

УДК:616-002.2:616.211-002.2+616.12-008+616-056.52

Системное воспаление, уровень липополисахарид-связывающего белка и растворимых sCD14 рецепторов при коморбидности сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирения

Усаченко Ю.В., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295000, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Проблема мультиморбидных заболеваний, изменяющих клинические фенотипы болезней, увеличивающих риск неблагоприятного, взаимоотносяющего течения, предъявляющего особые требования к дифференцированной медикаментозной терапии, является одной из актуальных проблем медицины.

Цель: определить уровень липополисахарид-связывающего белка и sCD14 у пациентов с коморбидностью сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирения.

Материалы и методы: всего обследовано 115 пациентов с сезонным аллергическим ринитом средней степени тяжести. Все пациенты были разделены на две клинические группы по наличию или отсутствию артериальной гипертензии. Деление на подгруппы проведено по индексу массы тела. Исследование проводилось в два этапа: за 3-5 месяцев до периода полликации (1-й этап) и в период полликации причинно-значимых аллергенов (2-й этап). Определяли уровень hs-C-реактивного белка, уровень липополисахарид-связывающего белка и sCD14.

Результаты: У пациентов с коморбидностью сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирением уровень липополисахарид-связывающего белка и sCD14 в сыворотке крови были значительно выше в период полликации причинно-значимых аллергенов, чем у пациентов групп сравнения и контрольной группы.

Выводы: Установлена функциональная взаимосвязь между обострением сезонного аллергического ринита, системным воспалением и провоспалительным ответом ЛПС связывающих систем у пациентов с мультиморбидной патологией.

Ключевые слова: коморбидность; липополисахарид; аллергический ринит; артериальная гипертензия; ожирение.

Для цитирования: Усаченко Ю.В., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Системное воспаление, уровень липополисахарид-связывающего белка и растворимых sCD14 рецепторов при коморбидности сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирения. Патогенез. 2020; 18(3): 61-67.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.61-67

Для корреспонденции: Белоглазов Владимир Алексеевич, e-mail: biloglazov@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания No FZEG-2020-0060 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 21.04.2020.

Systemic inflammation and levels of lipopolysaccharide-binding protein and soluble cd14 receptors in a comorbidity of seasonal allergic rhinitis, essential hypertension. and obesity

Usachenko Yu.V., Beloglazov V.A., Gordienko A.I.

S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University,
Lenina Blvd. 5/7, Simferopol 295000, Russian Federation

Background. The issue of multimorbid diseases that change their clinical phenotype, increase the risk of an unfavorable, mutually aggravating course, which requires special differentiated drug therapy, is an actual challenge for medicine.

Aim: to measure levels of lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 in patients with a comorbidity of seasonal allergic rhinitis (SAR), essential hypertension, and obesity.

Materials and methods: 115 patients with moderate SAR were evaluated. All patients were divided into two clinical groups based on the presence of arterial hypertension. Patients were subdivided into subgroups according to the body mass index. The study was performed in two stages, 3-5 months before the pollination period (stage 1) and during the pollination period (stage 2). Concentrations of hs-C-reactive protein, lipopolysaccharide-binding protein, and sCD14 were measured.

Results: In patients with the comorbidity of SAR, essential arterial hypertension, and obesity, serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein and sCD14 were significantly higher during pollination of causal allergens than in patients of the comparison and control groups.

Conclusions: *The study established a functional relationship between SAR exacerbation, systemic inflammation, and the pro-inflammatory response of LPS-binding systems in patients with multimorbid pathology.*

Key words: *comorbidity; lipopolysaccharide; allergic rhinitis; hypertension; obesity.*

For citation: Usachenko Yu.V., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. [Systemic inflammation and levels of lipopolysaccharide-binding protein and soluble cd14 receptors in a comorbidity of seasonal allergic rhinitis, essential hypertension. and obesity]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(3): 61-67. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.61-67

For correspondence: *Beloglazov Vladimir Alekseevich, e-mail:* biloglazov@mail.ru

Funding. This work was supported by Government Assignment # FZEG-2020-0060 of the Russian Ministry of Science in the field of scientific research on the topic "Algorithms for molecular genetic diagnosis of malignant neoplasms and approaches to their targeted therapy using cellular and genetic technologies."

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 21.04.2020.

Введение

Одной из актуальных проблем внутренней медицины является проблема мультиморбидных заболеваний, изменяющих клинические фенотипы болезней, увеличивающих риск неблагоприятного, взаимоотноотягшающего течения, предъявляющего особые требования к дифференцированной медикаментозной терапии.

В настоящее время не вызывает сомнений возможность «тройного удара» на развитие системного воспаления при сочетанном течении аллергических, сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) у пациентов с ожирением за счет чрезмерной активности иммунной системы и повышенного синтеза провоспалительных медиаторов [1]. Доказано, что даже при низкой концентрации аллергенов и отсутствии симптомов у пациентов с аллергическим ринитом (АР) сохраняется так называемое минимальное персистирующее воспаление [2, 3]. Важнейшим адьювантом провоспалительного эффекта аллергенов, по-видимому, является липополисахарид (ЛПС) или эндотоксин (ЭТ) грамм-негативной флоры [4].

Согласно данным Kumagi и соавт. [5], ЛПС повсеместно распространен в окружающей среде и может, в зависимости от условий воздействия, препятствовать развитию аллергии или усиливать аллергические реакции. Выявлен прямой дозозависимый эффект ЛПС при обострении бронхиальной астмы (БА) [5]. Повышение уровня ЛПС в плазме при ожирении было названо «метаболической эндотоксемией», это состояние связано с воспалительным и оксидативным стрессами, которые играют важную роль в патогенезе ССЗ [6].

Провоспалительный эффект ЛПС связывают с его взаимодействием с липополисахарид-связывающим белком (ЛСБ). Проникая в организм из кишечника (лимфогенно или через порталную кровь), через слизистые оболочки (особенно при их повышенной проницаемости), определенная часть ЛПС образует комплекс с ЛСБ. Комплекс ЛПС/ЛСБ взаимодействует с мембраносвязывающим рецептором CD14 (mCD14), который совместно с толл-подобным рецептором 4 типа (TLR4) на клетках моноцитарно-макрофагального ряда, в конечном итоге, и потенцирует выработку этими клетками

провоспалительных цитокинов. Кроме этого, комплекс ЛПС/ЛСБ способен к взаимодействию с растворимой формой CD14 рецептора (sCD14), что и определяет его провоспалительное воздействие на другие немакрофагальные клетки (эпителиальные, эндотелиальные и др.) [7, 8]. Предполагается, что воздействие ЛПС/ЛПБ на sCD14 сопровождается усилением биологической активности эндотоксина и чувствительности к нему клеток врожденного иммунитета, и также реализуется в условиях повышенной проницаемости слизистых оболочек [9]. Концентрация ЛСБ в крови повышается с возрастом, особенно при избыточном весе, ожирении, метаболическом синдроме [10].

Учитывая изложенное выше, ключевыми молекулами в реализации провоспалительного эффекта ЛПС при его чрезмерной транслокации через слизистые оболочки можно считать ЛСБ и sCD14.

Цель исследования: изучить влияние поллинозиса причинно-значимого аллергена на уровень С-реактивного белка (СРБ), липополисахарид-связывающего белка и растворимой формы CD14 рецепторов у пациентов в мультиморбидной модели сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирения.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 115 пациентов с сезонным аллергическим ринитом (САР) средней степени тяжести, проживающих в Республике Крым. По наличию артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе все пациенты были разделены на две клинические группы. 1-я группа – пациенты с САР без АГ, всего 42 человека, из них 19 (45,5%) мужчин и 23 (54,5%) женщины, средний возраст $43,2 \pm 1,3$ года; 2-я группа – пациенты САР с сопутствующей эссенциальной АГ I–II стадии, всего 73 человека, из них 34 (46,5%) мужчин и 39 (53,5%) женщин, возраст обследованных составил $45,7 \pm 1,1$ лет. Все пациенты получали антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) и бета-адреноблокаторы). Диагноз эссенциальной АГ был выставлен согласно критериям Европейского и Российского общества кардиологов [11].

Всем пациентам с САР при объективном осмотре измеряли рост и массу тела. Вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2.$$

В 1-й группе пациентов усредненные величины ИМТ составили – 25,3 [23,1; 28,7] кг/м², во 2-й – 28,7 [24,9; 30,8] кг/м². Интерпретация показателей проведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ:

- менее 16 кг/м² – выраженный дефицит массы тела,
- 16 – 18,5 кг/м² – дефицит массы тела;
- 18,5 – 24,9 кг/м² – норма;
- 25 – 29,9 кг/м² – избыточная масса тела;
- 30 – 34,9 кг/м² – ожирение 1-й степени;
- 35 – 39,9 кг/м² – ожирение 2-й степени;
- более 40 кг/м² – ожирение 3-й степени;

Обследование пациентов САР проводилось в два этапа: за 3–5 месяцев до периода поллинииции (1-й этап) и в период поллинииции причинно-значимых аллергенов (2-й этап).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек без САР и эссенциальной АГ, сопоставимых по возрастному и половому распределению. Усредненные величины ИМТ составили 24,6 [21,8; 25,8] кг/м². Обследование контрольной группы проведено однократно.

Содержание hs-СРБ в сыворотке крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA, результаты выражали в мг/л.

ЛСБ определяли в сыворотке крови количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Hbt Human LPB ELISA, результаты выражали в мкг/мл.

Уровень sCD14 в сыворотке крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора HbtHuman sCD14 ELISA, результаты выражали в нг/мл.

Статистический анализ материала проводили с помощью программ: статистический пакет «MedStat» (№MS0011) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Все изучаемые показатели проверены на нормальность распределения с помощью *W*-критерия Шапиро-Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых вероятность составляла $p \geq 0,1$. Исследуемые показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), с указанием $Q_1 - 25$ и $Q_3 - 75$ перцентилей их распределения. Для сравнения количественных данных использовались непараметрические методы – критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney *U*-test) для двух независимых выборок и критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для сравнения двух зависимых выборок. Различия расценивали как статистически значимые при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения частот качественных параметров использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (*r*).

Результаты исследования

При анализе частоты встречаемости ожирения, как фактора риска ССЗ определили:

У пациентов 1-й группы САР с нормальной массой тела было 20 человек (48%). Избыточная масса тела, или предожирение (ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м²), зафиксировано у 12 человек (28%). Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) выявлено у 10 пациентов (26%). При этом ожирение 1-й степени (ИМТ 30 – 34,9 кг/м²) было выявлено у 7 пациентов (17%), 2 степени (ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м²) – у 3 пациентов (7%). Результаты представлены на **рис. 1**;

Среди пациентов 2-й группы коморбидностью САР и АГ с нормальной массой тела было 28 человек (41%). Предожирение (ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м²) зафиксировано у 24 человека (35%). Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) выявлено у 21 пациента (24%). При этом ожирение 1-й степени (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м²) было выявлено у 12 пациентов (18%), и 2-й степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) – 9 пациентов (6%). Результаты представлены на **рис. 1**.

Необходимо отметить, что во 2-й группе больных доля пациентов с нормальной массой тела была значимо ниже, чем в 1-й группе. Во 2-й группе была значимо выше доля пациентов с избыточной массой тела. По частоте выявления среди ожирения 1-й и 2-й степени достоверных межгрупповых различий не выявлено.

Результаты изучения динамики показателей hs-СРБ, ЛСБ и sCD14 у пациентов с коморбидностью САР и эссенциальной АГ представлены в **табл. 1**.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, общими закономерностями для всех больных САР являлись повышенные концентрации hs-СРБ, ЛСБ и sCD14 на всех этапах исследования по сравнению с контрольной группой. Поллинияция причинно-значимого аллергена приводит к возрастанию изучаемых показателей в обеих клинических группах.

Уровень hs-СРБ в обеих группах пациентов был выше по сравнению с группой контроля на 1-м и 2-м этапе исследования ($p < 0,001$ и $p = 0,005$). Поллинияция причинно-значимого аллергена закономерно приводит к повышению концентрации уровня hs-СРБ как в 1-й группе, так и во 2-й ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что самый высокий уровень hs-СРБ был выявлен в крови у пациентов 2-й группы в период поллинииции причинно-значимых аллергенов – в 2,9 раза выше показателей в 1-й группе, что является статистически значимым различием ($p = 0,005$).

При межгрупповом анализе полученных результатов установлено, что во 2-й клинической группе пациентов с САР и АГ зарегистрированы значимо большие концентрации ЛСБ в периферической крови, чем у пациентов 1 группы ($p < 0,001$ на всех этапах обследования).

В периоде обострения САР, как следует из данных табл. 1, увеличивается концентрация sCD14 в обеих клинических группах (соответственно $p = 0,003$ и

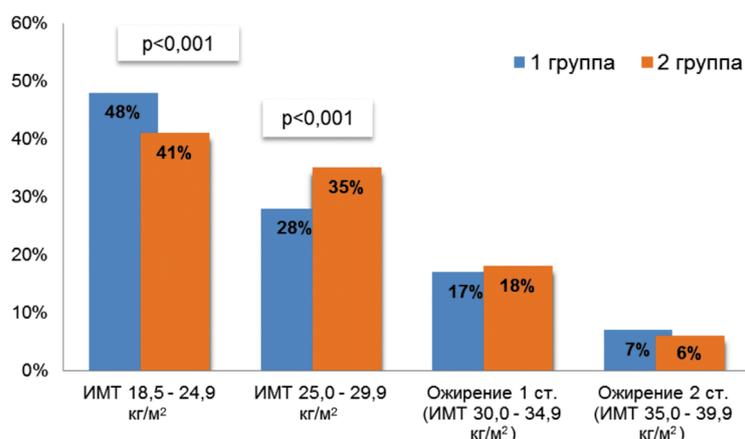


Рис. 1. Частота встречаемости разных величин ИМТ у пациентов с САР (1-я группа) и коморбидной патологией САР и АГ (2-я группа).

Таблица 1

Уровень hs-СРБ, ЛСБ и sCD14 у пациентов разных групп.

Показатель	Контрольная группа n = 20	Этап	I группа (САР) n = 42	II группа (САР и АГ) n = 73
hs-СРБ, мг/л	0,5 [0,3; 0,9]	1	0,9 [0,5; 1,3] #	2,4 [1,5; 2,5] # ▲
		2	1,9 [1,5; 4,0] # *	5,5 [2,9; 6,0] # ▲ *
ЛСБ, мкг/мл	14,4 [6,2; 15,4]	1	18,4 [14,9; 21,3] #	22,9 [17,5; 29,1] # ▲
		2	19,6 [17,7; 21,3] # *	24,8 [19,7; 33,7] # ▲ *
sCD14, нг/мл	893,4 [649,9; 1169,9]	1	888,7 [721,5; 1091,2] #	1255,4 [1011,9; 1487,4] # ▲
		2	985,1 [832,5; 1197,1] # *	1370,0 [1186,4; 1537,7] # ▲ *

Примечания: # – значимость отличий ($p < 0,05$) от контрольной группы (согласно U -критерия Манна-Уитни); ▲ – значимость отличий ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группой (согласно U -критерия Манна-Уитни); * – значимость различий ($p < 0,05$) в одной группе между 1-м и 2-м этапом исследования (согласно T -критерия Вилкоксона).

Таблица 2

Уровень hs-СРБ, ЛСБ и sCD14 у пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от ИМТ

ИМТ, кг/м²	hs-СРБ, мг/л	ЛСБ, мкг/мл	sCD 14, нг/мл
Контрольная группа			
24,6 [21,8; 25,8]	0,5 [0,3; 0,9]	14,4 [6,2; 15,4]	893,4 [649,9; 1169,9]
I группа (САР), 1-й этап (ремиссия)			
18,5 – 24,9	1	0,8 [0,3; 0,9] #	16,9 [13,6; 19,6] #
25,0 – 29,9	2	0,9 [0,6; 1,1] #	18,1 [15,5; 23,6] #
> 30	3	1,6 [1,3; 2,0] # ^{1,2}	21,3 [16,9; 24,8] # ¹
I группа (САР), 2-й этап (поллинаяция)			
18,5 – 24,9	1	1,5 [1,1; 1,9] # *	18,1 [14,9; 21,3] #
25,0 – 29,9	2	2,4 [1,7; 5,2] # * ¹	19,7 [19,6; 21,0] #
> 30	3	4,0 [2,5; 5,5] # * ¹	22,9 [19,1; 24,8] # ¹
II группа (САР и АГ), 1-й этап (ремиссия)			
18,5 – 24,9	1	1,5 [0,9; 2,5] # ▲	21,0 [15,1; 25,2] # ▲
25,0 – 29,9	2	2,4 [1,5; 2,5] # ▲ ¹	22,8 [15,7; 27,7] #
> 30	3	2,5 [2,4; 3,5] # ▲ ^{1,2}	27,7 [19,7; 31,9] # ▲ ¹
II группа (САР и АГ), 2-й этап (поллинаяция)			
18,5 – 24,9	1	2,6 [1,5; 3,0] # ▲ *	22,1 [19,1; 25,9] # ▲
25,0 – 29,9	2	5,2 [3,5; 6,0] # ▲ * ¹	28,4 [21,8; 35,0] # ▲ ¹
> 30	3	6,5 [5,0; 6,9] # ▲ * ^{1,2}	30,7 [21,3; 41,1] # ▲ ¹

Примечания: # – значимость отличий ($p < 0,05$) от контрольной; ▲ – значимость отличий ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группой; * – значимость различий ($p < 0,05$) в одной группе между 1-м и 2-м этапом исследования; цифрами обозначены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от соответствующего уровня ИМТ.

$p < 0,001$). При этом и на 1-м этапе исследования и на 2-м этапе во 2 группе данный показатель был выше чем в 1-й группе в 1,39 и 1,41 раз соответственно ($p < 0,001$).

В табл. 2 представлены данные о концентрации в периферической крови hs-СРБ, ЛСБ и sCD14 у пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от ИМТ в периодах полликации причинно-значимого аллергена и ремиссии.

Как следует из данных приведенных в табл. 2, обострение САР при полликации причинно-значимого аллергена сопровождается наибольшей концентрацией hs-СРБ в диапазоне низкоинтенсивного системного воспаления у больных САР в мультиморбидной модели с АГ и избыточной массой тела. Необходимо отметить, что уровень hs-СРБ у пациентов 2-й группы во всех подгруппах и на всех этапах исследования был выше соответствующих показателей 1-й группы. Кроме этого, именно у пациентов 2-й группы выявлены значимые различия между концентрацией в периферической крови данного показателя системного воспаления между всеми тремя подгруппами по ИМТ. В то время как у пациентов 1-й группы в периоде полликации причинного значимого аллергена не выявлено значимых различий между уровнем hs-СРБ у пациентов с повышенной массой тела и ожирением ($p = 0,336$), а в периоде ремиссии – между подгруппами с нормальной и повышенной массой тела ($p = 0,055$).

У пациентов 2-й группы в мультиморбидной модели в периоде полликации причинно-значимых аллергенов наибольшие концентрации ЛСБ выявлены у пациентов с предожирением и ожирением, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела ($p < 0,001$ в обоих случаях). В период ремиссии САР у пациентов 2-й группы выявлены значимые различия между уровнем ЛСБ у пациентов с нормальной массой тела и ожирением ($p = 0,003$). Хотелось бы подчеркнуть, что для всех подгрупп по ИМТ и на всех этапах исследования, величина данного показателя была значимо выше у пациентов 2-й группы, по сравнению с 1-й группой. Вместе с тем, необходимо отметить, что концентрация ЛСБ в 1-й группе пациентов с ожирением была выше, чем у пациентов с нормальной массой тела как в периоде обострения САР ($p = 0,013$), так и при ремиссии ($p = 0,007$).

Как следует из данных представленных в табл. 2, наибольшая концентрация растворимых sCD14 ре-

цепторов в период полликации причинно-значимых аллергенов зарегистрирована у пациентов с мультиморбидностью САР, АГ и ожирением во 2-й группе – в 1,9 раза, а в периоде ремиссии САР – у пациентов как с предожирением, так и с ожирением – в 1,5 и 1,7 раза выше контрольных значений соответственно. Во всех подгруппах по ИМТ у пациентов только с САР величина данного показателя была ниже, чем в соответствующих подгруппах пациентов с мультиморбидной патологией. Необходимо отметить, что статистически значимой зависимости уровня sCD14 от ИМТ в 1-й группе пациентов не выявлено.

При проведении корреляционного анализа (табл. 3) установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями hsСРБ и ЛСБ у пациентов 2-й группы в период полликации причинно-значимых аллергенов ($r = 0,459$, $p = 0,040$). Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на существующую связь между системным воспалением и ожирением.

Обсуждение

Из представленных данных можно сделать заключение, что уровень СРБ повышен до диапазона низкоинтенсивного воспаления в 1-й и 2-й группах как у пациентов с избыточной массой тела, так и с ожирением.

Современные исследования рассматривают жировую ткань как важную и очень активную часть иммунной системы, являющуюся источником гормона лептина и провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а и др.), которые участвуют в патофизиологических механизмах хронического воспаления, в том числе при бронхиальной астме [12].

У пациентов с ожирением во 2-й группе в мультиморбидной модели САР и АГ был зафиксирован наивысший уровень СРБ, ЛСБ и sCD14 – в сравнении с пациентами с нормальной и избыточной массой тела. Необходимо отметить, что в данной клинической группе больных также выявлены значимые различия изученных показателей между группами пациентов с нормальной и избыточной массой тела. Логично предположить, что обострение персистирующего воспаления при САР сопровождается усилением проницаемости слизистых для ЛПС, потенцируя метаболическую эндотоксемию у пациентов с повышенной массой тела и ожирением, что закономерно приводит к выработке ЛСБ и образо-

Таблица 3

Корреляционные связи уровней hsСРБ и ЛСБ у пациентов 2-й группы с коморбидной патологией САР и эссенциальной АГ с ИМТ (коэффициент корреляции Спирмена (r)).

Этап	ИМТ 18,5-24,9 кг/м ² (норма) $n = 28$	ИМТ 25,0-29,9 кг/м ² (избыточная масса тела, предожирение) $n = 24$	ИМТ ≥ 30 кг/м ² (ожирение) $n = 21$
1	$r = 0,093$, $p > 0,05$	$r = 0,308$, $p > 0,05$	$r = -0,028$, $p > 0,05$
2	$r = 0,127$, $p > 0,05$	$r = -0,075$, $p > 0,05$	$r = 0,459$, $p = 0,040$

вание комплекса ЛПС/ЛПБ. Взаимодействие данного комплекса с мембранным mCD14/TLR4 на моноцитарно-макрофагальных клетках в конечном итоге приводит к активации внутриклеточного фактора NF- κ B, продукции провоспалительных цитокинов, интегральным отражением которой является повышение концентрации СРБ в периферической крови. В настоящее время убедительно показано, что индуцируемый цитокинами острофазный ответ связан с дислипидемией, инсулинорезистентностью, атеросклерозом, онкологическими заболеваниями [13]. С другой стороны, избыточное образование комплексов ЛПС/ЛПБ у пациентов с метаболической эндотоксией и повышением проницаемости слизистых оболочек для ЛПС при обострении САР приводит к активному взаимодействию данного комплекса с sCD14, что, в свою очередь, приводит к избыточной стимуляции эндотелиальных клеток, потенцируя состояние эндотелиальной дисфункции, которая является критически важной в патогенезе АГ. Кроме этого, комплекс ЛПС/ЛПБ + sCD14 способен приводить к нарушению эпителиального барьера кишечника и усиливать метаболическую эндотоксемию, замыкая «порочный круг» [14].

Транслокация ЛПС из кишечника в региональные лимфатические узлы и кровь происходит при нарушении барьерной функции кишечника, например, при употреблении продуктов, обогащенных жирами животного происхождения. Это приводит к усилению «метаболической эндотоксемии» и системному воспалению [15].

Существуют доказательства того, что пролиферация гладкомышечных клеток стенки сосудов (VSMCs) является ключевым шагом в прогрессировании атеросклероза, гиперплазии интимы артерий и АГ. При этом, повышение экспрессии CD14 может влиять не только на запуск воспалительной реакции, но и на активацию подобных изменений в гладкомышечных клетках стенки артерий [16, 17]. Поэтому высокий уровень экспрессии sCD14 у пациентов с мультиморбидностью САР, АГ и ожирения может приводить к пролиферации гладкомышечных клеток сосудов.

Также имеются сведения о прямом повреждающем действии липида А ЛПС на тромбоциты с активацией тромбообразования [18]. Strohmeier и соавт. [19] предположили, что ЛПС может усиливать воспаление и реактивность дыхательных путей, связанных с астмой аллергического генеза, путем сенсibilизации альвеолярных макрофагов к ингаляционному ЛПС. Таким образом, ЛПС-зависимые клеточные ответы у пациентов с мультиморбидностью САР, АГ и ожирения могут синергически ухудшать течение заболеваний, в патогенезе которых системное воспаление играет важную роль [19].

Полученные данные свидетельствуют о наличии патогенетической взаимосвязи САР, АГ и ожирения на уровне дисбаланса провоспалительного ответа ЛПС-связывающих систем.

Выводы:

При мультиморбидности САР, АГ и ожирения выявлено повышение в периферической крови уровня СРБ, ЛСБ и sCD14 рецепторов, как в периоде обострения САР, так и в периоде ремиссии, что свидетельствует о наличии системного хронического воспаления и возможном участии провоспалительных ЛПС-связывающих механизмов в персистенции данного воспаления.

Поллинаяция причинно-значимого аллергена у пациентов с мультиморбидным течением САР, АГ и ожирения сопровождается значительным повышением СРБ до диапазона низкоинтенсивного воспаления, уровень ЛСБ и sCD14 также статистически значимо повышен по сравнению с группой пациентов только с САР.

Повышение СРБ, ЛСБ и sCD14 во всех клинических группах больных в периоде поллинойции причинно-значимого аллергена, вероятно, является отражением повышения проницаемости слизистых оболочек для ЛПС, а при сопутствующем ожирении – степени метаболической эндотоксемии.

Установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрацией hs-СРБ и ЛСБ у пациентов 2-й группы с ожирением в период поллинойции причинно-значимых аллергенов, что свидетельствует о наличии функциональной взаимосвязи обострения локального аллергического воспаления, системного воспаления и провоспалительного ответа ЛПС-связывающих систем при метаболической эндотоксинеми.

При обострении САР, вызванном сезонной поллинойцией, создаются условия для потенцирования патогенетических механизмов, лежащих в основе АГ, что необходимо учитывать при ведении пациентов с мультиморбидной патологией.

Список литературы

1. Bergmann K., Sypniewska G. Is there an association of allergy and cardiovascular disease? *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2011; 21(3): 210-218. DOI: 10.11613/BM.2011.030
2. Corbo G.M., Forastiere F., Agabiti N., Baldaccini S., Farchib S., Pistellia R., Simonini M., Valente S., Viegi G. Rhinitis and snoring as risk factors for hypertension in post-menopausal women. *Respir. Med.* 2006; 100(8): 1368-1373. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.11.019
3. Трушенко Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение. *Астма и аллергия*. 2014; 1: 3-9.
4. Beutler B.A. TLRs and innate immunity. *Blood*. 2009; 113(7): 1399-1407. DOI: 10.1182/blood-2008-07-019307
5. Kumari A., Dash D., Singh R. Lipopolysaccharide (LPS) exposure differently affects allergic asthma exacerbations and its amelioration by intranasal curcumin in mice. *Cytokine*. 2015; 76(2): 334-342. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.07.022
6. Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver W. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016; 124: 11-20. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.020
7. Конев Ю.В. Роль эндотоксина (ЛПС) в патогенезе метаболического синдрома и атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 11: 11-22.
8. Lu Y.C., Yen W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008; 42: 145-151. DOI: 10.1016/j.cyt.2008.01.006
9. Zweigner J., Schumann R.R., Weber J.R. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Mi-*

- crobes Infect.* 2006; 8 (3): 946-952. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.10.006
10. Gonzalez-Quintela A., Alonso M., Campos J., Vizcaino L., Loidi L., Gude F. Determinants of serum concentrations of Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) in the adult population: the role obesity. *PLoS One.* 2013; 8(1):5 4600. DOI: 10.1371 / journal.pone.0054600
 11. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 19(1): 7-94.
 12. Beutler D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(7): 661-666. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC
 13. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клинико-лабораторный консилуум.* 2008; 2(21): 37-48.
 14. Liao W. Endotoxin: possible roles in initiation and development of atherosclerosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1996; 128(5): 452-460. DOI: 10.1016/s0022-2143(96)90042-6
 15. Каштанова Д.А., Егшатын Л.В., Ткачева О.Н. Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015; 17(4): 310-317.
 16. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases. *Cell Prolif.* 2017; 50(2): e12332. DOI: 10.1111/cpr.12332
 17. Белоглазов В.А., Попенко Ю.О., Гордиенко А.И., Туманова Е.Л. Эндотоксин и астма: друзья или враги? *Патогенез.* 2020; 18(1): 17-28. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.17-28
 18. Шварц Я.Ш. Роль эндотоксемии в атерогенезе. *Атеросклероз.* 2005; 1(1): 18-31.
 19. Strohmaier G.R., Walsh J.H., Klings E.S., Farber H.W., Cruikshank W.W., Center D.M., Fenton M.J. Lipopolysaccharide Binding Protein Potentiates Airway Reactivity in a Murine Model of Allergic Asthma. *J. Immunol.* 2001; 166(3): 2063–2070. DOI: 10.4049/jimmunol.166.3.2063

References

1. Bergmann K., Sypniewska G. Is there an association of allergy and cardiovascular disease? *Biochem. Med. (Zagreb).* 2011; 21(3): 210-218. DOI: 10.11613/BM.2011.030
2. Corbo G.M., Forastiere F., Agabiti N., Baldaccic S., Farchib S., Pistellia R., Simonic M., Valente S., Viegi G. Rhinitis and snoring as risk factors for hypertension in post-menopausal women. *Respir. Med.* 2006; 100(8): 1368-1373. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.11.019
3. Trushchenko N.V. [Allergic rhinitis: a modern view of pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Astma i allergiya [Asthma and Allergies].* 2014; 1: 3-9. (In Russian)
4. Beutler B.A. TLRs and innate immunity. *Blood.* 2009; 113(7): 1399-1407. DOI: 10.1182/blood-2008-07-019307
5. Kumari A., Dash D., Singh R. Lipopolysaccharide (LPS) exposure differently affects allergic asthma exacerbations and its amelioration by intranasal curcumin in mice. *Cytokine.* 2015; 76(2): 334-342. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.07.022
6. Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver W. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? *Biochimie.* 2016; 124: 11-20. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.020
7. Konev Yu. V. [The Role of endotoxin (LPS) in the pathogenesis of metabolic syndrome and atherosclerosis]. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология [Experimental and clinical gastroenterology].* 2012; 11:11-22. (In Russian)
8. Lu Y.C., Yen W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42: 145-151. DOI: 10.1016/j.cyt.2008.01.006
9. Zweigner J., Schumann R.R., Weber J.R. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Micr. Infect.* 2006; 8 (3): 946-952. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.10.006
10. Gonzalez-Quintela A., Alonso M., Campos J., Vizcaino L., Loidi L., Gude F. Determinants of serum concentrations of Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) in the adult population: the role obesity. *PLoS One.* 2013; 8(1):5 4600. DOI: 10.1371 / journal.pone.0054600
11. Рекомендации для лечения артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2014; 19(1): 7-94. (In Russian)
12. Beutler D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(7): 661-666. DOI: 10.1164/rccm.200611-1717OC
13. Velkov V.V. [C-reactive protein in laboratory diagnostics of acute inflammation and risk assessment of vascular pathologies]. *Kliniko-laboratornyi konsilium [Clinical and laboratory consultation].* 2008; 2(21): 37-48. (In Russian)
14. Liao W. Endotoxin: possible roles in initiation and development of atherosclerosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1996; 128(5): 452-460. DOI: 10.1016/s0022-2143(96)90042-6
15. Kashanova D.A., Yegshatyan L.V., Tkacheva O.N. [Participation of human intestinal microbiota in the processes of chronic systemic inflammation]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy].* 2015; 17(4): 310-317. (In Russian)
16. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases. *Cell Prolif.* 2017; 50(2): e12332. DOI: 10.1111/cpr.12332
17. Beloglazov V.A., Popenko Yu.O., Gordienko A.I., Tumanova E.L. [Endotoxin and asthma: friends or foes?]. *Patogenez [Pathogenesis].* 2020; 18(1): 17-28. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.17-28 (In Russian)
18. Schwartz Ya.Sh. [The Role of endotoxemia in atherogenesis]. *Ateroskleroz. [Atherosclerosis].* 2005; 1(1): 18-31. (In Russian)
19. Strohmaier G.R., Walsh J.H., Klings E.S., Farber H.W., Cruikshank W.W., Center D.M., Fenton M.J. Lipopolysaccharide Binding Protein Potentiates Airway Reactivity in a Murine Model of Allergic Asthma. *J. Immunol.* 2001; 166(3): 2063–2070. DOI: 10.4049/jimmunol.166.3.2063

Сведения об авторах:

Усаченко Юлия Владимировна — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Белоглазов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Гордиенко Андрей Иванович — доктор биологических наук, руководитель отдела молекулярной биологии и генетики Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0002-1475-6138>