

УДК 616.233-002;577.352.38

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

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Новосибирск

## СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Ефремов А.В.

*В патогенезе ХОБЛ важную роль играет воспалительный процесс трахеобронхиального дерева, легочной паренхимы и сосудов. Считается, что реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) участвуют в повреждении биологических мембран, приводящих к нарушению структурной целостности и функций клеток респираторного тракта.*

*Целью настоящего исследования явилось изучение баланса активности ПОЛ и уровня антиоксидантов в крови при ХОБЛ на разных стадиях развития патологического процесса.*

***Материал и методы.** Обследовано 217 пациентов с ХОБЛ, из них 159 мужчин и 58 женщин в возрасте от 40 до 74 лет (56,7±2,31 года). Длительность ХОБЛ составляла от 3 до 32 лет. Определялись уровни продуктов ПОЛ в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости и антиоксиданты глутатионовой редокс-системы (GSH и SH-группы) спектрофотометрическим методом.*

***Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ содержания МДА в крови и БАЛЖ у больных ХОБЛ показал динамику роста от начальных стадий (I) к конечным стадиям (III-IV) заболевания. При исследовании содержания антиоксидантов глутатионовой редокс-системы в крови и БАЛЖ на разных стадиях ХОБЛ было обнаружено, что их уровень на поздних стадиях заболевания значимо ниже, чем на начальных стадиях.*

***Вывод.** Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается нарастание интенсивности ПОЛ на фоне прогрессирующей недостаточности антиоксидантов глутатионовой редокс-системы в направлении от начальной стадии ХОБЛ к более позднему периоду заболевания.*

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

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание, являющееся одной из причин нетрудоспособности и инвалидности трудоспособного населения экономически развитых стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения в течение ближайших десятилетий предполагается значительное увеличение частоты ХОБЛ и летальности от этого заболевания [4]. Для предотвращения подобного хода развития событий необходимо осуществление углубленного исследования молекулярно-клеточных механизмов патогенеза заболевания, что послужит основой для разработки новых программ профилактики, диагностики и лечения ХОБЛ.

Известно, что в патогенезе ХОБЛ важную роль играет воспалительный процесс трахеобронхиального дерева, легочной паренхимы и сосудов, при котором выявляются повышенные количества макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов. Клетки эффекторы воспаления секретируют большое количество медиаторов (лейкотриены, интерлейкины, лизосомальные ферменты, активные формы кислорода и азота), способные повреждать структуру легких и поддерживать воспаление. Ключевую роль в возникновении указанных нарушений может играть окислительный стресс [2]. Считается, что реакции перекисного окисления

липидов (ПОЛ) участвуют в повреждении биологических мембран, приводящих к нарушению структурной целостности и функций (ферментативной активности, рецепторной функции, ионного транспорта и т.д.) клеток респираторного тракта [1]. С определенной степенью уверенности можно утверждать о важной значимости антиоксидантных систем, связанных с синтезом восстановленного глутатиона (GSH) в тканях легких, где ему принадлежит ведущая роль в защите тканевых структур от окислительного стресса, связанного либо с развитием воспаления, либо с влиянием табачного дыма [5]. Установлено, что содержание GSH в слизи респираторного тракта почти в 70 раз выше, чем в крови [2]. Поэтому дефицит этих антиоксидантов в организме может являться неблагоприятным фактором развития и течения ХОБЛ.

В связи с высокой актуальностью и важностью проблемы патогенеза заболеваний легких целью настоящего исследования явилось изучение баланса активности ПОЛ и уровня антиоксидантов в крови при ХОБЛ на разных стадиях развития патологического процесса.

### **Материал и методы**

В соответствии с поставленной целью исследования было обследовано 217 пациентов с ХОБЛ, среди которых было 159 мужчин и 58 женщин в возрасте от 40 до 74 лет

**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

(56,7±2,31 года). Длительность ХОБЛ составляло от 3 до 32 лет. Наличие и степень тяжести ХОБЛ устанавливались в соответствии с критериями GOLD [4] и второго издания Федеральной программы по ХОБЛ [3]. Стадия I (легкое течение) отмечалась у 32 пациентов, стадия II (среднетяжелое течение) – у 139 пациентов и стадия III-IV (тяжелое и крайне тяжелое течение) – у 46 пациентов.

Уровни продуктов ПОЛ в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) спектрофотометрическим методом [8]. Концентрации антиоксидантов глутатионовой редокс-системы (GSH и SH-группы) исследовались в сыворотке крови и БАЛЖ спектрофотометрическим методом [7].

Результаты исследований статистически обрабатывали, вычисляя среднюю арифметическую величину (M), ошибку репрезентативности средней величины (m) и уровень значимости различий средних величин (p) на основании t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони для уровня достоверности 95% (p<0,05).

**Результаты и обсуждение**

При проведении сравнительного анализа содержания МДА в зависимости от стадии заболевания было обнаружено (табл. 1), что у больных ХОБЛ его уровень в крови и БАЛЖ характеризуется динамикой роста от начальных стадий (I) к конечным стадиям (III-IV) заболевания. Так, при переходе ХОБЛ от I ко II стадии установлено достоверное увеличение содержания МДА в сыворотке крови и БАЛЖ соответственно в 1,2 и 1,5 раза (p<0,05). Сравнение пациентов с I и III-IV стадиями ХОБЛ также показало рост в 1,3 и 1,9 раза содержания продуктов ПОЛ в крови и БАЛЖ (p<0,05).

**Таблица 1 – Содержание МДА в сыворотке крови и БАЛЖ у пациентов ХОБЛ с различной стадией заболевания (M±m)**

Показатели	Больные ХОБЛ		
	I стадия (n=32)	II стадия (n=139)	III-IV стадия (n=46)
МДА (кровь), мкмоль/л	3,19±0,048	3,87±0,055*	4,19±0,077*
МДА (БАЛЖ), мкмоль/л	0,11±0,003	0,16±0,004*	0,21±0,005*

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с I стадией заболевания

При исследовании особенностей содержания антиоксидантов глутатионовой редокс-системы в крови и БАЛЖ на разных стадиях ХОБЛ (табл. 2) было обнаружено, что их уровень на поздних стадиях заболевания значимо ниже, чем на начальных стадиях.

Так, если при переходе от I ко II стадии содержание GSH в крови уменьшается на 17,3%, то при переходе к III-IV стадии снижается в 1,3 раза (p<0,5). Значимые различия отмечаются и в содержании SH-групп в крови у пациентов с I и III-IV стадией ХОБЛ (p<0,05). Аналогичная закономерность изменения уровня антиоксидантов у пациентов с ХОБЛ отмечалась и в легких. Так, концентрация GSH в БАЛЖ у пациентов с III-IV стадией достоверно

**Таблица 2 – Содержание антиоксидантов в сыворотке крови и БАЛЖ у пациентов ХОБЛ с различной стадией заболевания (M±m)**

Показатели	Больные ХОБЛ		
	I стадия (n=32)	II стадия (n=139)	III-IV стадия (n=46)
GSH (кровь), мкмоль/л	1,86±0,07	1,55±0,06	1,39±0,09*
GSH (БАЛЖ), мкмоль/л	2,71±0,05	2,45±0,08	1,05±0,06*
SH-гр. (кровь), мкмоль/л	2,83±0,102	2,50±0,091	2,04±0,087*

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с I стадией заболевания

ниже в 2,56 и 2,37 раза по сравнению с пациентами с I и II стадией ХОБЛ (p<0,05).

Можно предположить, что такое состояние глутатионовой редокс-системы является ответной реакцией легких на патологию, когда помимо антиоксидантных свойств она имеет многократные повышающие функции, связанные с детоксификацией ксенобиотиков, синтезом белков, нуклеиновых кислот, лейкотриенов и др. [6]. Если в более высоких концентрациях GSH на начальных стадиях заболевания еще стремится обеспечивать защиту бронхолегочного аппарата от окислительного стресса, вызванного различными эндогенными и экзогенными факторами, то в поздний период патологии наблюдается его дефицит в организме.

**Выводы**

Таким образом, полученные данные наглядно демонстрируют тот факт, что одним из важных механизмов прогрессирования ХОБЛ является окислительный стресс, характеризующийся резким увеличением в крови продуктов ПОЛ и истощением потенциала антиоксидантной защиты. Активация реакций ПОЛ 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 Владимирова Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – №7. – С. 43–51
- 2 Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: Наука, 2001. – 343 с.
- 3 Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа / Под ред. акад. РАМН, профессора А. Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2004. – 61 с.
- 4 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // NHLBI/WHO Workshop Report. Publication №2701. – 2001. – 100 p.
- 5 Rahman I., MacNee W. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease

// Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. C1067–L1088

6 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

7 Wayner D.D.M. Radical-trapping antioxidants in vitro and vivo // Bioelectrochem. and Bioenerg. – 1987. – Vol. 18, N1-3. – P. 219-229

8 Yagi Y., Matsuda M., Yagi K. Formation of lipoperoxide in isolated sciatic nerve by chionoform-ferric chelate // Experientia. – 1976. – Vol. 32, N7. – P. 905-9112

**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 ӨРТҮРЛІ КЕЗЕҢДЕГІ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДА ТОТЫҚТЫҚ КҮЙЗЕЛІС ЖАҒДАЙЫ**

ӨСОА патогенезінде трахеобронхиалдық ағаштың, өкпе паренхимасының және тамырлардың қабыну процесі маңызды рөл атқарады. Липидтердің асқын тотығуы (ЛАТ) респираторлық тракттың жасушаларының құрылымының біртұтастығын және функциясының бұзылыстарына әкелетін биологиялық мембраналардың зақымдалуына қатысады.

**Зерттеудің мақсаты** патологиялық процесстің өртүрлі деңгейіндегі ӨСОА-мен ауыратын науқастарда липидтердің асқын тотығуы белсенділігі мен қан құрамындағы антиоксиданттардың үйлесімділігін зерттеу.

**Материал және әдістері.** Жасы 40 -тан 74 дейінгі (56,7±2,31 жас) ӨСОА мен 217 науқас, оның ішінде 159 ерлер және 58 әйел зерттелген. ӨСОА ұзақтығы 3-тен 32 жылға дейін. Қанның сарысуында және бронхальвеолярлық сұйықтықта (БАЛС) ЛАТ өнімдерінің деңгейі және глутатион редокс-жүйе антиоксиданттары (GSH и SH-топтар) спектрофотометриялық әдіспен анықталды.

**Нәтижелері және талқылауы.** Қан және БАЛС құрамындағы МДА деңгейінің салыстырмалы сараптауы аурудың бастапқы кезеңінен (I) соңғы кезеңіне (III-IV) қарай өсу динамикасын растаған. ӨСОА-ның өртүрлі кезеңінде глутатион редокс-жүйе антиоксиданттарының құрамын зерттегенде олардың деңгейінің соңғы кезеңде бастапқы кезеңге қарағанда айтарлық төмен екендігі анықталған.

**Қорытынды.** Алынған нәтижелер бойынша, ӨСОА-мен науқастарда глутатион- тотығу-жүйесінің антиоксиданттарының прогрессивті іркіліс аясында ӨСОА-мен аурудың бастапқы кезеңінен кештеу кезеңіне қарай липидтердің асқын тотығуы қарқындылығын ұлғайту байқалады.

**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.*

**STATE OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT DIFFERENT DISEASE STAGES**

In the pathogenesis of COPD inflammation plays an important role process tracheobronchial tree, the lung parenchyma and blood vessels. It is believed that the reaction of lipid peroxidation (LPO) are involved in the damage of biological membranes leading to disruption of the structural integrity and function of cells of the respiratory tract

**The purpose of this study** was to examine the balance of lipoperoxidation (LPO) activity and antioxidant levels in the blood in patients with COPD at different stages of development of the pathological process.

**Material and methods.** The study involved 217 patients with COPD, including 159 men and 58 women aged from 40 to 74 years (56,7±2,31 years). Duration of COPD ranged from 3 to 32 years. Determined by the level of lipid peroxidation products in the blood serum and bronchoalveolar fluid (BALF) and antioxidants glutathione redox system (GSH and SH-group) spectrophotometric method.

**Results and discussion.** Comparative analysis of the MDA content in the blood and BALF patients with COPD showed growth dynamics of the initial steps (I) to the final stage (III-IV) of the disease. When studying the content of antioxidants glutathione redox system in the blood and BALF at different stages of COPD it has been found that their level in the later stages of the disease stages is significantly lower than in the initial stages.

**Conclusions.** The results indicate that patients with COPD observed increase in the intensity of lipid peroxidation on the background of the progressive failure of antioxidants glutathione redox system in the direction of the initial stage of COPD in the later period of the disease.

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

*Для ссылки: Ефремов А.В., Тулеутаева Р.Е., Сафронов И.Д. Состояние окислительного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на разных стадиях заболевания // Журн. Медицина (Medicine Almaty). – 2015. – №6 (156). – С. 47-49*

*Статья поступила в редакцию 22.05.2015 г.*