

УДК 616.24:577.121.7

**РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А.,  
Демидчик Л.А., Колесникова Е.А.***Государственный медицинский университет, Караганда,  
e-mail: muravlev@inbox.ru; vilen53@mail.ru; mythrandir79@mail.ru*

В миниобзоре приведены современные тренды изучения роли окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Показано, что развитие окислительного стресса происходит синхронно с дисбалансом в системе протеазы/антипротеазы и взаимосвязано с нарушением обмена железа. Приведены данные, демонстрирующие нарушение регуляции антиоксидантной защиты при ХОБЛ. Показана взаимосвязь между развитием окислительного стресса и воспалением. Обсуждается гипотеза о взаимосвязи окислительного стресса, хронического воспаления и старения в механизме патогенеза ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, окислительный стресс, антиоксидантная защита, воспаление

**THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PATHOGENESIS  
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE****Muravlyova L.E., Molotov-Luchanskiy V.B., Kluyev D.A., Demidchik L.A.,  
Kolesnikova E.A.***State Medical University, Karaganda,  
e-mail: muravlev@inbox.ru; vilen53@mail.ru; mythrandir79@mail.ru*

In the mini-review the modern trends in studying the role of oxidative stress in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are shown. It is shown that oxidative stress occurs simultaneously with an imbalance in the protease/antiprotease and correlated with metabolic disorders of iron. The data presented demonstrates dysregulation of the antioxidant defense at COPD. The interrelation between the development of oxidative stress and inflammation is shown. The hypothesis devoted to the relationship of oxidative stress, chronic inflammation and aging in the mechanism of the pathogenesis of COPD is discussed.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, antioxidative defence, inflammation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) выходит на первое место в мире среди других хронических заболеваний органов дыхания не только по распространенности, но и по инвалидизирующим последствиям для больных. В настоящее время не найдено эффективных способов предотвращения прогрессирования необратимых изменений в бронхах и легочной паренхиме у больных ХОБЛ. Отчасти это связано с отсутствием единой патогенетической концепции, которая могла бы показать иерархию основных факторов развития ХОБЛ.

На наш взгляд этому помог бы объединительный взгляд на полученные в различных исследованиях факты о роли главных универсальных систем регулирования клеточных и молекулярных взаимодействий организма в становлении модифицирующих отношений в бронхоальвеолярном аппарате. В частности, нуждаются в осмыслении работы, посвященные окислительному стрессу при хронических заболеваниях органов дыхания. Имеется достаточно большое количество исследований, показывающих изменение содержания продуктов липопероксидации в легких и крови боль-

ных ХОБЛ [1, 8, 15, 19]. В последнее время помимо изучения процесса липопероксидации начато интенсивное исследование окислительной модификации белков у больных ХОБЛ. Проведено сравнительное изучение содержания С-реактивного белка, карбониловых производных белков, уровня металл-индуцированного МДА и активности миелопероксидазы в плазме крови больных ХОБЛ различной степени тяжести. Показано увеличение содержания карбониловых производных и С-реактивного белка в плазме крови больных, но не было зафиксировано изменение концентрации МДА [22]. В исследовании [12] показано, что в крови больных ХОБЛ в цельной крови зафиксировано снижение глутатиона при увеличении в плазме крови малонового диальдегида и фруктозамина. Проведено определение содержания сывороточного альбумина и карбониловых производных сывороточного альбумина в гомогенатах легких больных ХОБЛ. Было установлено снижение содержания сывороточного альбумина в гомогенатах паренхимы легких больных, но при этом пропорционально возрастал уровень карбониловых производных. Эти из-

менения были пропорциональны степени развития болезни. Сывороточный альбумин рассматривается как один из главных белков-антиоксидантов жидкого компонента респираторного тракта наряду с муцином, супероксиддисмутазой, а также неферментативными антиоксидантами, такими как аскорбиновая кислота. Снижение альбумина способствует персистенции окислительного стресса [14].

Изучая значение окислительного стресса в патогенезе эмфиземы легких, Vucević D et al. [20] определили эффекторы, участвующие в развитии болезни. В первую очередь, к ним относятся свободные радикалы и активные формы кислорода. По мнению авторов исследования, провоцирующим фактором развития окислительного стресса является сигаретный дым, так как до 90% больных с эмфиземой легких являются курильщиками. В сигаретном дыме содержится большое количество прооксидантов, индуцирующих окислительное повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот, и вместе с ним – повреждение плазматических мембран клеток и мембран органелл. Свободные радикалы и активные формы кислорода модифицируют радикалы аминокислотных остатков, вызывая агрегацию белков, разрывают пептидные связи, способствуют повышению чувствительности белков к протеолитической деградации. Активные формы кислорода также могут нарушать процессы сигнализации, способствуют активации нейтрофилов и макрофагов. Другим эффектором, участвующим в развитии эмфиземы, являются нейтрофилы. Эластаза, секретируемая нейтрофилами во внеклеточную среду, разрушает не только эластин, но и другие белки внеклеточного матрикса, что приводит к изменению воздухоносных пространств. Кроме того, эластаза стимулирует воспаление за счет усиления синтеза интерлейкина 8. Авторами предположено, что одним из механизмов развития эмфиземы может быть также нарушение обмена железа.

Teramoto S. [21] показал, что помимо табачного дыма, факторами риска развития ХОБЛ являются возраст, контаминанты окружающей среды, а также гиперреактивность воздухоносных путей. Кроме развития окислительного стресса в качестве молекулярных эффекторов ХОБЛ предложено рассматривать дефицит антиоксидантной защиты, а также дисбаланс системы протеазы/антипротеазы. В совокупности эти нарушения вызывают воспаление воздухонос-

ных путей (airway) и деструкцию тканей. Была также предпринята попытка определить гены, отвечающие за развитие этих альтераций. В качестве возможных кандидатов называют гены, кодирующие alpha-1-антитрипсин, глутатион-S-трансферазу, микросомальную эпоксидгидролазу и матриксную металлопротеиназу. Высказано также предположение о генетической предрасположенности к ХОБЛ.

Boots A.W. et al. [2], обозначили вероятные пути участия окислительного стресса в прогрессировании ХОБЛ. Окислительный стресс в легких индуцирует модификацию белков плазмы крови (карбонилирование аминокислотных остатков, нитрозилирование), активацию макрофагов и рекрутирование нейтрофилов в центральных и периферических воздухоносных путях, аккумуляцию токсичных продуктов перекисного окисления липидов в мембранах легких и крови, увеличение содержания в выдыхаемом воздухе продуктов перекисного окисления, пероксида водорода, нитрозотриолов и нитратов. На наш взгляд, представленная гипотеза не полностью раскрывает механизм прогрессирования окислительного стресса при ХОБЛ.

Lin J.L., Thomas P.S. [7] полагают что, при ХОБЛ помимо индукции воспаления окислительный стресс провоцирует гиперплазию слизистых желез и апоптоз эпителиальных клеток воздухоносных путей.

Rahman I. [16, 17], обсуждая взаимосвязь окислительного стресса и воспаления при ХОБЛ, определил следующие механизмы реализации: прямой и опосредованный. Прямой механизм состоит в участии активных форм кислорода в деструкции компонентов мембран с образованием продуктов перекисного окисления липидов, интeктивацией антипротеаз и компонентов сурфактанта и – повреждении альвеолярного эпителия. Опосредованный механизм представлен участием активных форм кислорода в индукции стресс-киназ и редокс-чувствительных транскрипционных факторов, включая ядерный фактор (NF)-карра В и активатор белка-1. Это приводит к нарастанию экспрессии различных провоспалительных медиаторов. В частности, показано, что окислительный стресс активирует образование комплекса NF-карраВ-и соактиваторов. Этот комплекс опосредованно через ацетилирование гистонов усиливает транскрипцию генов, отвечающих за синтез провоспалительных медиаторов. Приводятся данные, показывающие, что

глутатион участвует в динамической регуляции функции белков за счет обратимого образования дисульфидных связей с киназами, фосфатазами и транскрипционными факторами. Окислительный стресс также ингибирует активность диацетилазы гистонов, что усиливает экспрессию генов, участвующих в воспалительном ответе. Также имеются данные о том, что различные по химической структуре и механизму действия антиоксиданты способны влиять на формирование комплекса NF- $\kappa$ B или модификацию гистонов с последующим влиянием на экспрессию генов воспалительного ответа в эпителиальных клетках легких [18]. Следовательно, окислительный стресс регулирует как сигнальную транскрипцию, так и модификацию гистонов, которые вовлечены в развитие воспалительного процесса в легких.

P. Kirkham и I. Rahman [6] предположили значимую роль карбонильного стресса в механизмах ацетилирования гистонов и транскрипции провоспалительных генов и последующего синтеза провоспалительных медиаторов.

Nadeem A. et al. [13] проанализировали показатели антиоксидантного статуса и окислительного стресса в плазме и клетках крови у больных ХОБЛ. Было показано снижение в плазме крови суммарной антиоксидантной способности и общего количества сульфгидрильных групп при увеличении содержания малонового диальдегида и карбонильных производных белков по сравнению с группой контроля. В то же время не зафиксированы отличия по содержанию нитратов и нитритов. Отмечено увеличение генерации супероксиданионов при стимулировании лейкоцитов N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine по сравнению с таковым здоровых лиц. Общее содержание глутатиона в крови также было выше в группе больных. В эритроцитах крови больных снижалась активность глутатионпероксидазы, тогда как активность супероксиддисмутазы и каталазы не отличалась от нормы. На основании полученных данных авторы делают вывод о системном характере нарушений в системе окислительный стресс-антиоксидантная защита у больных ХОБЛ.

Fischer V.M. et al. [5] привели данные, демонстрирующие увеличение 4-гидроксиноненаля в альвеолярном эпителии легких больных ХОБЛ, тогда как в крови больных возрастало содержание малонового диальдегида. У больных ХОБЛ в тканях легких

возрастает содержание железа; в бронхиальном лаваже возрастает уровень железа и ферритина при снижении содержания трансферрина. По мнению авторов, эластаза нейтрофилов способна разрушать белки, участвующие в хранении или транспорте железа, повышая содержание свободных ионов. При этом эпителиальные клетки воздухоносных путей способны быстро поглощать ионы железа. Ионы железа способны запускать реакцию Габера-Вейса, что приводит к превращению супероксиданионов или пероксида водорода, высвобождающихся в результате дыхательного взрыва нейтрофилов, в реакционноспособные гидроксильные радикалы. Дегградация трансферрина под действием протеаз также может привести к увеличению образования гидроксильных радикалов через высвобождение ионов железа. Эти теоретические представления подтверждаются данными экспериментальных исследований, демонстрирующих увеличение железа и ферритина в бронхоальвеолярном лаваже и/или легких животных с последующим увеличением образования активных форм кислорода и окислительным повреждением. Также показано увеличение экспрессии генов, кодирующих синтез белков-регуляторов обмена железа (iron regulatory protein 2) в легких больных ХОБЛ. Эти исследования демонстрируют особую роль индуцированного железом окислительного стресса в патогенезе ХОБЛ.

Не менее важным фактором является дисрегуляция системы антиоксидантной защиты. Получены данные об изменении транскрипционного фактора Nrf2 (Nuclear factor -like 2). Этот фактор играет физиологическую роль в регуляции окислительного стресса, способствуя повышению экспрессии генов ферментов антиоксидантной защиты. В легких больных ХОБЛ отмечено снижение содержания NRF2-зависимых белков, белка DJ-1 (который стабилизирует NRF2-зависимые белки) по сравнению с таковыми контроля [3; 5]. У больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками зафиксировано снижение экспрессии гемоксигеназы 1 (HMOX-1) и каталазы – ферментов, которые находятся под контролем Nrf2, а также снижение каталазы и субъединиц цитохром C- оксидазы, что вносит вклад в митохондриальную дисфункцию. Высказано мнение об ассоциации эмфиземы с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты: гемоксигеназы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

Большой интерес вызывает гипотеза о ХОБЛ, как о болезни, связанной с ускоренным старением легких [4, 9, 10, 11]. Клеточное старение в альвеолярных эпителиальных клетках ассоциировано с увеличением активности бета-галактозидазы и повышением уровня липофусцина. Аналогичные изменения обнаружены в легочных фибробластах, полученных от больных с эмфиземой. Также было установлено увеличение экспрессии маркеров старения p16 и p21 в альвеолярных клетках II типа и альвеолярных эндотелиальных клетках. В клетках этих типов обнаружено укорочение теломера. У больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками и некурящими, в циркулирующей крови обнаружены лейкоциты с укороченными теломерами. Кроме того, обнаружено увеличение апоптоза клеток альвеолярного эпителия и эндотелия. Апоптоз усугубляется потерей пролиферативной способности легких больных, что приводит к потере ткани и деструкции. Также у больных ХОБЛ усиливается аутофагия – регулируемый процесс с деградацией внутриклеточных органелл и белков. Доказательством являются данные о повышении содержания аутофутагических белков Beclin 1 and LC3B в эпителиальных клетках воздухоносных путей.

Высказано мнение [9, 10, 11] о взаимосвязи между хроническими воспалительными болезнями и старением, что рассматривается как новый механизм в патогенезе ХОБЛ. Аргументом в пользу корректности этой гипотезы является снижение содержания антиэйджинговых (antiaging) молекул, в частности, диацетилазы гистонов и сиртуинов в легких больных с ХОБЛ по сравнению с таковыми у курильщиков без ХОБЛ. Это снижение сопровождалось усилением воспаления и дальнейшим прогрессирующим ХОБЛ. Ito K, Barnes PJ [4] высказывают мнение, что ускоренное старение легких в ответ на окислительный стресс играет роль в развитии и прогрессировании ХОБЛ, в частности, эмфиземы. Этот процесс схож с таковым при сенильной эмфиземе. В качестве доказательств авторы приводят сведения о снижении диацетилазы гистонов и сиртуинов, что, по их мнению, индуцирует ускорение прогрессирования ХОБЛ. Также они высказывают предположение о вовлечении ацетилирования белков – сигнального механизма, связанного со старением. Эти же вопросы обсуждаются в более позднем исследовании MacNee and Tudor [11], которые указывают на увеличение экс-

прессии маркеров окислительного стресса и апоптоза в эмфизематозных легких. По мнению авторов, нарушения в ткани легких поддерживаются благодаря снижению сигнальной трансдукции с участием фактора роста и возросшей общей чувствительности к окислительному стрессу. Эти процессы ассоциированы с повышением уровня супрессора клеточного цикла – p21CIP1 у больных ХОБЛ, который, как полагают, участвует в развитии альвеолярного воспаления, индуцируемого сигаретным дымом. Также авторы указывают на снижение ключевого антиоксидантного транскрипционного фактора в легких больных ХОБЛ, что, по их мнению, может быть основным фактором предрасположенности к эмфиземе.

Таким образом, многочисленные факты триггерных интервенций свободных радикалов и модифицированных белков на уровне альвеолярных и бронхиальных цитомембран убеждают в серьезном вкладе окислительного стресса в формирование новой анатомии и физиологии стремительно «стареющих» легких. Однако для написания точной картины разрушения компенсаторных возможностей органов дыхания, постороения концепции детерминирующей роли свободнорадикального взрыва в патогенезе ХОБЛ необходимо дальнейшее углубленное изучение характера взаимодействия внутри- и внеклеточных модифицирующих факторов, влияющих на динамику как декомпенсирующих, так и стабилизирующих процессов в бронхолегочной системе.

#### Список литературы

1. Barnes P.J. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Pharmacol Rev.* – 2004. – Vol. 56. – P. 515–548.
2. 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.
3. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. / Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 15. №178 (6). – P. 592–604.
4. Ito K., Barnes P.J. COPD as a disease of accelerated lung aging // *Chest.* – 2009. – Vol. 135. №1. – P. 173–180.
5. Fischer B.M., Pavlisko E., Voynow J.A. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 413–421.
6. Kirkham P., Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: Antioxidants as a therapeutic strategy // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2006. – Vol. 111. №2. – P. 476–94.
7. Lin J.L., Thomas P.S. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease // *COPD.* – 2010. – Vol. 7. №4. – P. 291–306.
8. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease // *Eur J Pharmacol.* – 2001. – Vol. 429. – P. 195–207.

9. MacNee W. Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Proc Am Thorac Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 50–60.
10. MacNee W. Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Biochem Soc Trans.* – 2009. – Vol. 37. №4. – P. 819–823.
11. MacNee W., Tudor R.M. New Paradigms in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Proc Am Thorac Soc.* – 2009. – Vol.6. – P. 527–531.
12. Madhuri P., Zachariah B., Vinod K.S. Saradha B. Oxidative stress and protein glycation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Indian J Physiol Pharmacol.* – 2005. – Vol.49. №1 – P. 95–98.
13. 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.
14. Oxidative modification of albumin in the parenchymal lung tissue of current smokers with chronic obstructive pulmonary disease / Hackett T.L., Scarci M., Zheng L., Tan W., Treasure T., Warner J.A. // *Respiratory Research.* – 2010. – Vol.11. – P. 180–190.
15. Rahman I., MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* – 1996. – Vol. 51. – P. 348–350.
16. Rahman I. Oxidative Stress, Chromatin Remodeling and Gene Transcription in Inflammation and Chronic Lung Diseases // *Journal of Biochemistry and Molecular Biology.* – 2003. – Vol. 36, № 1. – P. 95–109.
17. Rahman I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: implications for therapy // *Treat Respir Med.* – 2005. – Vol.4. №3. – P. 175–200.
18. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol.28. №1. P. 219–242.
19. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1997. – Vol.156. – P. 341–357.
20. The role of oxidative stress in the pathogenesis of pulmonary emphysema / Vucević D., Radosavljević T., Zunić S., Dordević-Denić G., Pesić B.C., Radak D. // *Med.Pregl.* – 2005. – Vol.58. №9–10. – P. 472–477.
21. Teramoto S. COPD pathogenesis from the viewpoint of risk factors. // *Intern Med.* – 2007. – Vol. 46. №2. – P. 77–79.
22. Torres-Ramos Y.D., Garcia-Guillen M.L., Olivares-Corichi I.M., Hicks J.J. Correlation of Plasma Protein Carbonyls and C-Reactive Protein with GOLD Stage Progression in COPD Patients // *Open Respir Med J.* – 2009. – Vol. 3. – P. 61–66.