

Г.Х. Мирсаева, Э.Р. Камаева, Ф.Х. Камилов
**СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТРОМБОЦИТАХ
 И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
 ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ
 ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Целью исследования явилась оценка состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тромбоцитах и антиоксидантного статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в стадии обострения заболевания в зависимости от степени тяжести патологического процесса.

У 86 больных с различной степенью тяжести ХОБЛ в стадии обострения установлена интенсификация процессов ПОЛ в тромбоцитах с увеличением содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ на фоне снижения в них активности антиоксидантных ферментов. При этом степень усиления процессов ПОЛ в тромбоцитах и депрессия антиоксидантной системы у больных ХОБЛ зависят от тяжести течения заболевания: чем тяжелее клиническая картина болезни, тем более выражены процессы липопероксидации и снижены процессы антиоксидантной защиты (АОЗ).

Вывод: тяжелое течение ХОБЛ характеризуется более значительными изменениями перекисного окисления липидов и истощением системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, перекисное окисление липидов в тромбоцитах, антиоксидантная система.

G.Kh. Mirsaeva, E.R. Kamaeva, F.Kh. Kamilov
**CONDITION OF LIPID PEROXIDATION IN PLATELETS AND ANTIOXIDANT
 STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
 DEPENDING ON THE SEVERITY OF ILLNESS**

The purpose of the research was to estimate the state of lipid peroxidation (LP) and antioxidant status in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an acute stage of the disease depending on the severity of a pathological process.

There were 86 patients with various severity of COPD. Results: The intensification of LP processes in platelets with increased primary, secondary and end-products of LP in an acute stage of COPD has been established on the basis of decreased activity of antioxidant enzymes in platelets. Moreover the level of increasing LP processes in platelets and depression of antioxidant system in COPD patients depend on the severity of illness: the more severe the clinical picture of the disease is, the more processes of lipid peroxidation are increased and the poorer processes of antioxidant protection (AP) are.

Conclusion: The severe course of COPD is characterized by considerable changes of LP and exhaustion of antioxidant system protection.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, lipid peroxidation in platelets, antioxidant system.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по распространенности и смертности занимает одно из первых мест в мире. За последние два десятилетия смертность вследствие ХОБЛ удваивается каждые 5 лет. ХОБЛ находится на шестом месте среди ведущих причин смерти в мире [7]. Социальная значимость ХОБЛ крайне велика, ожидается, что к 2020 г. эта патология будет основной причиной нетрудоспособности [8,9]. Несмотря на систематическое изучение ХОБЛ в нашей стране и за рубежом, многие аспекты патогенеза заболевания остаются недостаточно ясными. В последние годы в литературе обсуждается вопрос о роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе многих заболеваний внутренних органов. Имеющиеся исследования [6,11,13,14], посвященные изменениям ПОЛ при хронических заболеваниях легких, полностью не объясняют патогенетические особенности и тяжесть клинического течения ХОБЛ. При этом остается недостаточно изученной роль изменений процессов липопероксидации в тромбоцитах.

Цель исследования

Оценить изменения перекисного окисления липидов в тромбоцитах и антиоксидантной защиты в тромбоцитах и плазме крови у больных ХОБЛ в периоде обострения в зависимости от степени тяжести течения заболевания.

Материал и методы

Обследовано 86 больных ХОБЛ в стадии обострения в возрасте от 24 до 62 лет (53 мужчины и 33 женщины), находившихся на стационарном лечении в I и II терапевтических отделениях МУ ГКБ № 5 г. Уфы. Средний возраст составил $43,5 \pm 4,7$ года. Длительность заболевания ХОБЛ у 28,7% больных была от 5 до 10 лет, у 38,5% – от 10 до 20 лет и свыше 20 лет – у 32,8%. Средняя длительность заболевания составила $12,9 \pm 3,2$ года.

Диагноз заболевания и тяжесть течения ХОБЛ устанавливались согласно стандартам (протоколам) диагностики и лечения больных с ХОБЛ, в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра и Global initiative for chronic obstructive pulmo-

nary disease (GOLD Workshop Report, 2011) [2].

Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующие сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания, злокачественные новообразования, туберкулез, другие иммунно-воспалительные заболевания, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации.

Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными ХОБЛ по возрасту и полу.

Больные ХОБЛ получали терапию согласно медико-экономическим стандартам. При госпитализации и перед выпиской из стационара всем больным проводились общеклинические исследования, спирография, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, а также трехкратное исследование ПОЛ и системы антиоксидантной защиты в тромбоцитах. По показаниям проводились дополнительные исследования: фибробронхоскопия и бронхография.

У пациентов исследовали: состояние перекисного окисления липидов в тромбоцитах путем определения продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, кетодиенов, сопряженных триенов, шиффовых оснований) и изолированных двойных связей липидов в гептан-изопропанольных экстрактах по Волчегорскому И.А. с соавт. (1989); уровень ТБК-активных продуктов по А.И. Карпищенко (1999); активность супероксиддисмутазы по Н.А. Терехиной и Ю.А. Петровичу (1992) и каталазы по М.А. Королюку с соавт. (1988), общую антиокислительную активность плазмы крови по Г.И. Клебанову и соавт. (1988) на хемолуминоре ХЛ-003. Тромбоциты выделяли из цельной крови по Г.Н. Ястребову (1985).

Статистическая обработка проводилась с применением стандартного пакета анализа программы Statistika for Windows Microsoft с использованием критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для установления зависимости между показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена [С. Гланц, 1999].

Результаты и обсуждение

Установлено, что при обострении ХОБЛ происходило существенное повышение интенсивности ПОЛ в тромбоцитах по сравнению с контрольной группой. Интенсификация процессов липопероксидации зависела от тяжести течения заболевания. При легкой степени тяжести ХОБЛ повышение уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ было незначительным, в то время как при средней и

тяжелой формах заболевания было обнаружено достоверное увеличение содержания первичных (ДК), вторичных (СТ и КТ, ТБК-продуктов) и конечных (ШО) продуктов ПОЛ.

Исследования показали, что у пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ при поступлении было обнаружено увеличение в тромбоцитах содержания ТБК-реагирующих продуктов (ТБК-продуктов) в 1,12 раза ($9,16 \pm 0,114$ нмоль/мг при контроле до $10,3 \pm 0,381$ нмоль/мг, $p < 0,05$), а также первичных молекулярных продуктов (ДК) ПОЛ в 1,23 раза ($2,03 \pm 0,072$ до $2,5 \pm 0,121$ нмоль/мг белка, $p < 0,05$). Изменения остальных параметров были статистически недостоверными ($p > 0,05$). К моменту выписки из стационара у этих больных все показатели липопероксидации были в пределах нормальных значений, то есть при легкой степени тяжести ХОБЛ значимых изменений процессов ПОЛ в тромбоцитах не определялось. Небольшое увеличение уровня ДК- и ТБК-реагирующих продуктов при обострении процесса снижалось до нормы при общепринятом стационарном лечении.

Изучение продуктов липопероксидации в тромбоцитах у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ выявило более значительные изменения (табл. 1). Так, при поступлении в стационар уровни ДК превышали норму в 2,2 раза, КД и СТ – в 2,6 раза, ШО – в 2,3 раза и ТБК-продукты – в 2,1 раза ($p < 0,001$). На фоне стандартной терапии отмечено снижение содержания продуктов ПОЛ в тромбоцитах, но оно не достигало нормальных значений.

Таким образом, у больных со среднетяжелой формой ХОБЛ наблюдалось отчетливое повышение первичных и вторичных продуктов ПОЛ в тромбоцитах, что свидетельствовало об активации процессов липопероксидации на фоне обострения хронического заболевания.

При тяжелой форме ХОБЛ были выявлены еще более выраженные изменения содержания продуктов ПОЛ (табл. 1). Определялось значимое повышение всех исследуемых показателей ПОЛ в тромбоцитах. Так, содержание первичных продуктов ПОЛ в тромбоцитах у больных с тяжелой степенью ХОБЛ было выше контрольного уровня в 3 раза, вторичных – в 3,3 раза, конечных – в 2,8 раза, ТБК-реагирующих продуктов – в 3,1 раза ($p < 0,001$). В середине стационарного периода лечения отмечалась тенденция к снижению продуктов липопероксидации, но все показатели оставались выше нормальных значений ($p < 0,001$). Даже к моменту выписки из

стационара исследуемые показатели ПОЛ были выше контрольных данных: ДК превышали

норму в 2,5 раза, КД и СТ – в 2,9 раза, ШО – в 2,4 раза, ТБК- продукты – в 2,8 раза ($p<0,001$).

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в тромбоцитах у больных ХОБЛ средней и тяжелой степеней тяжести на фоне стандартной терапии ($M\pm m$)

Периоды лечения	Продукты ПОЛ в гептановой фазе			ТБК- продукты, нмоль/мг белка
	E232/E220	E278/E220	E400/E220	
Контроль (n=30)	2,03±0,072	0,34±0,013	0,21±0,012	9,16±0,114
Средняя степень тяжести, n=32				
При поступлении	4,7±0,145**	0,88±0,033**	0,48±0,011**	19,2±0,428**
В середине лечения	4,2±0,129**	0,86±0,271**	0,47±0,012**	16,8±0,411**
При выписке	3,6±0,125*	0,85±0,224**	0,45±0,011*	14,4±0,364**
Тяжелая степень, n=31				
При поступлении	6,1±0,143**	1,1±0,018**	0,59±0,013**	28,3±0,422**
В середине лечения	5,6±0,124**	0,99±0,226**	0,56±0,012**	26,8±0,421**
При выписке	5,1±0,108**	0,97±0,136**	0,50±0,011**	25,4±0,365**

Примечание. E- величина экстинции; * - при $p<0,05$; ** - при $p<0,001$ по сравнению с группой контроля.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что, несмотря на уменьшение клинических проявлений (температуры тела, кашля, одышки и других проявлений воспалительного синдрома), данных лабораторного исследования, спирометрии, у больных сохраняются метаболические изменения на молекулярном уровне, способствующие поддержанию воспалительного процесса. Особенно выраженные расстройства процессов ПОЛ в тромбоцитах выявляются у больных, страдающих тяжелой степенью тяжести ХОБЛ.

При изучении антиоксидантного статуса путем определения общей антиокислительной активности плазмы крови и ферментов антиоксидантной системы – каталазы и супероксиддисмутазы в тромбоцитах у больных ХОБЛ в стадии обострения были выявлены изменения, зависящие от тяжести заболевания. У больных с легкой степенью тяжести ХОБЛ не было выявлено статистически значимых изменений. К моменту выписки указанные показатели были в пределах нормы.

При средней степени тяжести заболевания выраженное снижение показателей антиоксидантных ферментов в тромбоцитах и общей антиокислительной активности сыворотки крови было зафиксировано при поступлении больных в стационар (табл. 2), и их уровень не повышался до контрольных показателей даже при выписке из стационара.

Наиболее значительное снижение показателей активности антиоксидантной системы (АОС) отмечалось у больных с тяжелым течением ХОБЛ в стадии обострения. Так, активность каталазы у этих пациентов при поступлении в стационар (табл. 2) была ниже нормы в 2,2 раза, СОД – в 1,8 раза, общей антиоксидантной активности (АОА) – в 1,3 раза ($p<0,001$). К моменту выписки из стационара наблюдалось повышение исследуемых маркеров, но их уровни не достигали нормальных значений. Активность каталазы тромбоцитов оставалась ниже нормы в 1,7 раза, СОД – в 1,5 раза, общая АОА сыворотки – в 1,2 раза ($p<0,05$).

Таблица 2

Активность антиоксидантных ферментов в тромбоцитах и общая антиокислительная активность плазмы крови у больных со среднетяжелым и тяжелым течениями ХОБЛ, n= 32 ($M\pm m$)

Периоды лечения	Каталаза тромбоцитов, мкмоль/мг белка	СОД тромбоцитов, ЕД/мг белка	Общая АОА плазмы, процент торможения
Контроль (n=30)	8,2±0,074	50,02±0,09	28,58±0,584
Средняя степень тяжести, n=32			
При поступлении	5,8±0,155*	30,7±0,438*	21,8±0,333*
В середине лечения	6,2±0,135*	32,9±0,423*	23,4±0,212*
При выписке	6,9±0,123*	34,6±0,435*	25,5±0,342*
Тяжелая степень, n=31			
При поступлении	3,7±0,144*, #	28,3±0,475*	22,0±0,254*
В середине лечения	4,2±0,216*, #	31,9±0,423*	22,7±0,242*
При выписке	4,9±0,163*, #	32,6±0,459*	24,6±0,215*

* $p<0,001$ к контролю, # - $p<0,05$ с группой больных со средней тяжестью болезни.

Таким образом, исследования показали, что избыточное накопление первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации сопровождалось напряжением и недостаточностью адаптационных возможностей АОС организма. Нарушения процессов ПОЛ и

системы АОЗ зависели от тяжести течения заболевания.

Полученные данные согласуются с результатами и выводами других авторов, использовавших иные методические подходы к исследованию состояния прооксидантно-антиоксидантного равновесия у больных

ХОБЛ [4,5]. Возможно, выраженный дисбаланс в системе окислительно-антиоксидантного равновесия в тромбоцитах с превалированием процессов свободнорадикального окисления является важным и значимым звеном в патогенезе ХОБЛ. В частности, продукты ПОЛ в крови обладают значительным вазоактивным эффектом [4]. Помимо форменных элементов крови наиболее доступным для циркулирующих продуктов ПОЛ являются клеточные мембраны сосудистого эндотелия, повреждение которых приводит к дисфункции сосудов с выраженными нарушениями процессов микроциркуляции [1]. Эндотелиальная дисфункция под действием продуктов ПОЛ вызывает усиление гипоксии тканей, которая в свою очередь активирует свободнорадикальные процессы [10,12]. Продукты ПОЛ выступают в качестве опосредующего звена регуляторных систем сосудистой стенки и тромбоцитов [3]. Таким образом, при ХОБЛ замыкается своеобразный порочный круг, возникающий в результате активации проокислительно-антиоксидантной системы, недостаточности АОЗ и повышения функциональной активности тромбоцитов [10], что способствует развитию более глубоких метаболических, функ-

циональных и морфологических нарушений бронхо-легочной системы.

Выводы

1. Стадия обострения хронической обструктивной болезни легких характеризуется усилением процессов липопероксидации в тромбоцитах с увеличением содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ.

2. Повышенное содержание продуктов ПОЛ в тромбоцитах у больных ХОБЛ сопровождается изменениями активности антиокислительной защиты: снижением активности каталазы, супероксиддисмутазы тромбоцитов и общей антиокислительной активности плазмы крови.

3. Степень усиления процессов перекисного окисления липидов в тромбоцитах у больных ХОБЛ зависит от тяжести течения заболевания. Более значительные изменения выявляются при тяжелом течении ХОБЛ. При среднетяжелой степени изменения менее выражены. У больных с легким течением ХОБЛ некоторое избыточное образование продуктов ПОЛ при стандартном лечении сменяется быстрой нормализацией этих процессов.

Сведения об авторах статьи:

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 273-92-82. E-mail: mirsaeva@inbox.ru

Камаева Эльвира Ревовна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 273-92-82. E-mail – Elechka14@mail.ru

Камилов Феликс Хусанович – д.м.н., профессор зав. кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин, М.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М.М. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – №6. – С.29-34.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ./ под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
3. Динамика перекисного окисления липидов и активности антиокислительной системы в процессе агрегации тромбоцитов // Л.В.Кривожикина, С.А.Кантюков, Е.Н.Ермолаева, Е.Ф.Марышева // Казан.мед.журнал. – 2002. – № 4. – С.273-274.
4. Новожинов, В.Г. Дисбаланс в системе ПОЛ/АОС как механизм формирования гиперреактивности бронхов / В.Г.Новожинов, Е.В.Крюков. //Матер. 14-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2004. – С.378.
5. Окислительный и антиокислительный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией / Г.В.Трубников, Б.Я.Варшавский, Л.П.Галактионов [и др.]// Пульмонология. – 2002. – №4. – С.37-40.
6. Пахтусова, И.Н. Динамика гемостаза и перекисного окисления липидов у больных пневмонией на фоне хронического обструктивного бронхита / И.Н. Пахтусова // X Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2000. – С.219.
7. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации. / А.Г.Чучалин // Пульмонология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 172 с.
8. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей. Федеральная программа. Изд. 2-е, доп. – М., 2004. – 60 с.
9. Шмелев, Е.И.Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина // Пульмонология: национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 303-360.
10. Barbera, J.A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // J.A. Barbera, V. I. Peinado, S. Santos // Eur.Resp.J. – 2003. – Vol.21, N5. – P.892-905.
11. Barnes P.J. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Pharmacol Rev. – 2004. – Vol. 56. – P. 515-548.
12. Basaga, H.S. Biochemical aspects of free radicals / H.S. Basaga // Biochem.Cell. Biol. – 1990. – Vol. 68. – P.989-998. №146.
13. Boots A.W., Haenen G.R.M.M., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease // Eur Respir J. – 2003. – Vol. 22. Suppl. 46. – P. 14-27.
14. Nadeem A., Raj H.G., Chhabra S.K. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease // Inflammation. – 2005. – Vol.29. №1. – P.23-32.