

УДК 616.233-002;577.352.38

А.В. ЕФРЕМОВ, Р.Е. ТУЛЕУТАЕВА, И.Д. САФРОНОВ

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Новосибирск

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ



Ефремов А.В.

В исследованиях последних лет показано, что в патогенезе большого числа заболеваний органов дыхания важная роль принадлежит окислительному стрессу – состоянию, развивающемуся в организме в результате дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантной системами.

***Цель исследования.** Изучение особенностей прооксидантно-антиоксидантного баланса при ХОБЛ на местном и системном уровнях организма.*

***Материал и методы.** Обследовано 217 больных ХОБЛ в стадии обострения. Среди них было 159 мужчин (73,3%) и 58 женщин (36,7%) в возрасте от 40 до 74 лет (ср. возраст 56,7±2,31 года). Стаж заболевания составлял от 3 до 32 лет. Определяли уровни продуктов ПОЛ в сыворотке крови, бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) и концентрации жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантов.*

***Результаты и обсуждение.** Содержание МДА в сыворотке крови и БАЛЖ больных ХОБЛ достоверно превышает результаты контроля. В высоких концентрациях в БАЛЖ, GSH обеспечивает защиту легкого от окислительного стресса, вызванного различными эндогенными и экзогенными факторами.*

***Выводы.** Полученные данные наглядно демонстрируют тот факт, что одним из важных механизмов патогенеза ХОБЛ является окислительный стресс, характеризующийся резким увеличением в крови продуктов ПОЛ и истощением потенциала антиоксидантной защиты. Но в то же время наблюдаемый рост уровня витамина E, GSH и SH-групп в БАЛЖ и снижение их концентрации в крови может свидетельствовать о перераспределении эндогенных (тканевых) запасов антиоксидантов в организме.*

***Ключевые слова:** ХОБЛ, ПОЛ, антиоксиданты, кровь, бронхо-альвеолярный лаваж.*

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) в XXI веке относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человечества. В России они встречаются у 7-8% населения. В структуре заболеваемости ХОБЛ входят в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и причинам смерти [7].

В исследованиях последних лет показано, что в патогенезе большого числа заболеваний органов дыхания важная роль принадлежит окислительному стрессу – состоянию, развивающемуся в организме в результате дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантной системами [3, 8, 10]. Важным механизмом повреждающего действия окислительного стресса является перекисное окисление липидов (ПОЛ) биологических мембран, приводящее к нарушению структурной целостности и функций клетки (ферментативной активности, рецепторной функции, ионного транспорта и т.д.) [1]. Так как респираторная ткань легкого содержит в избытке ненасыщенные липиды, которые являются субстратом окисления, существует повышенная возможность протекания реакций ПОЛ в бронхолегочной системе. При формировании ХОБЛ наблюдаются признаки несостоятельности как системного, так и местного звеньев антиоксидантной системы. Возникающая на этом фоне

гиперактивация ПОЛ способна поддерживать хронический дегенеративно-воспалительный процесс и дальнейшую обструкцию в бронхиальном дереве [6], что сопровождается развитием у больных длительных и вялотекущих обострений заболеваний, ухудшением прогноза лекарственной терапии и качества жизни.

В связи с высокой актуальностью и важностью проблемы патогенеза заболеваний легких целью настоящего исследования явилось изучение особенностей прооксидантно-антиоксидантного баланса при ХОБЛ на местном и системном уровнях организма.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью исследования было обследовано 217 больных ХОБЛ в стадии обострения. Среди них было 159 мужчин (73,3%) и 58 женщин (36,7%) в возрасте от 40 до 74 лет (ср. возраст 56,7±2,31 года). Стаж заболевания составлял от 3 до 32 лет. Среди курящих табак было 178 больных с индексом курения не менее 10 пачек/лет. В качестве контроля были обследованы 72 практически здоровых лица без ХОБЛ и факторов риска, сходного возраста и пола.

Уровни продуктов ПОЛ в сыворотке крови и в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) спектрофотометрическим

Контакты: Ефремов Анатолий Васильевич, чл.-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск. Тел. +7 913 985 43 62, e-mail: eav48@yandex.ru

Contacts: Anatoliy Vasilyevich Yefremov, a corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Dr. Scient. Med, Professor, Head of the Pathologic Physiology and Clinical Pathophysiology Department of Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk. Phone +7 913 985 43 62, e-mail: eav48@yandex.ru

методом [12]. Концентрации жирорастворимых (β -каротин, ретинол и α -токоферол) антиоксидантов исследовались в сыворотке крови и БАЛЖ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [4], а водорастворимых (восстановленный глутатион и SH-группы) – спектрофотометрическим методом [11].

Статистическую обработку результатов осуществляли общепринятыми методами [2] с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6,0. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выполненные исследования показали, что течение ХОБЛ характеризуется значительными изменениями активности ПОЛ в организме (табл. 1). Так, содержание МДА в сыворотке крови больных ХОБЛ достоверно ($p < 0,05$) превышает результаты контроля в 1,3 раза. Аналогичные отношения существуют и между содержанием продуктов ПОЛ в БАЛЖ, где концентрация МДА у больных в 2,12 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе практически здоровых лиц.

Таблица 1 – Содержание МДА в сыворотке крови и БАЛЖ больных ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатели	Группы	
	контроль (n=72)	больные ХОБЛ (n=217)
МДА (кровь), мкмоль/л	2,84±0,048	3,75±0,063*
МДА (БАЛЖ), мкмоль/л	0,08±0,001	0,17±0,004*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

При оценке состояния антиоксидантного баланса крови и легких было обнаружено разнонаправленное изменение в содержании изучаемых параметров. Так, уровень α -токоферола в БАЛЖ у больных ХОБЛ (табл. 2) оказался достоверно выше на 47,1% ($p < 0,05$), по сравнению с величиной витамина Е в контроле.

Подобная закономерность была отмечена и для содержания жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови (табл. 2). Так, содержание α -токоферола в сыворотке крови у больных ХОБЛ оказалась ниже на 44% аналогич-

Таблица 2 – Содержание антиоксидантов в сыворотке крови и БАЛЖ у больных ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатели	Группы	
	контроль (n=72)	больные ХОБЛ (n=217)
Токоферол (кровь), мкмоль/л	20,3±0,72	17,8±0,66*
Токоферол (БАЛЖ), мкмоль/л	0,017±0,002	0,025±0,001*
Каротин (кровь), мкмоль/л	1,47±0,06	1,08±0,09*
Ретинол (кровь), мкмоль/л	2,37±0,12	1,91±0,08*
GSH (кровь), мкмоль/л	2,05±0,03	1,58±0,05*
GSH (БАЛЖ), мкмоль/л	0,51±0,02	2,08±0,09*
SH-гр. (кровь), мкмоль/л	3,37±0,14	2,44±0,09*
SH-гр. (БАЛЖ), мкмоль/л	1,07±0,01	5,02±0,85*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

ных результатов в контроле, а каротина и ретинола на 20% и 26% ($p < 0,05$).

При проведении дополнительного сравнительного анализа, основанного на принципах Международной классификации питания [9] и выделяющего пять статусов витаминной обеспеченности (дефицитный, маргинальный, нормальный, избыточный и токсический) было обнаружено, что процент лиц с дефицитом и скрытой недостаточностью (маргинальный статус) содержания α -токоферола (< 16 мкмоль/л) и ретинола ($< 1,4$ мкмоль/л) среди больных ХОБЛ составил в первом случае 38,1%, а во втором – 27,2%. Во время как у практически здоровых лиц эти величины варьировали от 9 до 16%. Полученные результаты свидетельствуют о снижении обеспеченности организма больных ХОБЛ основными жирорастворимыми витаминами – антиоксидантами.

Зная о ведущей роли легких в синтезе и метаболизме антиоксидантов в организме [5], наряду с изучением жирорастворимых антиоксидантов, была проведена оценка состояния других звеньев антиоксидантной системы у больных ХОБЛ (табл. 2). Так, анализ содержания сульфгидрильных антиоксидантов, локализованных преимущественно в цитозольном пространстве клетки, показал, что параллельно с высокой степенью активности реакций ПОЛ у больных отмечается снижение восстановленного глутатиона (GSH) и SH-групп в крови. Снижение GSH в крови у больных по сравнению с контролем составило 23,1%, а общего содержания SH-групп – 27,6% соответственно ($p < 0,05$).

Однако при оценке антиоксидантного потенциала глутатионовой редокс-системы в легких было установлено, что у больных ХОБЛ в БАЛЖ содержание GSH и SH-групп оказалось достоверно выше ($p < 0,05$) соответственно в 4,07 и 4,69 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Можно предположить, что такое состояние является ответной реакцией легких на патологию, когда помимо антиоксидантных свойств, глутатионовая редокс-система имеет многократные функции, связанные с детоксикацией ксенобиотиков, синтезом белков, нуклеиновых кислот и лейкотриенов [10]. В высоких концентрациях в БАЛЖ, GSH обеспечивает защиту легкого от окислительного стресса, вызванного различными эндогенными и экзогенными факторами.

Выводы

Таким образом, полученные данные наглядно демонстрируют тот факт, что одним из важных механизмов патогенеза ХОБЛ является окислительный стресс, характеризующийся резким увеличением в крови продуктов ПОЛ и истощением потенциала антиоксидантной защиты. Но в то же время наблюдаемый рост уровня витамина Е, GSH и SH-групп в БАЛЖ и снижение их концентрации в крови могут свидетельствовать о перераспределении эндогенных (тканевых) запасов антиоксидантов в организме. Причем возможно, что при воспалении на фоне формирования окислительного стресса увеличенная утилизация антиоксидантов в свободнорадикальных реакциях создает условия для их перераспределения между активно функционирующими системами организма. Однако активация свободнорадикальных реакций на фоне депрессии

антиоксидантно-метаболической функции легких в условиях хронического воспаления способствует повышенной изнашиваемости клеточно-тканевых структур с последующим нарушением их функции как на уровне бронхолегочного аппарата, так и организма в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Владимирюв Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – №7. – С. 43–51
- 2 Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
- 3 Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: Наука, 2001. – 343 с.
- 4 Микичур Н.И. Сафронов И.Д. Микрометод определения различных форм токоферола для оценки компенсаторных и патологических состояний организма // Проблемы оценки и прогнозирования функциональных состояний организма в прикладной физиологии. – Фрунзе, 1988. – С. 238-240
- 5 Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. – Л.: Медицина, 1987. – 168 с.
- 6 Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. – СПб., 1995. – 333 с.
- 7 Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М, 1998
- 8 MacNee W. Oxidants/Antioxidants and COPD // CHEST. – 2000. –Vol. 117. – P. 303–317
- 9 Olson J.A Needs and sources of carotenoids and vitamin A. // Nutr Rev. – 1994. – Vol. 52, N2. – P. 67-73
- 10 Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms // Cell Biochem Biophys. – 2005. – Vol. 43, N1. – P. 167-188
- 11 Wayner D.D.M. Radical-trapping antioxidants in vitro and vivo // Bioelectrochem. and Bioenerg. – 1987. – Vol. 18, N1-3. – P. 219-229
- 12 Yagi Y., Matsuda M., Yagi K. Formation of lipoperoxide in isolated sciatic nerve by chionoferm-ferric chelate // Experimentia. – 1976. – Vol. 32, N7. – P. 905-91

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

А.В. ЕФРЕМОВ, Р.Е. ТӨЛЕУТАЕВА, И.Д. САФРОНОВ

Ресей денсаулық сақтау министрлігінің Новосібір мемлекеттік медицина университеті, Новосібір қ.

ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІК АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДА ПРООКСИДАНТ АНТИОКСИДАНТТЫ ҮЙЛЕСІМДІКТІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ СИПАТТАМАЛАРЫ

Соңғы жылдардың зерттеулерінде тыныс алу ағзалары ауруларының патогенезінде организмдегі прооксидантты және антиоксидантты жүйе арасындағы үйлесімсіздіктің нәтижесінде дамитын тотықтық күйзелістің ролі орасан зор деп көрсетілген.

Зерттеудің мақсаты. ӨСОА кезінде организмнің жергілікті және жүйелі деңгейде прооксидант-антиоксидантты үйлесімдіктің ерекшеліктерін зерттеу болды.

Материал және әдістері. ӨСОА өршу кезеңіндегі 217 науқас зерттелген. Оның ішінде жасы 40 -тан 74 жасқа дейін (орта жас 56,7±2,31 жас) 159 ерлер (73,3%) және 58 әйел (36,7%). Ауру ұзақтығы 3-тен 32 жасқа дейін. Қанның сарысуында және бронхальвеолярлық лаваждық сұйықтықта (БАЛС) липидтердің асқын тотығы (ЛАТ) өнімдерінің және майда еритін және суда еритін антиоксиданттардың деңгейін анықтадық.

Нәтижелері және талқылауы. ӨСОА мен науқастарда МДА деңгейі қанның сарысуында және БАЛС-та бақылаудың деңгейінен парықтық түрде жоғары. БАЛС-тағы жоғары концентрация кезінде GSH өкпені әртүрлі эндогендік және экзогендік факторлармен шақырылған тотықтық күйзелістен қорғайды.

Қорытынды. Деректер анық ӨСОА патогенезінің маңызды тетіктерінің бірі, қан ЛАТ өнімдерінің күрт ұлғаюы және антиоксидантты қорғаныс әлеуетті сарқылуымен сипатталатын, тотықтық күйзеліс фактісін көрсетеді. Сонымен қатар, бронхальвеолярлық лаваж сұйықтығында Е дәрумені, GSH пен SH-топтың деңгейінің жоғарылауы мен олардың қан құрамындағы деңгейінің төмендеуі организмде антиоксиданттардың эндогендік (ұлпалық) ресурстардың қайта бөлінуі жайлы көрсетуі мүмкін.

Негізгі сөздер: ӨСОА, липопероксидация, антиоксиданттар, қан, бронх-альвеолярлық лаваж.

S U M M A R Y

A.V. EFREMOV, R.E. TULEUTAYEVA, I.D. SAFRONOV

Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health, Novosibirsk c.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

In the structure of morbidity of COPD among the largest number of days of disability, causes of disability and death causes. As recent studies have shown that in the pathogenesis of a large number of respiratory diseases, play an important role oxidative stress – able to develop in the body of an imbalance between prooxidant and antioxidant systems.

The purpose of this study was to investigate the features of prooxidant-antioxidant balance in COPD at the local and systemic levels of the body.

Material and methods. The study involved 217 patients with COPD in the acute stage. Among them were 159 women (73.3%) and 58 women (36.7%) aged 40 to 74 years (Wed age 56,7±2,31 years). Experience of the disease ranged from 3 to 32 years. The levels of lipid peroxidation products in the blood serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and the concentration of fat-soluble and water-soluble antioxidants.

Results and discussion. The content of MDA in serum and BALF of COPD patients was significantly higher than the control results. In high concentrations in BALF, GSH protects the lung from oxidative stress caused by a variety of endogenous and exogenous factors.

Conclusion. The data obtained clearly demonstrate the fact that one of the important mechanisms of the pathogenesis of COPD is oxidative stress, characterized by a sharp increase in blood lipid peroxidation products and the potential depletion of antioxidant protection. But at the same time, the observed increase in the level of vitamin E, GSH and SH-groups in BALF and reducing their concentration in the blood may indicate a redistribution of endogenous (tissue) reserves of antioxidants in the body.

Key words: COPD, LPO, antioxidants, blood, bronchoalveolar lavage.

Для ссылки: Ефремов А.В., Тулеутаева Р.Е., Сафронов И.Д. Сравнительная характеристика прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных хронической обструктивной болезнью легких // Журн. Медицина (Medicine Almaty). – 2015. – №6 (156). – С. 44-46

Статья поступила в редакцию 22.05.2015 г.