

ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ступницькая Анна Ярославовна

канд. мед. наук, доцент БГМУ, г. Черновцы, Украина

E-mail: dumannna77@mail.ru

THE OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME

Ganna Stupnytska

*candidate of Medical Science, associate professor of Bukovinian State Medical
University, Chernivtsi, Ukraine*

АННОТАЦИЯ

С целью изучения особенностей оксидантно-антиоксидантного статуса при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с различными фенотипами метаболического синдрома (МС) исследовали интенсивность окислительной модификации белков, перекисного окисления липидов, уровни восстановленного глутатиона и церулоплазмينا, активности супероксид-дисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы в крови. Установлено, что сочетание ХОБЛ с МС сопровождается усилением оксидативного стресса на фоне ослабления антиоксидантной защиты, особенно при «классическом» варианте МС.

ABSTRACT

To study the characteristics of the oxidant-antioxidant status in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with different phenotypes of the metabolic syndrome (MS) studied the intensity of oxidative modification of proteins, lipid peroxidation, the levels of reduced glutathione and ceruloplasmin, activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase in the blood. Found that a combination of COPD with MS is accompanied by increased oxidative stress on the weakening of antioxidant protection, especially in the "classic" version of MS.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, оксидантно-антиоксидантный статус.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, oxidant-antioxidant status.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определяется как группа хронических воспалительных заболеваний легких, которая характеризуется частично обратимым ограничением воздушного потока [12]. Взгляды о том, что ХОБЛ является в первую очередь заболеванием легких, в последнее время были оспорены. Предложено более широкое определение ХОБЛ как системного воспалительного синдрома [5]. Доказательством этого подхода являются выявленные тесные ассоциации ХОБЛ с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [6], анемии [11], заболеваний опорно-двигательного аппарата [4, 7] и злокачественных новообразований [8, 14].

Кроме того, предполагается, что ХОБЛ станет третьей ведущей причиной смерти во всем мире к 2020 году, которая будет оказывать существенное влияние на систему здравоохранения в целом [9]. Если еще и принимать во внимание смертность от сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ХОБЛ, то эта проблема приобретает большую социальную значимость.

Факторами риска развития ХОБЛ являются загрязнение воздуха, старение, респираторные инфекции, бронхиальная астма, низкий социально-экономический статус больных [12].

Довольно частыми причинами заболеваемости и смертности по всему миру являются также сахарный диабет 2 типа (СД) и метаболический синдром (МС). Нарушения в метаболизме глюкозы у больных ХОБЛ встречаются более часто, чем при отсутствии данного заболевания. Это может частично объясняться тем, что ХОБЛ, МС и СД 2 типа тесно связаны с возрастом больного. Хорошо известно, что потомки больных родителей более склонны к развитию как ХОБЛ, так и СД 2 типа.

Курение во время беременности может частично объяснить связь между ХОБЛ и СД 2 типа, поскольку возникающая в результате этого низкая масса тела при рождении является известным фактором риска для обоих заболеваний [3]. Кроме того, курение может способствовать развитию системного воспаления и окислительного стресса (ОС) — выраженного дисбаланса оксидантно-антиоксидантных систем, в результате которого продуцируется патогенная концентрация активных кислородных метаболитов (АКМ) [10, 13]. При этом избыток АКМ активирует факторы транскрипции NF- κ B и AP-1, MAP-киназы. NF- κ B и AP-1 индуцируют синтез провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей- α , ИЛ-8 и других хемокинов), усиливая приток нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления и дальнейшей эскалацией АКМ. Бронхоконстрикция и вазоконстрикция также развиваются через оксидативные механизмы. Кроме того, оксиданты опосредуют множество других патологических процессов (деградацию ДНК, снижение активности сурфактанта, повышение проницаемости эпителия и эндотелия) [2].

В последние годы большое внимание уделяется также исследованию роли ОС в развитии эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности, которая является не только одним из основных звеньев патогенеза СД 2 типа, но и основным компонентом МС. Продукты окисления липидов стимулируют активность протеинкиназы C, высвобождение кальция, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз [1].

Таким образом, при развитии как ХОБЛ, так и МС, происходит однотипный сдвиг биохимических процессов, в частности активация свободнорадикального окисления вследствие нарушения равновесия в системе «оксиданты-антиоксиданты». Исследования изучения процессов окислительного стресса при сочетании ХОБЛ и МС немногочисленны, а их результаты достаточно противоречивы.

Цель исследования: изучить особенности оксидантно-антиоксидантного статуса при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с различными фенотипами метаболического синдрома (МС).

Материал и методы исследования. Обследовано 19 больных ХОБЛ (1-я группа), 45 больных ХОБЛ в сочетании с различными фенотипами метаболического синдрома: 15 пациентов с классическим сочетанием основных кластеров метаболического синдрома (2-я группа) — артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛЕ), абдоминальное ожирение (АО), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) / инсулиннезависимый сахарный диабет (СД) 2-го типа; 15 больных с АГ, АО, НТГ/СД 2-го типа без ДЛ (3-я группа); 15 больных (4-я группа) с отсутствием нарушения толерантности к глюкозе или СД 2-го типа (АГ+ДЛ+АО) и 18 практически здоровых лиц (контрольная группа). Среди обследованных пациентов было 40 мужчин и 24 женщины в возрасте от 36 до 82 лет. По возрастному и половому составу существенных различий между группами больных и практически здоровых лиц не было.

Интенсивность окислительной модификации белков в сыворотке крови определяли по методу А.С. Дубининой и др.. (1995) в модификации И.Ф. Мещишена (1998). Принцип метода основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенлгидразином с образованием альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов (АКДНФГ) нейтрального характера (НХ) и основного характера (ОХ).

Содержание малонового диальдегида в плазме крови (МДАпл) и эритроцитах (МДАэр) исследовали по методике Ю.А. Владимирова, А.И. Арчакова (1972), уровень изолированных двойных связей (ИДС), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (К/СТ) — по И.А. Волчегорскому и др.. (1989). Содержание в крови восстановленного глутатиона (ВГ) определяли титрационным методом по О.В. Травиной (1955) в модификации И.Ф. Мещишена, И.В. Петровой (1983). Изучали также активность ферментов системы антиоксидантной защиты: глутатионпероксидазы (ГП) (КФ 1.11.1.9) — по И.Ф. Мещишену (1983), глутатион-S-трансферазы (ГТ) (КФ 2.5.1.18) — по И.Ф. Мещишену (1987), каталазы (Кт) — по М.А. Королук и др. (1988). Активность ферментов

рассчитывали на 1 г НЬ. Содержание церулоплазмина (ЦП) в сыворотке крови определяли по методу Ревина.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ статистического анализа с использованием пакета лицензионных программ “Microsoft Excel 2010” (Microsoft) и “Statistica® 6.0” (StatSoft Inc., США) с использованием дисперсионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ результатов исследования свидетельствует об усилении процессов ОМБ и ПОЛ во всех группах больных (**табл. 1**).

При исследовании ОМБ установлено достоверное повышение по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) уровней АКДНФГ НХ и ОХ у больных ХОБЛ, сочетанной с МС фенотипа АГ + ДЛЕ + АО (на 88,1 % и 69,6 % соответственно), а также при ХОБЛ на фоне МС фенотипа АГ + АО + ПТГ / СД 2 типа (на 162,9 % и 122,0 % соответственно) и при ХОБЛ в сочетании с «классическим» МС (на 209,9 % и 144,6 % соответственно).

Кроме того, в 1-й группе обследованных наблюдалось достоверное повышение уровней ИДС, ДК, К/СТ, МДАпл и МДАэр на 52,8 %; 49,8 %; 40,8 %; 26,9 % и 22,3 %, во 2-й группе — на 186,8 %; 278,3 %; 211,2 %; 135,6 % и 134,0 %, в 3-й группе — на 144,6 %; 214,0 %; 146,7 %; 85,0 % и 100,0 %, в 4-й группе — на 96,2 %; 137,0 %; 76,3 %; 46,2 % и 52,0 % соответственно по сравнению с такими у практически здоровых лиц ($p < 0,001$). В то же время различия между указанными показателями интенсивности ПОЛ и ОМБ в 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 1-й и 4-й, 2-й и 4-й, 3-й и 4-й группах были достоверными ($p < 0,05$).

Следовательно, при ХОБЛ, сочетанном с МС, выявленное неконтролируемое усиление процессов перекисного окисления липидов проявляется увеличением содержания как промежуточных, так и конечных продуктов ПОЛ, особенно при «классическом» варианте течения МС и МС фенотипа АГ + АО + ПТГ / СД 2 типа.

Таблица 1.

**Показатели окислительной модификации белков, перекисного окисления
липидов в крови при хронической обструктивной болезни легких,
сочетанной с метаболическим синдромом (M±m)**

Показатели	Группы обследованных				
	ХОБЛ (1-я группа) n=19	ХОБЛ+ клас сический МС (2-я группа) n=15	ХОБЛ+АГ + АО + НТГ/СД 2 типа (3-я группа) n=15	ХОБЛ+ АГ+ АО+ ДЛЕ (4-я группа) n=15	Практи- чески здоровые лица (контроль- ная группа) n=18
АКДНФГ НХ, ммоль/л, 370 нм	2,21±0,14 *	4,68±0,39 */**	3,97±0,31 */**	2,84±0,21 */**/***/ ****	1,51±0,08
АКДНФГ ОХ, ед. опт. пл./ г белка, 430 нм	23,04±1,94 *	41,00±3,03* /**	37,21±3,44 */**	28,42±1,65 */**/***/ ****	16,76±0,82
ИДС, E ₂₂₀ /мл	5,21±0,33 *	9,78±0,43 */**	8,34±0,51 */**	6,69±0,46 */**/***/	3,41±0,30
ДК, E ₂₃₂ /мл	3,52±0,36 *	8,89±0,48 */**	7,38±0,47 */**	5,57±0,32 */**/***/ ****	2,35±0,18
К/СТ, E ₂₇₈ /мл	2,38±0,16 *	5,26±0,32 */**	4,17±0,52 */**	2,98±0,16 */**/***/ ****	1,69±0,12
МДА пл, мкмоль/л	3,21±0,17 *	5,96±0,31 */**	4,68±0,33 */**	3,70±0,33 */**/***/ ****	2,53±0,20
МДА эр, мкмоль/л	6,47±0,32 *	12,38±0,49 */**	10,58±0,57 */**	8,04±0,45 */**/***/ ****	5,29±0,36

*Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) в сравнении с показателями в контрольной группе; ** — различия достоверны (p<0,001) в сравнении с показателями в 1-й группе; ***— различия достоверны (p<0,01-0,05) между показателями во 2-й и 3-й группах, во 2-й и 4-й группах; **** — различия достоверны между показателями во 3-й и 4-й группах*

Во 2-й и 3-й группах установлено также наиболее выраженное повышение содержания альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой,

что является проявлением интенсификации процессов окислительной модификации белков.

Интенсификация процессов ПОЛ и ОМБ сопровождалась уменьшением уровня восстановленного глутатиона и снижением активности каталазы в крови всех обследованных: на 19,3 % и 15,4 % (в 1-й группе), на 56,8 % и 45,8 % (во 2-й группе), на 45,5 % и 32,2 % (в 3-й группе), и на 27,3 % и 22,8 % (в 4-й группе) соответственно (табл. 2).

В то же время наблюдалось компенсаторное повышение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови на 23,8 % (1-я группа), на 81,6 % (2-я группа), на 60,5 % (3-я группа), на 29,9 % (4-я группа). При этом различия между 1-й, 2-й и 3-й, 4-й группами были достоверными ($p < 0,05$). В то же время изменения указанных показателей (кроме ВГ) были достоверно более выраженными ($p < 0,05$) при наличии ХОБЛ, ассоциированного с классическим метаболическим синдромом и метаболическим синдромом без дислипидемии.

Вероятно, эти изменения связаны с подавляющим влиянием на активность Кт. Существенное снижение содержания ВГ, возможно, связано с активным его использованием и недостаточным синтезом, прежде всего под влиянием ожирения и инсулинорезистентности.

При исследовании функционирования системы глутатиона, при наличии МС у больных с ХОБЛ (табл. 2) установлено, что в обследованных 3-й группы активность ГП повышалась по сравнению с контрольной группой на 88,2 % ($p < 0,05$), у больных ХОБЛ, сочетанной с МС без нарушения толерантности к глюкозе — на 50,5 % ($p < 0,05$), у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с классическим вариантом МС — на 96,5 % ($p < 0,001$).

Таблица 2.

Показатели антиоксидантной защиты в крови при хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных				
	ХОБЛ (1-я группа)	ХОБЛ+ клас сический	ХОБЛ+АГ + АО + НТГ/СД	ХОБЛ+ АГ+ АО+ ДЛЕ	Практи- чески здоровые

	n=19	МС (2-я группа) n=15	2 типа (3-я группа) n=15	(4-я группа) n=15	лица (контроль- ная группа) n=18
ВГ, ммоль/л	0,71±0,05 *	0,38±0,04 */**	0,48±0,05 */**	0,64±0,06 */****	0,88±0,04
ГП, нмоль ГВ / 1 г Нв за мин.	248,15±15,45 *	371,85±33,09 */**	356,00±22,35 */**	284,70±29,94 */****	189,19±10,76
ГТ, нмоль ВГ / 1 г Нв за мин.	141,23±9,30 *	229,87±11,98 *	194,70±11,55 *	164,48±12,86 */**/****	108,28±6,13
Супероксид- дисмутаза, ед.акт./г Нв·мин	2,55±0,11 *	1,39±0,09 */**	1,82±0,08 */**/****	2,18±0,11 */**/****/ ****	3,06±0,10
Каталаза, ммоль/г Нв·мин	11,96±0,45 *	7,67±0,42 *	9,58±0,54 *	10,92±0,45 */****	14,14±0,66
Церуло- плазмин мг/л	205,78±13,37 *	301,97±19,64 *	266,90±18,36 *	216,06±20,54 */****	166,28±9,71

*Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с показателями в контрольной группе; ** — различия достоверны ($p < 0,001$) в сравнении с показателями в 1-й группе; *** — различия достоверны ($p < 0,01 - 0,05$) между показателями во 2-й и 3-й группах, во 2-й и 4-й группах; **** — различия достоверны между показателями в 3-й и 4-й группах*

Активность ГТ достоверно возрастает ($p < 0,05$): во 2-й группе — на 112,3 %, в 3-й группе — на 79,8 %, в 4-й группе — на 51,9 %, а в 1-й группе — только на 30,4 %. При этом различия между указанными показателями в 1-й и 2-й, в 1-й и 3-й, 1-й и 4-й группах были достоверными ($p < 0,05$) только по ГП. Вероятно, рост активностей ГП и ГТ у обследованных больных с сочетанной патологией является компенсаторным, что в свою очередь, обуславливает более интенсивное использование ВГ для обезвреживания продуктов ПОЛ.

Таким образом, при ХОБЛ, протекающем на фоне МС, наряду с повышением содержания молекулярных продуктов свободнорадикального окисления липидов в крови нами впервые обнаружено увеличение уровня белковых карбонильных производных на фоне низкой активности

ферментативной звена антиоксидантной системы, в частности CuZn-супероксиддисмутаза и каталаза. Указанные изменения были наиболее существенными при ХОБЛ на фоне классического МС и МС фенотипа АГ + АО + ПТГ / СД 2 типа.

Выводы.

1. У больных ХОБЛ в сочетании с МС наблюдается потенцирование патологических реакций, что приводит к развитию выраженного окислительного стресса, наиболее выраженного у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с классическим вариантом течения метаболического синдрома и его фенотипом «артериальная гипертензия + абдоминальное ожирение + нарушение толерантности к глюкозе / сахарный диабет 2 типа».

2. Общность патофизиологических проявлений окислительного стресса при хронической обструктивной болезни легких и метаболическом синдроме может лежать в основе их сочетанного развития, а также определять взаимное влияние.

Перспективы дальнейших исследований. Более детальное изучение вопросов развития и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома и поиск путей коррекции выявленных нарушений с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

Список литературы:

1. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г., Контрощикова К.Н., Королева Е.Ф. Роль окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // СТМ. — 2011. — № 2. — С. 69—72.
2. Мишина Н.А. Особенности формирования окислительного стресса в эритроцитах крови у больных хронической обструктивной болезнью

легких // Аспирантский вестник Поволжья. — 2009. — № 7—8. — С. 42—46.

3. Bakker H., Jaddoe V.W. Cardiovascular and metabolic influences of fetal smoke exposure // *Eur. J. Epidemiol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 763—770.
4. Couillard A., Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 703—719.
5. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 797—799.
6. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J., Hubbard R.B., Gibson J.E. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care // *Thorax.* — 2010. — Vol. 65. — P. 956—962.
7. Lehouck A., Boonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis // *Chest.* — 2011. — Vol. 139. — P. 648—657.
8. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A., Zvarich M., Wise R.A. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee // *Thorax.* — 2007. — Vol. 62. — P. 411—415.
9. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1498—1504.
10. Rimm E.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Rosner B., et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women // *Am. J. Public. Health.* — 1993. — Vol. 83. — P. 211—214.
11. Similowski T., Agustí A., MacNee W., Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 390—396.
12. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., Jones P.W., Vogelmeier C., Anzueto A., Barnes P.J., Fabbri L.M., Martinez F.J., Nishimura M., Stockley R.A., Sin D.D., Rodriguez-Roisin R. Global Strategy for the Diagnosis, Management and

Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Aug 9. [Epub ahead of print].

13. Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C., Wesseling G., Wouters E.F. Systemic effects of smoking // Chest. — 2007. — Vol. 131. — P. 1557—1566.
14. Young R.P., Hopkins R.J., Christmas T., Black P.N., Metcalf P., Gamble G.D. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 34. — P. 380—386.