-0,43 <i>p</i> = 0,022	-0,45 <i>p</i> = 0,005	-	-	-0,70 <i>p</i> < 0,001	0,52 <i>p</i> = 0,009
20:4ω-6	-	-	-	-	-	-	0,73 <i>p</i> = 0,017
20:5ω-3	-	-	-	-	0,39 <i>p</i> = 0,034	0,47 <i>p</i> = 0,009	-
20:4ω-6/20:5ω-3	-	-	-	-	-	-	0,78 <i>p</i> = 0,016
22:4ω-6	-	-	0,29 <i>p</i> = 0,044	-	0,29 <i>p</i> = 0,046	-	-
22:5ω-3	-	-	-	-	-	-	-0,58 <i>p</i> = 0,028
22:6ω-3 а	-	-	-	-	-	-	-0,66 <i>p</i> = 0,009
ДМА18:0/МЭЖК18:0	-	-	-	-	-	-	-0,41 <i>p</i> = 0,029
20:0 ДМА	-	-	-	-0,47 <i>p</i> = 0,024	-0,42 <i>p</i> = 0,048	-	-
Тромбоксан В ₂ , пг/мл	-0,89 <i>p</i> < 0,001	-	-	-0,65 <i>p</i> = 0,011	-	-0,86 <i>p</i> < 0,001	-

Примечание. Приведены только статистически значимые связи между показателями при *p* < 0,05.

Установленные особенности состава жирных кислот, эйкозаноидов, плазмалогенов, их взаимосвязи с показателями ФВД свидетельствуют об их участии в прогрессировании бронхобструкции, формировании воздушных ловушек и гиперинфляции при БА.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленные в исследовании изменения показателей ФВД по данным спирометрии и бодиплетизмографии свидетельствуют о наличии у пациентов с различной массой тела с лёгкой частично контролируемой БА генерализованной бронхиальной обструкции. При этом

у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, установлено снижение уровней ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅ и повышение показателя ООЛ, которые указывают на развитие дисфункции МДП у пациентов данной группы.

При изучении липидного состава плазмы крови по уровню жирных кислот, эйкозаноидов и плазмалогенов установлены особенности липидома в группах пациентов с БА. Причём динамика изменения липидов плазмы крови указывает на наличие системного хронического воспалительного процесса у пациентов с БА, усугубляющегося при присоединении ожирения. Ранее показано, что воспаление при БА, ассоциированной с АО, опосредовано гиперпродукцией лептина, провоспалительных цитокинов, которые приводят

к системному хроническому воспалению низкой интенсивности [21].

У пациентов с БА отмечено повышение только доли насыщенной миристиновой кислоты. В то же время для большинства НЖК установлены корреляционные связи с показателями ФВД, что указывает на вовлеченность их в развитие бронхиальной обструкции и дисфункции МДП. Насыщенные жирные кислоты (миристиновая, стеариновая, пальмитиновая), с одной стороны, играют структурную роль, влияющую на плотность упаковки клеточной мембраны; с другой стороны, увеличение их уровня в биологических субстратах всегда является неблагоприятным признаком с позиции сигнальных функций клетки, поскольку в этом случае мембрана становится менее восприимчивой к экспрессии рецепторов и синтезу иммунных медиаторов. В сурфактанте лёгких насыщенные жирные кислоты, эстерифицированные в сложные липиды, образуют более структурированную упаковку фосфолипидов, что повышает плотность сурфактанта [22]. Поэтому химический состав сурфактанта, его обогащённость НЖК могут влиять на свойства и структуру МДП.

У пациентов с БА и ожирением отмечалось повышение уровней моноеновой пальмитолеиновой и гексадециеновой кислот. МЖК входят в структуру каждой клетки, играют существенную роль в регуляции липидного обмена [23]. Известно, что пальмитолеиновая кислота функционирует как липокин-липид с гормоноподобной биологической активностью. Пальмитолеиновая кислота способна напрямую участвовать в регуляции инсулинорезистентности и метаболических нарушений [24]. В исследованиях D. Mozaffarian и соавт. показано, что повышенный уровень пальмитолеиновой кислоты ассоциирован с лучшим метаболическим профилем и низким уровнем развития диабета [24]. Выявленное в нашем исследовании повышение уровня пальмитолеиновой кислоты у пациентов с БА и ожирением, возможно, свидетельствует о компенсаторной реакции организма, направленной на поддержание липидного гомеостаза с целью минимизации метаболических нарушений.

В 1-й группе пациентов на фоне нормального уровня МЖК, а также во 2-й группе установлены ассоциативные связи МЖК семейства n-9 и n-7 с показателями ФВД, характеризующими состояние МДП, что позволяет сделать заключение о влиянии МЖК семейства n-9 и n-7 на формирование дисфункции МДП.

Установлены различия состава ПНЖК в группах больных БА с НМТ (1-я группа) и БА, ассоциированной с ожирением (2-я группа). Во 2-й группе пациентов наблюдалось изменение уровней ПНЖК семейства n-3 и n-6. На фоне снижения уровней эйкозапентаеновой (20:5n-3), докозагексаеновой (22:6n-3) кислот отмечалось увеличение содержания γ -линоленовой (18:3n-6) кислоты, дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ЖК по сравнению с контролем и 1-й группой.

Полиненасыщенные жирные кислоты отвечают за увеличение текучести и вязкости клеточной мембраны. ПНЖК семейства n-6 являются основными субстратами синтеза провоспалительных, бронхоконстрикторных,

вазоконстрикторных медиаторов и предшественниками эндоканнабиноидов, липоксинов, в то время как ПНЖК семейства n-3 рассматривают как предшественники противовоспалительных, проразрешающих, вазодилатационных медиаторов. Известно, что n-3 ПНЖК оказывают влияние на маркеры воспаления, снижая их уровень (С-реактивный белок, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α). Из эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) синтезируются оксипирины (марезины, резольвины, протектины), которые являются противовоспалительными, проразрешающими и антипролиферативными медиаторами, что обеспечивает наиболее важный конкурирующий каскад при воспалении, направленный на его разрешение [25]. Смещение баланса между арахидоновой (20:4n-6) и эйкозапентаеновой (20:5n-3) ЖК указывает на нарушения в эйкозаноидном цикле и, соответственно, на высокий риск развития воспалительного процесса, что является прогностически неблагоприятным признаком усиления провоспалительных реакций, которые могут привести к развитию дисфункции МДП при сочетанном течении БА [26].

Интересные корреляционные связи установлены между показателями ФВД, отражающими состояние МДП и составом ПНЖК семейства n-3 и n-6 в группах. Так, для пациентов с БА и НМТ выявлено наибольшее количество связей с ФЖЕЛ и ОФВ₁. Известно, что эти показатели отражают наличие или отсутствие обструкции бронхов на разных уровнях и могут выступать в качестве индикаторов ремоделирования дыхательных путей [27].

Во 2-й группе у пациентов с БА и ожирением для показателей, отражающих состояние МДП (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ), выявлено наибольшее количество прямых связей с ПНЖК семейства n-6 и отрицательных – с ПНЖК семейства n-3. В отличие от 1-й группы, при сочетанном течении БА установлены взаимосвязи уровней эйкозапентаеновой кислоты, соотношения 20:4n-6/20:5n-3 с показателями ООЛ, ООЛ/ОЕЛ.

Полученные результаты указывают на участие ПНЖК в развитии и прогрессировании воспаления МДП и на формирование воздушных ловушек и гиперинфляции.

Примечательно, что у пациентов с БА независимо от массы тела в крови увеличено содержание тромбксана В₂ и лейкотриена В₄ по сравнению с группой контроля. Эйкозаноиды как производные арахидоновой кислоты способствуют развитию выраженной воспалительной реакции [26]. У пациентов с БА и АО уровень лейкотриена В₄ был выше относительно группы пациентов 1-й группы. Установленная обратная связь между уровнями тромбксана В₂ и ФЖЕЛ, ФОЕ, ОЕЛ при БА, ассоциированной с ожирением, свидетельствует о вовлеченности тромбксана в развитие дисфункции МДП в этой группе пациентов.

Уровень плазмалогенов у пациентов 1-й группы не отличался от показателей контроля. Несмотря на это, обнаружены обратные корреляционные связи между плазмалогенами 16:0ДМА, 18:0ДМА, 18:1ДМА и 20:0ДМА с показателями ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁). При этом во 2-й группе (БА с ожирением) снижение уровня плаз-

малогенов, содержащих альдегиды 16:0 и 18:0, и соотношения 18:0ДМА/18:0МЭЖК сочеталось с наличием отрицательных взаимосвязей между показателями, отражающими состояние МДП (ФОЕ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ), и уровнями 20:0ДМА и 18:0ДМА/18:0МЭЖК. Установленные взаимосвязи указывают на участие плазмалогенов в развитии и прогрессировании воспаления МДП и на формирование воздушных ловушек и гиперинфляции. Известно, что плазмалогены увеличивают вязкость и натяжение сурфактанта лёгких. Поскольку лёгкие являются непосредственной мишенью активных форм кислорода, плазмалогены, входящие в состав сурфактанта, защищают лёгкие от их агрессивного воздействия и других факторов внешней среды [28–30]. В исследованиях J.E. Sordillo и соавт. плазмалогены идентифицированы как возможные медиаторы изменений функции лёгких у лиц с астмой, в том числе возрастных, а также могут служить в качестве потенциальной фармакологической мишени для улучшения ФВД у людей с астмой [13].

Таким образом, наличие большого количества прямых и обратных взаимосвязей между липидными медиаторами и показателями ФВД у пациентов с БА и НМТ можно расценить как более активный системный ответ на развитие заболевания, направленный на сохранение внутреннего гомеостаза. При этом ассоциация БА с ожирением вызывает снижение защитных сил организма и прогрессирование заболевания, что отражается на клинико-лабораторных и функциональных показателях. Выявленные взаимосвязи между показателями дисфункции МДП и липидомом плазмы крови указывают на важное значение жирных кислот, плазмалогенов и эйкозаноидов в регуляции функционального состояния МДП при БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с БА лёгкой степени тяжести, ассоциированной с АО, на фоне генерализованной бронхиальной обструкции развивается дисфункция малых дыхательных путей. Важным патогенетическим звеном формирования дисфункции МДП является нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, увеличение образования воспалительных липидных медиаторов, таких как тромбоксан и лейкотриен. Для сочетанного течения БА и алиментарно-конституционного ожирения характерно повышение уровней НЖК, МЖК, ПНЖК семейства n-6 и снижение доли ПНЖК семейства n-3 в плазме крови. Нарушение синтеза липидных медиаторов (плазмалогенов и эйкозаноидов) при БА, отягощённой ожирением, детерминирует изменение молекулярных механизмов иммунного сигналинга и антиоксидантных процессов, что лежит в основе развития хронического системного и местного воспаления при БА, ассоциированной с ожирением. Наличие высокой корреляции компонентов липидома крови с функциональными показателями органов дыхания указывает на патогенетическую роль жирных кислот и воспалительных липидных медиаторов в формировании

и прогрессировании дисфункции МДП при БА в сочетании с ожирением, а следовательно, и утяжелении течения БА. Биомаркерами формирования и прогрессирования дисфункции МДП, а следовательно, и утяжеления течения БА могут быть эйкозопентаеновая кислота, соотношение ПНЖК семейства n-6 и n-3 (20:4n-6/20:5n-3) и тромбоксан B_2 , имеющие характерные для БА в сочетании с ожирением корреляционные связи с маркерами дисфункции МДП. Дальнейшие исследования липидных триггеров дисфункции МДП позволят разработать технологии прогнозирования течения и контроля БА.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках НИР «Патогенетические механизмы формирования заболеваний респираторной системы», № государственной регистрации АААА-А19-119100290026-5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Локтионова М.М. Бронхиальная астма и ожирение. *Терапевтический архив*. 2017; 89(3): 116-120. doi: 10.17116/terarkh2017893116-120
2. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Иммунологические аспекты ожирения. *Альманах клинической медицины*. 2015; 1: 30-35.
3. Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Смирнова А.Ю., Песков А.Б., Разин В.А. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у курильщиков с поражением малых дыхательных путей. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 1: 8-21. doi: 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21
4. Postma DS, Brightling C, Baldi S, van den Berge M, Fabrizi LM, Gagnatelli A, et al. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): Baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(5): 402-416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9
5. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2017; (18): 56-60. doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60
6. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020; (78): 76-83. doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-76-83
7. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией. *Терапевтический архив*. 2021; 93(3): 337-342. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200661
8. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest*. 2013; 144(6): 1906-1912. doi: 10.1378/chest.12-1944

9. Pietiläinen KH, Róg T, Seppänen-Laakso T, Virtue S, Gopalacharyulu P, Tang J, et al. Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans. *PLoS Biol.* 2011; 9(6): e1000623. doi: 10.1371/journal.pbio.1000623
10. Wynalda KM, Murphy RC. Low-concentration ozone reacts with plasmalogen glycerophosphoethanolamine lipids in lung surfactant. *Chem Res Toxicol.* 2010; 23(1): 108-117. doi: 10.1021/tx900306p
11. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология.* 2016; 10(4): 73-86. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
12. Bozelli JC Jr, Azher S, Epan RM. Plasmalogens and chronic inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2021; 12: 730829. doi: 10.3389/fphys.2021.730829
13. Sordillo JE, Lutz SM, Kelly RS, McGeachie MJ, Dahlin A, Tantisira K, et al. Plasmalogens mediate the effect of age on bronchodilator response in individuals with asthma. *Front Med.* 2020; 7: 38. doi: 10.3389/fmed.2020.00038
14. Hajeyah AA, Griffiths WJ, Wang Y, Finch AJ, O'Donnell VB. The biosynthesis of enzymatically oxidized lipids. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 591819. doi: 10.3389/fendo.2020.591819
15. Hanna VS, Hafez EAA. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J Adv Res.* 2018; 11: 23-32. doi: 10.1016/j.jare.2018.03.005
16. Dean JM, Lodhi IJ. Structural and functional roles of ether lipids. *Protein Cell.* 2018; 9(2): 196-206. doi: 10.1007/s13238-017-0423-5
17. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006; 100(4): 616-621. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.012
18. Медицинская статистика. *Словарь статистических терминов.* URL: https://medstatistic.ru/theory/odds_ratio.html [дата доступа: 01.06.2022].
19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26: 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
20. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма. *Практическая пульмонология.* 2019; 1: 6-14.
21. Yurenko AV, Antonyuk MV, Mineeva EE, Novgorodtseva TP, Khodosova KK. Features of cytokine and adipokine regulation in asthma associated with obesity. *Russian Open Medical Journal.* 2019; 8(2): e0203. doi: 10.15275/rusomj.2019.0203
22. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В., Антонок М.В., Лобанова Е.Г., Калинина Е.П. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания. *Биомедицинская химия.* 2016; 62(3): 341-347. doi: 10.18097/PBMC20166203341
23. Воловик В.Т., Леонидова Т.В., Коровина Л.М., Блохина Н.А., Касарина Н.П. Сравнение жирнокислотного состава различных пищевых масел. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019; 5: 147-152. doi: 10.17513/mjpf.12754
24. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2010; 153(12): 790-799. doi: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00005
25. Giudetti AM, Cagnazzo R. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2012; 99(3-4): 57-67. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.09.006
26. Denisenko YK, Lobanova EG, Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA, Nazarenko AV. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: A review. *Int J Chem Biomed Sci.* 2015; 1(3): 70-78.
27. Yuan H, Liu X, Li L, Wang G, Liu C, Zeng Y, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019; 15: 41. doi: 10.1186/s13223-019-0354-1
28. Zhuo R, Rong P, Wang J, Parvin R, Deng Y. The potential role of bioactive plasmalogens in lung surfactant. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 618102. doi: 10.3389/fcell.2021.618102
29. Zoeller RA, Grazia TJ, LaCamera P, Park J, Gaposchkin DP, Farber HW. Increasing plasmalogen levels protects human endothelial cells during hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H671-H679. doi: 10.1152/ajpheart.00524.2001
30. Новгородцева Т.П., Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонок М.В. Перспективы использования природных алкилглицеринов в таргетной терапии бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2018; 38(6): 103-110. doi: 10.15372/SSMJ20180615

REFERENCES

1. Soloveva IA, Sobko EA, Demko IV, Kraposhina AY, Godeeva NV, Loktionova MM. Asthma and obesity. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017; 89(3): 116-120. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh2017893116-120
2. Gusova ZR, Dzantieva EO, Khripun IA. Immunological aspects of obesity. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015; 1: 30-35. (In Russ.).
3. Gnoevykh VV, Shorokhova YuA, Smirnova AYU, Peskov AB, Razin VA. Peculiarities of bronchial asthma clinical course in smokers with small airway diseases. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2020; 1: 8-21. (In Russ.). doi: 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21
4. Postma DS, Brightling C, Baldi S, van den Berge M, Fabri LM, Gagnatelli A, et al. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): Baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(5): 402-416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9
5. Fassakhov RS. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclosonide in therapy of bronchial asthma. *Medical Council.* 2017; (18): 56-60. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60
6. Mineeva EE, Antonyuk MV, Yurenko AV, Gvozdenko TA, Uksumenko AA. Small airways dysfunction and the state of lung function in mild asthma. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2020; (78): 76-83. (In Russ.). doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-76-83
7. Kraposhina AY, Sobko EA, Demko IV, Kacer AB, Kazmerchuk OV, Abramov YI. Modern understanding of bronchial asthma with fixed airflow obstruction. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021; 93(3): 337-342. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2021.03.200661

8. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airway diseases. *Chest*. 2013; 144(6): 1906-1912. doi: 10.1378/chest.12-1944
9. Pietiläinen KH, Róg T, Seppänen-Laakso T, Virtue S, Gopalacharyulu P, Tang J, et al. Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans. *PLoS Biol*. 2011; 9(6): e1000623. doi: 10.1371/journal.pbio.1000623
10. Wynalda KM, Murphy RC. Low-concentration ozone reacts with plasmalogen glycerophosphoethanolamine lipids in lung surfactant. *Chem Res Toxicol*. 2010; 23(1): 108-117. doi: 10.1021/tx900306p
11. Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10(4): 73-86. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
12. Bozelli JC Jr, Azher S, Epanand RM. Plasmalogens and chronic inflammatory diseases. *Front Physiol*. 2021; 12: 730829. doi: 10.3389/fphys.2021.730829
13. Sordillo JE, Lutz SM, Kelly RS, McGeachie MJ, Dahlin A, Tantisira K, et al. Plasmalogens mediate the effect of age on bronchodilator response in individuals with asthma. *Front Med*. 2020; 7: 38. doi: 10.3389/fmed.2020.00038
14. Hajeyah AA, Griffiths WJ, Wang Y, Finch AJ, O'Donnell VB. The biosynthesis of enzymatically oxidized lipids. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 591819. doi: 10.3389/fendo.2020.591819
15. Hanna VS, Hafez EAA. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J Adv Res*. 2018; 11: 23-32. doi: 10.1016/j.jare.2018.03.005
16. Dean JM, Lodhi IJ. Structural and functional roles of ether lipids. *Protein Cell*. 2018; 9(2): 196-206. doi: 10.1007/s13238-017-0423-5
17. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100(4): 616-621. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.012
18. Medical statistics. *Dictionary of statistical terms*. URL: https://medstatistic.ru/theory/odds_ratio.html [date of access: 01.06.2022]. (In Russ.).
19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26: 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
20. Aisanov ZR, Kalmanova EN. The lesion of small airways in patients with asthma: New data, new paradigm. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2019; 1: 6-14. (In Russ.).
21. Yurenko AV, Antonyuk MV, Mineeva EE, Novgorodtseva TP, Khodosova KK. Features of cytokine and adipokine regulation in asthma associated with obesity. *Russian Open Medical Journal*. 2019; 8(2): e0203. doi: 10.15275/rusomj.2019.0203
22. Denisenko YK, Novgorodtseva TP, Zhukova NV, Antonuk MV, Lobanova EG, Kalinina EP. Association of fatty acid metabolism with systemic inflammatory response in chronic respiratory diseases. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(3): 341-347. (In Russ.). doi: 10.18097/PBMC20166203341
23. Volovik VT, Leonidova TV, Korovina LM, Blokhina NA, Kasarina NP. Comparison of the fatty acid composition of various edible oils. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019; 5: 147-152. (In Russ.). doi: 10.17513/mjpf.12754
24. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2010; 153(12): 790-799. doi: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00005
25. Giudetti AM, Cagnazzo R. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2012; 99(3-4): 57-67. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.09.006
26. Denisenko YK, Lobanova EG, Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA, Nazarenko AV. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: A review. *Int J Chem Biomed Sci*. 2015; 1(3): 70-78.
27. Yuan H, Liu X, Li L, Wang G, Liu C, Zeng Y, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15: 41. doi: 10.1186/s13223-019-0354-1
28. Zhuo R, Rong P, Wang J, Parvin R, Deng Y. The potential role of bioactive plasmalogens in lung surfactant. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 618102. doi: 10.3389/fcell.2021.618102
29. Zoeller RA, Grazia TJ, LaCamera P, Park J, Gaposchkin DP, Farber HW. Increasing plasmalogen levels protects human endothelial cells during hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol*. 2002; 283: H671-H679. doi: 10.1152/ajpheart.00524.2001
30. Novgorodtseva TP, Kytikova OY, Gvozdenko TA, Antonyuk MV. Prospects for the use of natural alkyl-glycerols in targeted therapy of bronchial asthma associated with obesity (review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38(6): 103-110. (In Russ.). doi: 10.15372/SSMJ20180615

Сведения об авторах

Юренко Алла Валентиновна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: yurenko_alla@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>

Новгородцева Татьяна Павловна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Денисенко Юлия Константиновна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: karaman@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Антонюк Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: antonyukm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Минева Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: elmineeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>

Information about the authors

Alla V. Yurenko – Cand. Sci. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: yurenko_ally@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>

Tatyana P. Novgorodtseva – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Research Officer at the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201x>

Yulia K. Denisenko – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: karaman@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

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

Elena E. Mineeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: elmineeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>