

УДК 616-008.63

**ИНТЕРЛЕЙКИН-6, ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ГИПОКСИИ****Цветикова Л.Н., Черных Ю.Н., Лобеева Н.В., Хатилов С.Р.***ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России, Воронеж, e-mail: tsvn@bk.ru*

Проведено исследование взаимосвязи содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6), показателей оксидативного стресса и когнитивных расстройств при гипоксии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и гипертонической болезнью (ГБ). При снижении степени насыщения гемоглобина кислородом до  $93,10 \pm 0,85\%$  наблюдаются когнитивные расстройства средней степени тяжести, с преобладанием нарушений памяти, внимания, восприятия и ориентации. Выявлено изменение параметров оксидативного стресса. Так, наблюдается снижение уровня активности супероксиддисмутазы и тиоловых групп с одновременным повышением уровня малонового диальдегида, окислительной модификации белков. Концентрация ИЛ-6 возрастает в 1,54 раза при гипоксии по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи иммунной системы, оксидативного стресса и течения когнитивных процессов при гипоксии у пациентов с ХОБЛ и ГБ.

**Ключевые слова:** интерлейкин-6 (ИЛ-6), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гипертоническая болезнь (ГБ), гипоксия, когнитивные расстройства, оксидативный стресс

**INTERLEUKIN-6, INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS AND CHARACTERISTICS OF COGNITIVE PROCESSES UNDER HYPOXIA****Tsvetikova L.N., Chernykh Y.N., Lobeeva N.V., Khatipov S.R.***Voronezh N.N. Burdenko state medical university of thy ministry of health  
of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: tsvn@bk.ru*

A study of the relationship of interleukin-6, indicators of oxidative stress and cognitive disorders with hypoxia at patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with hypertensive disease (HD). The degree of saturation of hemoglobin with oxygen was reducing to  $93,10 \pm 0,85\%$ . Cognitive disorder was altered to moderate degree. Disorders of memory, attention, perception and orientation were predominated. The level of superoxide dismutase and thiol groups was reduced with a simultaneous increase of the level of malon dialdehyde, oxidative modification of proteins and IL-6, which shows the relationship of the immune system and the course of oxidative stress in hypoxia cognitive processes at patients with COPD and HD.

**Keywords:** interleukin-6 (IL-6), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypertensive disease (HD), hypoxia, cognitive disorders, oxidative stress

Гипертоническая болезнь (ГБ) является широко распространенным сердечно-сосудистым заболеванием среди населения трудоспособного возраста (в среднем встречается у 20% населения) [1] и наиболее серьезным фактором риска развития как острого, так и хронического нарушений мозгового кровообращения. Поражение головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии может приводить к различным мозговым дисфункциям, что представляет серьезную проблему для здоровья, имеющую социальный и экономический аспекты [5]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) встречается в среднем у 9–10% населения [2]. Хроническая гипоксия и оксидативный стресс, которые развиваются при данной патологии, также являются факторами риска развития расстройств когнитивных функций [3]. Особый интерес вызывает изучение взаимосвязи когнитивных расстройств и показателей

оксидативного стресса у больных ХОБЛ с ГБ, поскольку сочетание данных патологий встречается в 35% случаев [1].

При развитии ХОБЛ наблюдается возрастание уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), миелопероксидазы и металлопротеиназы-8 [7]. ИЛ-6 играет важную роль в развитии воспалительных процессов, регулирует синтез белков острой фазы ответа, вызывает высвобождение хемокинов, передающих сигнал воспаления, и молекул адгезии из эндотелиальных клеток. ИЛ-6 является посредником нейровоспалительного ответа при повреждении мозга. Пиковая концентрация этого цитокина в плазме крови также коррелирует с тяжестью инсульта, объемом инфаркта мозга и исходом церебральной ишемии [4]. Исследование показало, что у людей, которые проявляют враждебное или негативное поведение, повышается уровень цитокинов ИЛ-6 [9]. Уровень ИЛ-6 у людей, использующих больше

слов и фраз, относящихся к категориям понимания (знать, думать и пр.), причинно-следственной связи (например: следовательно, потому что и т.п.) ниже, чем у лиц, использующих в меньшей степени подобную лексику [8].

**Цель исследования** – установить взаимосвязь уровня ИЛ-6, интенсивности оксидативного стресса и степени выраженности когнитивных процессов при гипоксии у больных ХОБЛ с ГБ.

#### Материалы и методы исследования

Было проведено комплексное обследование пациентов, страдающих ХОБЛ с сопутствующей ГБ. Работа выполнена на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины, кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава, пульмонологического и кардиологического отделений городской клинической больницы № 20 г. Воронежа.

Для решения поставленных задач были обследованы 80 больных ХОБЛ II степени с сопутствующей ГБ II стадии, степень АГ I–II, риск IV, в возрасте от 41 до 70 лет (средний возраст  $58,1 \pm 2,0$  лет). Среди них было 50 мужчин (62,5%) и 30 женщин (37,5%). Также были обследованы 20 условно здоровых людей, средний возраст которых составил  $48,9 \pm 0,7$  лет – для определения нормальных значений исследуемых показателей (контрольная группа). Диагноз ХОБЛ и ГБ устанавливали согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной организацией здравоохранения (Женева, 1992), а также в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ХОБЛ и артериальной гипертензии. При отборе больных для

ного пульсоксиметра NIKSY MD 300C1, предназначенного для неинвазивного выборочного измерения функции насыщения кислородом гемоглобина артерий (SpO<sub>2</sub>). Разовые измерения АД проводили по стандартной методике. Изучение когнитивных расстройств выполнялось с помощью шкалы оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination (MMSE)). MMSE – краткий опросник из 30 пунктов, позволяющий протестировать арифметические способности человека, его память и ориентирование. Интенсивность оксидативного стресса оценивалась с помощью определения уровня малонового диальдегида (МДА), окислительной модификации белка (ОМБ), тиоловых групп (SH-групп), активности супероксиддисмутазы (СОД) [6]. Уровень ИЛ-6 определяли согласно инструкции к готовому коммерческому набору для иммуноферментного анализа компании «Bender Medsystems» (Австрия). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики: расчета средних значений, стандартного отклонения, ошибки средних значений, t-критерия Стьюдента, программы Excel для построения графиков, пакета прикладных программ Statistica 6,0.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Проведённые нами исследования показали, что у больных ХОБЛ с ГБ наблюдается гипоксия и снижение насыщения гемоглобина кислородом, возникает дисбаланс в системе прооксиданты-антиоксиданты с преобладанием свободнорадикальных процессов, при этом возрастает уровень ИЛ-6 в 1,54 раза по сравнению с данными контрольной группы (таблица).

#### Уровень ИЛ-6 и показатели насыщения гемоглобина кислородом, оксидативного стресса у пациентов ХОБЛ с ГБ

Показатели	Контрольная группа (условно здоровые), $n = 20$	ХОБЛ с ГБ, $n = 80$
ИЛ-6, мг/л	$4,08 \pm 0,54$	$6,28 \pm 0,83^*$
Насыщение гемоглобина кислородом, %	$98,24 \pm 0,81$	$93,10 \pm 0,89^*$
СОД, УЕ/мл	$1,56 \pm 0,8$	$0,67 \pm 0,3$
МДА, нмоль/л	$11,8 \pm 0,6$	$14,8 \pm 1,5^*$
SH группы, мг %	$114,6 \pm 5,9$	$106,5 \pm 4,9^*$
ОМБ, нмоль/мг белка	$50,5 \pm 3,4$	$72,9 \pm 4,5^*$

Примечание. \* – достоверность отличий от нормальных значений ( $p < 0,05$ ).

исследования учитывали длительность заболевания, пол, возраст, наличие сопутствующей патологии.

Критерии включения больных в исследуемые группы: стационарные больные обоего пола, ХОБЛ II степени с сопутствующей ГБ II стадии, степень АГ I–II, риск IV, возраст 41–75 лет, длительность заболевания ХОБЛ более 5 лет.

В работе использованы общеклинические и специальные методы исследования, оценивались показатели насыщения гемоглобина кислородом при проведении пульсоксиметрии с помощью портатив-

По шкале MMSE у пациентов с ХОБЛ и ГБ более выражен когнитивный дефицит: средний балл составил  $23,0 \pm 0,9$  против  $28,9 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ). Изменения высших корковых функций чаще проявлялись нарушением памяти (77,5% опрошенных), внимания и счета (67,5%), реже – восприятия (17,5%) и снижения ориентации в пространстве и времени (25,0%). Следует

отметить, что среди больных этой группы расстройств письма, чтения и речи не отмечалось.

### Выводы

Проанализировав полученные данные, можно сделать заключение о том, что при снижении степени насыщения гемоглобина кислородом до  $93,10 \pm 0,85\%$  наблюдаются когнитивные расстройства средней степени тяжести, с преобладанием нарушений памяти, внимания, восприятия и ориентации. Выявлено снижение уровня супероксиддисмутазы и тиоловых групп с одновременным повышением уровня малонового диальдегида, окислительной модификации белков и ИЛ-6, что свидетельствует о взаимосвязи иммунной системы, оксидативного стресса и течения когнитивных процессов при гипоксии у пациентов с ХОБЛ и ГБ. Развитие оксидативного стресса и гипоксии является корректируемым фактором риска развития сосудистых когнитивных расстройств. Когнитивные расстройства рассматриваются как преддементная форма при хронической цереброваскулярной недостаточности. В связи с этим представляется важным анализ взаимосвязи развития гипоксии с показателями нейропсихологического тестирования, изменениями состояния иммунной системы, оксидативного стресса, а значит, и апоптоза, играющих важную роль в развитии многих заболеваний.

Таким образом, полученные данные подтверждают гипотезу о том, что развитие гипоксии, снижение насыщения гемоглобина кислородом запускают механизмы развития нейродегенеративных процессов в структурах головного мозга, состоящие из иммунного воспаления и интенсифи-

кации процессов свободнорадикального окисления. Можно предположить, что данные изменения приводят к эндотелиальной дисфункции и нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера в сочетании с дефицитом трофических факторов. Прогрессирование нарушений когнитивных функций при развитии коморбидных состояний, в частности ХОБЛ и ГБ, оказывает значительное влияние на состояние общества и является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем.

### Список литературы

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
2. Будневский А.В. Рационализация терапии хронической обструктивной болезни легких в амбулаторной практике // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – Т. 14. – С. 15.
3. Поливода С.Н., Курило О.В., Черепок А.А. Изменение уровня оксидативного стресса при гипертонической болезни // Лекарства – человеку. – 2002. – Т. XVII, № 1. – С. 293–296.
4. Потапов А.А. Клиническое и прогностическое значение при черепно-мозговой травме маркеров генов, участвующих в развитии воспалительных процессов // Вопросы нейрохирургии. – 2012. – Т.3. – С. 90–95.
5. Старчина Ю.А., Парфенов В.А. Память и другие когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. – 2004. – Т. 10. – № 8. – С. 33–39.
6. Цветикова Л.Н., Черных Ю.Н., Петренко О.Н. Производные гемоглобина и индекс ишемии миокарда у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17. – № 6. – С. 17–23.
7. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort // Respir. Res. – 2011. – Vol. 12 – P. 146.
8. Graham J.E. Cognitive word use during marital conflict and increases in proinflammatory cytokines // Health Psychology. – 2009. – Vol. 28. – P. 621–630.
9. Kiecolt-Glaser J.K. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing // Archives of General Psychiatry. – 2005. – Vol. 62. – P. 1377–1384.