



Абатуров А.Е.¹, Волосовец А.П.², Борисова Т.П.¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 1)

For cite: Zdorov'е Rebenka. 2018;13(2):232-240. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129558

Резюме. В обзоре литературы изложена классификация антиоксидантных лекарственных средств. Представлены современные данные об ингибиторах активности NOX, а именно о природных, синтетических неселективных, селективных, вызывающих блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинов. Показано действие статинов на окислительно-восстановительный статус, воспаление и процессы ремоделирования бронхиального дерева при хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания; антиоксидантная система; медикаментозное управление; обзор

Введение

Для медикаментозного управления окислительно-восстановительным состоянием преимущественно используют антиоксидантные лекарственные средства, которые в широком смысле слова являются агентами, инактивирующими активированные кислородсодержащие метаболиты (АКМ) и защищающими клеточные макромолекулы от окислительной модификации. Они преобразуют радикальные формы химических соединений в менее активные образования. Антиоксидантные лекарственные средства проявляют ингибирующее действие на процесс окисления даже при относительно низкой своей концентрации [5].

Классификация антиоксидантных лекарственных средств

В настоящее время предложено более 400 различных антиоксидантов, объединяемых в различные группы по происхождению, химической струк-

туре, кинетике окислительно-восстановительных реакций и др. (табл. 1) [35].

По происхождению различают природные и синтетические антиоксиданты. В свою очередь, природные антиоксиданты разделены: 1) на ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидазы); 2) низкомолекулярные антиоксиданты — жирорастворимые (токоферол, каротиноиды, хиноны, билирубин и некоторые полифенолы) и водорастворимые антиоксиданты (аскорбиновая кислота, мочевая кислота и полифенолы) [35].

В зависимости от функций выделяют скавенджеры свободных радикалов; скавенджеры нерадикальных оксидантов; соединения, которые ингибируют генерацию оксидантов; соединения, которые индуцируют продукцию антиоксидантов.

Кинетически различают шесть категорий антиоксидантов:

1. Ингибиторы, обрывающие цепи по реакции с пероксильными радикалами. Такими ингибито-

рами являются ароматические соединения со сравнительно слабыми связями О-Н и N-H (фенолы, нафтолы, ароматические амины, аминофенолы, диамины). Данные восстановители быстро реагируют с пероксильными радикалами.

2. Ингибиторы, обрывающие цепи по реакции с алкильными радикалами. К ним относят соединения, быстро реагирующие с алкильными радикалами: хиноны, иминоквиноны, метиленихиноны, стабильные нитроксильные радикалы, молекулярный йод. Алкильные радикалы быстро реагируют с кислородом, поэтому такого типа ингибиторы эффективны в условиях, когда концентрация растворенного кислорода в окисляемом веществе низкая.

3. Ингибиторы, разрушающие гидропероксиды. К данной группе соединений относят вещества, которые быстро реагируют с гидропероксидами без образования свободных радикалов (сульфиды, фосфиты, арсениты и т.д., а также тиофосфаты и карбаматы металлов, разнообразные комплексы металлов). Реакция с гидропероксидом может протекать стехиометрически (сульфиды, фосфиты) и каталитически (комплексы металлов).

4. Ингибиторы-дезактиваторы металлов. Соединения металлов переменной валентности разрушают гидропероксиды с образованием свободных радикалов, что ускоряет окисление. Такое катализированное окисление удастся замедлить, вводя комплексообразователь, который образует с металлом комплекс, неактивный по отношению к гидропероксиду. В качестве такого типа ингибиторов используют диамины, гидроксикислоты и другие бифункциональные соединения, образующие с металлами прочные комплексы.

5. Ингибиторы многократного действия. При окислении некоторых классов веществ (спирты, алифатические амины) образуются пероксильные радикалы, обладающие как окислительным, так и восстановительным действием. В таких системах ряд ингибиторов, обрывая цепи, снова регенерируются в актах обрыва цепи: происходит каталитический обрыв цепей. Число обрывов цепей зависит от соотношения скоростей реакций регенерации ингибитора и его обратимого расходования. Многократный обрыв

цепей наблюдается в ряде случаев и в полимерах. Ингибиторами многократного обрыва цепей являются ароматические амины, нитроксильные радикалы, соединения металлов переменной валентности.

6. Ингибиторы комбинированного действия. Некоторые соединения тормозят окисление, одновременно вступая в несколько реакций. Например, они реагируют и с алкильными, и с пероксильными радикалами (антрацен, метиленихинон), разрушают гидропероксиды и обрывают цепи по реакции с RO_2 (карбаматы и тиофосфаты металлов). Такие соединения являются ингибиторами комбинированного действия. В параллельные реакции может вступать одна и та же группа. Например, с двойной связью метиленихинона реагирует и R, и RO_2 . Часто в молекуле имеются две функциональные группы или более, каждая из которых вступает в соответствующую реакцию. Например, фенолсульфид реагирует с гидропероксидом своей сульфидной группы и с RO_2 своей фенольной группы. Наконец, в разные типы реакций могут вступать исходный ингибитор и продукты его превращения [21].

Антиоксиданты, применяемые или разрабатываемые для применения при лечении заболеваний органов дыхания, несмотря на то, что они обладают различными механизмами действия, обуславливают восстановление окислительно-восстановительного баланса и подавляют активность оксидативно-го стресса [12].

Антиоксидантные лекарственные средства

- Ингибиторы NOX (NADPH oxidase)
- Активаторы фактора транскрипции NRF2
- Миметики супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы
- Сквавенджерные антиоксиданты
- Тиольные соединения: N-ацетилцистеин, N-ацистелин, карбоцистеин, эрдостеин, фудостеин, N-изобутирилцистеин, эфиры глутатиона, тиоредоксин, процистеин
- Индукторы биосинтеза глутатиона
- Антиоксидантные витамины (витамины А, Е, С), β -каротин, коэнзим Q10

Таблица 1. Алфавитная классификация антиоксидантов [21]

Группа антиоксидантов	Категория антиоксидантов	Пример
C	Каротиноиды	β -каротин, ликопин, лютеин
E	Ферменты	SOD, каталаза, GPx
G	Глутатион	Глутатион
H	Гормоны	Мелатонин, эстроген
L	Вещества, связывающиеся с липидами	Коэнзим Q10, N-ацетилцистеин, липоевая кислота
M	Минералы	Цинк, селен, медь
P	Полифенолы	Кверцетин, катехин
S	Сапонины, стероиды	Кортизон, эстрадиол, эстриол
V	Витамины	α -токоферол, аскорбиновая кислота

- Спиновые ловушки
- Полифенолы (куркумин, ресвератрол, кверцетин, катехины зеленого чая)

Ингибиторы NOX

Применение ингибиторов активности NOX при заболеваниях органов дыхания носит поисковый характер. Одним из показаний для назначения лекарственных средств, подавляющих активность НАДФН-оксидазы, являются хронические вос-

палительные заболевания органов дыхания. Прямое ингибирование соответствующего генератора АКМ при различных патологических состояниях респираторного тракта, которые сопровождаются развитием оксидативного стресса, имеет несомненное преимущество перед механизмами действия неспецифических антиоксидантов. В настоящее время активно разрабатываются специфические ингибиторы НАДФН-оксидазы, а также конкретных изоформ NOX (табл. 2) [7, 40, 44].

Таблица 2. Ингибиторы активности NOX [15, 33, 40, 60, 63]

Лекарственные средства	Механизм действия
<i>Прямое ингибирование НАДФН-оксидазы</i>	
Естественный неселективный ингибитор НАДФН-оксидазы — апоцинин	Блокада сборки субъединиц НАДФН-оксидазы
<i>Синтетические ингибиторы НАДФН-оксидазы</i>	
AEBSF (4-(2-аминоэтил)-бензолсульфонил гидрохлорид фторида)	?
VAS2870 (3-бензил-7-(2-бензоксазолил)-тио-1,2,3-триазол-(4,5-D)-пиримидин)	Ингибирование gp91phox/NOX2, NOX4
VAS3947 (триазолопиримидин)	?
GKT136901 (2-(2-хлорфенил)-4-метил-5-(пиридин-2-ил-метил)-1Н-пиразол-[4,3-с]-пиридин-3,5(2Н, 5Н)-дион)	Ингибирование NOX1, NOX4
Химерный протеин gp91ds-tat (Nox2ds-tat)	Ингибирование gp91phox/NOX2
S17834 (синтетический полифенол-6,8-диаллил-5,7-дигидрокси-2-(2-аллил-3-гидрокси-4-метоксифенил)-1Н-бенз-(б)-пиран-4-он)	?
Плумбагин (5-гидрокси-2-метил-1,4-нафтохинон из <i>Plumbago zeylanica</i> L)	?
ML171 (2-ацетилфенотиазин)	Ингибирование NOX1
PR-39	
Фульвен-5	Ингибирование gp91phox/NOX2 и NOX4
Дифениленеидониум хлорид	Ингибирование NOX4 и iNOS, eNOS
<i>Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы</i>	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента темокаприлат	Подавление экспрессии p47phox, p22phox и Rac1
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Подавление экспрессии gp91phox/NOX2
Ингибиторы ренина	?
Блокаторы рецепторов минералокортикоидов	Подавление экспрессии p22phox
<i>Блокада ГМГ-КоА-редуктазы</i>	
Статины	Подавление экспрессии NOX1, gp91phox/NOX2, p22phox
<i>Блокада кальциевых каналов</i>	
Блокаторы кальциевых каналов	Подавление экспрессии p22phox и gp91phox/NOX2
<i>Блокада каннабиноидных рецепторов</i>	
Антагонисты каннабиноидных рецепторов CP55940	?
<i>Ингибирование протеинкиназы С (PKC)</i>	
Ингибиторы протеинкиназы С Хелеритрин из <i>Chelidonium majus</i> L (чистотела обыкновенного)	Подавление активности NOX2
<i>Антиоксидация</i>	
Полифенолы (берберин, эмодин, реин, эллаговая кислота, апоцинин и дигомо-γ-линоленовая (ω-6) кислота)	Подавление экспрессии gp91phox/NOX2

Природные ингибиторы NOX

Способность различных полифенолов ингибировать активность НАДФН-оксидазы подтверждена в ряде научных исследований [60]. Апоцинин — ацетованиллон, 4-гидрокси-3-метоксиацетофенон — представляет собой естественный неселективный ингибитор НАДФН-оксидазы, выделенный из корней лекарственного растения пикрориза курроа (*Picrorhiza kurroa*), которое произрастает в северо-западной части Гималаев в Индии и Непале. Апоцинин ингибирует встраивание протеина p47phox в структуру NOX2, тем самым подавляя генерацию супероксид анион-радикала. У больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) после ингаляции апоцинина через 60–120 мин происходит уменьшение концентрации H_2O_2 и NO_2^- в выдыхаемом воздухе. Применение апоциклина при лечении больных с ХОБЛ способствует снижению уровня активности воспалительного процесса слизистой оболочки бронхиального дерева и более быстрому достижению ремиссии заболевания [27, 36]. Также апоцинин проявляет ингибирующее действие по отношению к каталитической активности NOX4. Относительно недавно показано, что активация NOX4 играет одну из ключевых ролей в развитии гиперреактивности бронхов, что позволило Amanda Sutcliffe и соавт. [29] высказать предположение о возможном использовании апоциклина при лечении бронхиальной астмы (БА).

Синтетические неселективные ингибиторы NOX

Наиболее изученным синтетическим лекарственным средством, непосредственно ингибирующим активность NOX, является дифенилениодоний хлорид. Дифенилениодоний хлорид ингибирует экспрессию индуцибельной NOX1 в гладкомышечных клетках сосудов и, возможно, НАДФН-убихинон оксидоредуктазы [15]. В настоящее время изучаются прямые ингибиторы NOX, такие как VAS 2870, VAS 3947, плумбагин, S17834 [10, 20].

Триазолопиримидины VAS 2870 и VAS 3947 являются ингибиторами активности НАДФН-оксидазы с быстрым, но обратимым действием [11, 39, 41].

Плумбагин преимущественно ингибирует функционирование NOX4 [3, 43].

Препарат S17834 ингибирует связывание протеина p47phox с комплексом мембранных ферментов. Было показано, что препарат S17834 ингибирует активность НАДФН-оксидазы мембран эндотелиальных клеток, проявляя выраженное противовоспалительное действие, в том числе обуславливая снижение экспрессии редокс-чувствительных генов, в частности гена *VCAM1* [56, 60, 67]. Специфический ингибитор НАДФН-оксидазы химерный пептид gp91ds-tat, состоящий из последовательности 9 аминокислотных остатков, полученных из оболочечного белка ВИЧ, и последовательности аминокислотных NOX2, которая способна взаимодействовать с p47phox, был разработан группой

исследователей под руководством Patrick J. Pagano [38]. Все эти ингибиторы NOX только проходят экспериментальные исследования. Большинство прямых ингибиторов NOX из-за высокой цитотоксичности не рекомендованы для исследования в клинических испытаниях.

Селективные ингибиторы NOX

Установлено, что возбуждение TLR4 LPS грам-отрицательных бактерий сопровождается активацией NOX4, а именно индукция данного представителя семейства NOX способствует развитию фиброза легких. Ингибирование NOX4 является одним из перспективных терапевтических направлений предупреждения развития фиброза легких [14].

В последнее время разработано несколько селективных ингибиторов, блокирующих активность NOX4. Венгерские исследователи Gábor Borbély, István Szabadkai, Zoltán Horváth и соавт. [50] выделили три активных ингибитора активности NOX4, которые являются производными фенантридиона, изофлавонов, оксалиламида.

Группой исследователей фирмы Genkyotex разработаны селективные ингибиторы NOX4: GKT13690, GKT137831. Клинические испытания показали, что препарат GKT137831 при применении внутрь в дозе до 900 мг/сут является безопасным и хорошо переносимым лекарственным средством у больных с диабетической нефропатией [22]. Ингибирование активности NOX4 при использовании препарата GKT137831 достоверно предупреждает развитие фиброза легких [25, 64].

Предполагают, что селективные ингибиторы NOX4 имеют достаточно высокий уровень терапевтического потенциала, который позволит использовать данные лекарственные средства как для профилактики, так и для лечения заболеваний легких, сопровождающихся развитием фиброза [33]. Однако Hongwei Yao и соавт. [23] считают, что длительное применение ингибиторов НАДФН-оксидазы при развитии оксидативного стресса у больных ХОБЛ может ухудшить течение заболевания.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

С учетом того, что ангиотензин II увеличивает активность продукции супероксид анион-радикала НАДФН-оксидазой, применение лекарственных средств, подавляющих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, может закономерно снизить уровень оксидативного стресса. Активность локальной интрапульмональной ренин-ангиотензиновой системы высоко коррелирует со скоростью развития фиброза легкого [4], риском развития БА, ХОБЛ и легочной гипертензии [2, 32]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) не только уменьшают уровень образования ангиотензина II, но и непосредственно подавляют экспрессию субъединиц p22phox НАДФН-оксидазы [8, 49]. Ингибиторы АПФ (каптоприл) и антагонисты AT_1 -

рецепторов (олмесартан, лозартан) также ингибируют активность апоптоза эпителиальных клеток и продукции TGF- β , предупреждая развитие фиброза легкого [13].

Daniel Caldeira и соавт. [47] на основании результатов метаанализа показали, что применение ингибиторов АПФ у больных с инсультами достоверно снижает риск развития пневмонии. Dinesh Shrikrishna и соавт. [46] считают, что назначение ингибиторов АПФ может стать новым терапевтическим подходом при лечении больных ХОБЛ.

Статины

Одним из основных механизмов действия статинов (аторвастатина, симвастатина, розувастатина и флувастатина) является ингибирование функциональной активности представителей семейства NOX: NOX1, NOX2, NOX4. Показано, что статины подавляют продукцию геранилфосфата, который участвует в Rho- и Ras-протеинзависимых процессах и, таким образом, подавляют энзиматическую активность NOX [9, 31]. Также статины увеличивают экспрессию ферментов с антиоксидантными свойствами (каталазы, параоксоназы), окислительную устойчивость липопротеинов низкой плотности, уменьшают захват окисленных липопротеинов низкой плотности моноцитами, снижают активность дифференцировки моноцитов в макрофаги за счет подавления экспрессии клеточного гена скавенджер-рецептора CD36 [1]. Статины активно влияют на процесс воспаления: одни — правастатин и флувастатин — индуцируют продукцию некоторых провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ и IL-1 β), а другие — аторвастатин и симвастатин — ингибируют продукцию IL-1 β , IL-6, TNF- α , тем самым подавляя процесс воспаления. Статины изменяют баланс Th₁- на Th₂-ассоциированной активности иммунной системы. Церивастатин, симвастатин, ловастатин и аторвастатин, подавляя дифференцировку Th₁-хелперов, способствуют преобладанию Th₂-ассоциированных эффектов. Статины активно влияют на продукцию хемокинов и молекул адгезии в тканях респираторного тракта. Применение статинов сопровождается снижением экспрессии β_2 -интегрин, что приводит к уменьшению рекрутирования эозинофилов в респираторный тракт мышей, сенсibilизированных овалбумином. Ловастатин подавляет продукцию IL-8 альвеолоцитами, снижая уровень рекрутирования нейтрофилов в легочную ткань. Статины обуславливают быстрое снижение экспрессии CD40, что способствует увеличению активности апоптоза эозинофилов. Статины ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей человека. Они подавляют синтез матриксных металлопротеиназ. Характер действия статинов на окислительно-восстановительные процессы и воспаление респираторного тракта позволил Eleanor Nothersall и соавт. [26] обосновать возможность их применения при острых инфекционных заболеваниях,

остром дистресс-синдроме респираторного тракта, БА, ХОБЛ, фиброзирующем альвеолите. Согласно данным метаанализа [51], применение статинов обуславливает снижение летальности при бактериальных инфекциях практически на 50 %. Снижение летальности при тяжелых бактериальных инфекциях авторы объясняют противовоспалительным и иммуномодулирующим действием статинов. Статины способствуют уменьшению риска развития внебольничных пневмоний. Yana Vinogradova и соавт. [66] показали, что пациенты, принимавшие в течение года статины — аторвастатин или симвастатин, достоверно реже болеют пневмококковыми пневмониями. У больных с внебольничной пневмонией, получавших статины, отмечается более низкий риск ранней летальности [62]. На основании экспериментальных данных, полученных в результате исследований механизмов действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, препараты данной фармакологической группы предлагают для лечения больных с БА. Так, в экспериментальных исследованиях на мышцах с овалбумининдуцированной аллергической астмой показано, что применение ловастатина (4 мг/кг в сутки) и симвастатина (40 мг/кг в сутки) способствует снижению уровня гиперреактивности бронхиального дерева, концентрации IL-4–6, IFN- γ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, уменьшению инфильтрации легочной ткани эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, а также активности пролиферации бокаловидных клеток в слизистой оболочке респираторного тракта [37, 42, 58]. Правастатин (10 мг/кг в сутки) ингибирует пролиферацию аллергенпредставляющих клеток, препятствует развитию эозинофильной инфильтрации и подавляет продукцию IL-5 [45].

Флувастатин ингибирует миграцию Th₁-, Th₂-клеток и пролиферацию глюкокортикоидрезистентных Т-лимфоцитов [30]. Однако следует отметить, что подавление аллергического воспаления отмечается только на фоне применения высоких доз статиновых препаратов [42]. Назначение статинов у больных с БА способствует более легкому течению заболевания [16, 57]. Georgina Braganza и соавт. [18] показали, что назначение аторвастатина на протяжении 4 недель у курящих пациентов, больных БА, не изменяя характеристику внешнего дыхания, достоверно улучшает качество жизни. Назначение статинов больным с БА способствует снижению частоты использования ингаляционных β -агонистов с 9 до 5 раз в неделю, повышению пиковой скорости выдоха с 301 до 335 л/мин уже через 2 месяца после начала терапии. Также у взрослых людей, больных БА, получавших терапию в сочетании со статинами, на 30 % снижается риск госпитализации по неотложным показаниям [52]. Однако относительно небольшое количество экспериментальных и клинических исследований влияния статинов на течение аллергического воспалительного процесса не позволяет сделать окончательные выводы о необходимости их назначения больным БА. Diana

Silva и соавт. [6] считают, что назначение статинов может быть рекомендовано определенной группе пациентов, больных БА, но для определения категории больных, у которых применение статинов станет терапевтической необходимостью, требуются дальнейшие клинические исследования. Статины обладают выраженным антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектами, которые были документированы исследованиями экспериментальных моделей ХОБЛ (табл. 3).

В последнее время проведен ряд исследований, результаты которых свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ, принимающих статины, достоверно реже наблюдают случаи госпитализации по поводу обострения заболевания и значительно снижается относительный риск развития рака легких. Применение статинов сопровождается замедлением темпа снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у больных ХОБЛ [17, 53, 61, 68]. Терапия препаратами группы статинов ассоциирована с улучшением краткосрочной и долгосрочной выживаемости пациентов с ХОБЛ [61]. Необходимо подчеркнуть, что краткосрочному выживанию больных ХОБЛ способствовали только те схемы терапии, при которых использовались высокие дозы статинов [19, 55, 59].

Однако применение статинов может сопровождаться и ухудшением течения заболевания. Так, Jin-Fu Xu и соавт. [54] показали, что назначение статинов мышам с блеомининдуцированным

поражением респираторного тракта способствует развитию фиброза легких. Статины способствуют повышению активности NLRP3-инфламмосомы и, как следствие, возбуждению каспазы-1, увеличению генерации АКМ макрофагами.

В настоящее время результаты клинических исследований разнообразного дизайна свидетельствуют о том, что статины оказывают положительное влияние на течение ХОБЛ [65]. По мнению Surinder Janda [53], для формирования окончательных рекомендаций по назначению статинов пациентам с ХОБЛ необходимо уточнить спектр индивидуальных показаний, определить уровень эффективности лечения различными статинами, изучить зависимость эффективности терапии от дозы и длительности применения статинов.

Получены данные, которые свидетельствуют о том, что статины могут быть использованы при лечении фиброзирующего альвеолита. Статины подавляют активность NOX4-TGF- β_1 сигнального пути, ингибируют экспрессию гена фактора роста соединительной ткани (*CTGF*), обуславливая подавление синтеза коллагена и α -актина. Также статины предотвращают формирование апоптоз-резистентных миофибробластов, предупреждают эпителиально-мезенхимальную трансформацию [24, 48]. Однако клинические испытания лечения фиброзирующего альвеолита статинами, в частности ловастатином, не позволили установить значимую эффективность данной терапии [28].

Таблица 3. Действие статинов на окислительно-восстановительный статус, воспаление и процессы ремоделирования бронхиального дерева при ХОБЛ [68]

Патогенетические звенья ХОБЛ	Влияние статинов
Оксидация	Ингибируют продукцию АКМ
Продукция цитокинов	Подавляют IL-6-индуцированную продукцию С-реактивного белка гепатоцитами
	Ингибируют продукцию IL-1 β , IL-8, TNF- α , IFN- γ
Рекрутирование нейтрофилов и макрофагов	Подавляют приток нейтрофилов в респираторный тракт за счет ингибирования секреции IL-8 и GM-CSF бронхиальными эпителиальными клетками
	Снижают адгезию и трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов
	Подавляют миграцию моноцитов за счет ингибирования экспрессии ICAM-1
	Уменьшают представительство нейтрофилов и лимфоцитов в бронхоальвеолярной жидкости
Ремоделирование матрикса	Уменьшают поражение паренхимы легких и активность MMP9
	Ингибируют продукцию MMP2 и MMP9 бронхиальными эпителиальными клетками
Целостность эпителиальной и эндотелиальной поверхностей	Способствуют регенерации альвеолоцитов и восстанавливают функции эндотелиальных клеток
	Ингибируют активность LPS-индуцированной экспрессии гена IL-6, что приводит к снижению порозности
	Ингибируют экспрессию VEGF гладкомышечными клетками и эндотелиоцитами
Апоптоз	Усиливают апоптоз альвеолярных макрофагов, эндотелиоцитов
Продукция слизи	Подавляют LPS-индуцированную гиперплазию бокаловидных клеток эпителия бронхов и экспрессию гена MUC5

Ретроспективные исследования показали, что применение статинов сопровождается снижением летальности больных ХОБЛ, а также повышением толерантности к физическим нагрузкам. Липофильные статины, такие как аторвастатин и симва- статин, считаются более эффективными, чем гидрофильный правастатин. Тем не менее применение статинов при лечении хронических заболеваний органов дыхания остается недостаточно изученным методом терапии и нуждается в дальнейших объективных клинических испытаниях [34].

Hongwei Yao и соавт. [23] считают, что длительное применение ингибиторов НАДФН-оксидазы при развитии оксидативного стресса у больных ХОБЛ может ухудшить течение заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Drinitsina SV, Zateyshchikov DA. Antioxidant properties of statins. *Kardiologiya*. 2005;45(4):65. (in Russian).
2. Shenoy V, Qi Y, Katovich MJ, Raizada MK. ACE2, a promising therapeutic target for pulmonary hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Apr;11(2):150-5. doi: 10.1016/j.coph.2010.12.002.
3. Ahmad T, Mabalirajan U, Ghosh B, Agrawal A. Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 Jan;42(1):3-8. doi: 10.1165/rmb.2009-0137RC.
4. Uhal BD, Dang MT, Li X, Abdul-Hafez A. Angiotensinogen gene transcription in pulmonary fibrosis. *Int J Pept*. 2012;2012:875910. doi: 10.1155/2012/875910.
5. Mandal S, Satish Y, Sunita Y, Nema RK. Antioxidants: A Review. *J Chem Pharmac Res*. 2009;1(1):102-104.
6. Silva D, Couto M, Delgado L, Moreira A. A systematic review of statin efficacy in asthma. *J Asthma*. 2012 Nov;49(9):885-94. doi: 10.3109/02770903.2012.721433.
7. Carneseccchi S, Pache JC, Barazzone-Argiroffo C. NOX enzymes: potential target for the treatment of acute lung injury. *Cell Mol Life Sci*. 2012 Jul;69(14):2373-85. doi: 10.1007/s00018-012-1013-6.
8. Miguel-Carrasco JL, Zambrano S, Blanca AJ, Mate A, Vázquez CM. Captopril reduces cardiac inflammatory markers in spontaneously hypertensive rats by inactivation of NF- κ B. *J Inflamm (Lond)*. 2010 May 12;7:21. doi: 10.1186/1476-9255-7-21.
9. Wassmann S, Laufs U, Müller K, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Feb 1;22(2):300-5. PMID:11834532.
10. Kim WC, Berquist BR, Chohan M, Uy C, Wilson DM 3rd, Lee CH. Characterization of the endoribonuclease active site of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. *J Mol Biol*. 2011 Sep 2;411(5):960-71. doi: 10.1016/j.jmb.2011.06.050.
11. Wind S, Beuerlein K, Eucker T, Müller H, Scheurer P, Armitage ME, Ho H, Schmidt HH, Winkler K. Comparative pharmacology of chemically distinct NADPH oxidase inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2010 Oct;161(4):885-98. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00920.x.
12. Day BJ. Antioxidants as potential therapeutics for lung fibrosis. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Feb;10(2):355-70. doi:10.1089/ars.2007.1916.
13. Datta A, Scotton CJ, Chambers RC. Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2011 May;163(1):141-72. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01247.x.
14. de Andrade JA, Thannickal VJ. Innovative approaches to the therapy of fibrosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Nov;21(6):649-55. doi: 10.1097/BOR.0b013e328330da9b.
15. Osaki T, Uchida Y, Hirayama J, Nishina H. Diphenyl-eneiodonium chloride, an inhibitor of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, suppresses light-dependent induction of clock and DNA repair genes in zebrafish. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1343-7. PMID:21804230.
16. Lokhandwala T, West-Strum D, Banahan BF, Bentley JP, Yang Y. Do statins improve outcomes in patients with asthma on inhaled corticosteroid therapy? A retrospective cohort analysis. *BMJ Open*. 2012 May 22;2(3). pii: e001279. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001279.
17. Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009 Jul 12;9:32. doi: 10.1186/1471-2466-9-32.
18. Braganza G, Chaudhuri R, McSharry C, et al. Effects of short-term treatment with atorvastatin in smokers with asthma--a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2011 Apr 7;11:16. doi: 10.1186/1471-2466-11-16.
19. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 2008 Jul 15;102(2):192-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.03.038.
20. El-Benna J, Dang PM, Périanin A. Towards specific NADPH oxidase inhibition by small synthetic peptides. *Cell Mol Life Sci*. 2012 Jul;69(14):2307-14. doi: 10.1007/s00018-012-1008-3.
21. Flora SJ. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloids exposure. *Oxid Med Cell Longev*. 2009 Sep-Oct;2(4):191-206. doi: 10.4161/oxim.2.4.9112.
22. Laleu B, Gaggini F, Orchard M, et al. First in class, potent, and orally bioavailable NADPH oxidase isoform 4 (Nox4) inhibitors for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Chem*. 2010 Nov 11;53(21):7715-30. doi: 10.1021/jm100773e.
23. Yao H, Edirisinghe I, Yang SR, et al. Genetic ablation of NADPH oxidase enhances susceptibility to cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice. *Am J Pathol*. 2008 May;172(5):1222-37. doi: 10.2353/ajpath.2008.070765.
24. Golomb BA, Evans MA. Potential link between HMG-CoA reductase inhibitor (statin) use and interstitial lung disease. *Med J Aust*. 2007 Aug 20;187(4):253. PMID:17708735.
25. Hecker L, Cheng J, Thannickal VJ. Targeting NOX enzymes in pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2012 Jul;69(14):2365-71. doi: 10.1007/s00018-012-1012-7.
26. Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):729-34. doi: 10.1136/thx.2005.057976.
27. Stefanska J, Sarniak A, Włodarczyk A, et al. Hydrogen peroxide and nitrite reduction in exhaled breath condensate of COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012 Oct;25(5):343-8. doi: 10.1016/j.pupt.2012.06.001.
28. Nadrous HF, Ryu JH, Douglas WW, Decker PA, Olson EJ. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2004 Aug;126(2):438-46. doi: 10.1378/chest.126.2.438.
29. Sutcliffe A, Hollins F, Gomez E, et al. Increased nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 expression mediates intrinsic airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 1;185(3):267-74. doi: 10.1164/rccm.201107-1281OC.
30. Samson KT, Minoguchi K, Tanaka A, et al. Inhibitory effects of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2006 Apr;36(4):475-82. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02470.x.
31. Li J, Wang JJ, Yu Q, Chen K, Mahadev K, Zhang SX. Inhibition of reactive oxygen species by Lovastatin downregulates vascular endothelial growth factor expression and ameliorates blood-retinal barrier breakdown in db/db mice: role of NADPH oxidase 4. *Diabetes*. 2010 Jun;59(6):1528-38. doi: 10.2337/db09-1057.

32. Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18(23):3506-15. PMID:21756232.
33. Katsuyama M, Matsuno K, Yabe-Nishimura C. Physiological roles of NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme. *J Clin Biochem Nutr*. 2012 Jan;50(1):9-22. doi: 10.3164/jcbn.11-06SR.
34. Kodgule R, Vaidya A, Salvi S. Newer therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *J Assoc Physicians India*. 2012 Feb;60 Suppl:8-13. PMID:23155806.
35. Kumar S. Free Radicals and Antioxidants: Human and Food System. *Adv Appl Sci Res*. 2011;2(1):129-135.
36. Ngkelo A, Meja K, Yeadon M, Adcock I, Kirkham PA. LPS induced inflammatory responses in human peripheral blood mononuclear cells is mediated through NOX4 and G α dependent PI-3kinase signaling. *J Inflamm (Lond)*. 2012 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1186/1476-9255-9-1.
37. Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Int J Gen Med*. 2011 Apr 4;4:261-71. doi: 10.2147/IJGM.S16779.
38. Rey FE, Cifuentes ME, Kiarash A, Quinn MT, Pagano PJ. Novel competitive inhibitor of NAD(P)H oxidase assembly attenuates vascular O $_2$ (-) \cdot and systolic blood pressure in mice. *Circ Res*. 2001 Aug 31;89(5):408-14. PMID:11532901.
39. ten Freyhaus H, Huntgeburth M, Wingler K, et al. Novel Nox inhibitor VAS2870 attenuates PDGF-dependent smooth muscle cell chemotaxis, but not proliferation. *Cardiovasc Res*. 2006 Jun 15;71(2):331-41. doi:10.1016/j.cardiores.2006.01.022.
40. Wingler K, Hermans JJ, Schiffers P, Moens A, Paul M, Schmidt HH. NOX1, 2, 4, 5: counting out oxidative stress. *Br J Pharmacol*. 2011 Oct;164(3):866-83. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01249.x.
41. Sun QA, Hess DT, Wang B, Miyagi M, Stamler JS. Off-target thiol alkylation by the NADPH oxidase inhibitor 3-benzyl-7-(2-benzoxazolyl)thio-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidine (VAS2870). *Free Radic Biol Med*. 2012 May 1;52(9):1897-902. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.046.
42. Pawlak J, Ziętkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A. Statins and asthma. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2011 Mar 25;65:177-89. PMID:21502694.
43. Padhye S, Dandawate P, Yusufi M, Ahmad A, Sarkar FH. Perspectives on medicinal properties of plumbagin and its analogs. *Med Res Rev*. 2012 Nov;32(6):1131-58. doi: 10.1002/med.20235.
44. Biswas S, Hwang JW, Kirkham PA, Rahman I. Pharmacological and dietary antioxidant therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Chem*. 2013;20(12):1496-530. PMID:22963552.
45. Imamura M, Okunishi K, Ohtsu H, et al. Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitization, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):44-9. doi: 10.1136/thx.2007.094540.
46. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Oct;123(8):487-98. doi: 10.1042/CS20120081.
47. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Jul 11;345:e4260. doi: 10.1136/bmj.e4260.
48. Santana AN, Kairalla RA, Carvalho CR. Potential role of statin use in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 1;177(9):1048. doi:10.1164/ajrccm.177.9.1048.
49. Takai S, Jin D, Ikeda H, Sakonjo H, Miyazaki M. Significance of angiotensin II receptor blockers with high affinity to angiotensin II type 1 receptors for vascular protection in rats. *Hypertens Res*. 2009 Oct;32(10):853-60. doi: 10.1038/hr.2009.116.
50. Borbély G, Szabadkai I, Horváth Z, et al. Small-molecule inhibitors of NADPH oxidase 4. *J Med Chem*. 2010 Sep 23;53(18):6758-62. doi: 10.1021/jm1004368.
51. Björkhem-Bergman L, Bergman P, Andersson J, Lindh JD. Statin treatment and mortality in bacterial infections--a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2010 May 19;5(5):e10702. doi: 10.1371/journal.pone.0010702.
52. Stanek E, Aubert R, Xia F, et al. Statin Exposure Reduces the Risk of Asthma-Related Hospitalizations and Emergency Room Visits in Asthmatic Patients on Inhaled Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(Suppl 2):S65. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.219.
53. Janda S, Park K, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. Statins in COPD: a systematic review. *Chest*. 2009 Sep;136(3):734-743. doi: 10.1378/chest.09-0194.
54. Xu JF, Washko GR, Nakahira K, et al. Statins and pulmonary fibrosis: the potential role of NLRP3 inflammasome activation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 1;185(5):547-56. doi: 10.1164/rccm.201108-1574OC.
55. Søyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2007 Feb;29(2):279-83. doi: 10.1183/09031936.00106406.
56. Jaulmes A, Sansilvestri-Morel P, Rolland-Valognes G, et al. Nox4 mediates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 via p38 MAPK pathway in cultured human endothelial cells. *Thromb Res*. 2009 Sep;124(4):439-46. doi: 10.1016/j.thromres.2009.05.018.
57. Yuan C, Zhou L, Cheng J, et al. Statins as potential therapeutic drug for asthma? *Respir Res*. 2012 Nov 24;13:108. doi: 10.1186/1465-9921-13-108.
58. Xu L, Dong XW, Shen LL, et al. Simvastatin delivery via inhalation attenuates airway inflammation in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol*. 2012 Apr;12(4):556-64. doi: 10.1016/j.intimp.2012.01.012.
59. Solanes Garcia I, Casan Clarà P. Causes of death and prediction of mortality in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2010 Jul;46(7):343-6. doi: 10.1016/j.arbres.2010.04.001. (in Spanish).
60. Schramm A, Matusik P, Osmenda G, Guzik TJ. Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascul Pharmacol*. 2012 May-Jun;56(5-6):216-31. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.012.
61. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, Wei L. The comparative effectiveness of statin therapy in selected chronic diseases compared with the remaining population. *BMC Public Health*. 2012 Aug 30;12:712. doi: 10.1186/1471-2458-12-712.
62. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res*. 2005 Jul 25;6:82. DOI:10.1186/1465-9921-6-82.
63. Altenhöfer S, Kleikers PW, Radermacher KA, et al. The NOX toolbox: validating the role of NADPH oxidases in physiology and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2012 Jul;69(14):2327-43. doi: 10.1007/s00018-012-1010-9.
64. Green DE, Murphy TC, Kang BY, et al. The Nox4 inhibitor GKT137831 attenuates hypoxia-induced pulmonary vascular cell proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Nov;47(5):718-26. doi: 10.1165/rcmb.2011-0418OC.
65. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Jun;12(3):315-22. doi: 10.1016/j.coph.2012.04.001.
66. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Risk of pneumonia in patients taking statins: population-based nested case-control study. *Br J Gen Pract*. 2011 Nov;61(592):e742-8. doi: 10.3399/bjgp11X606654.
67. Williams HC, Griendling KK. NADPH oxidase inhibitors: new antihypertensive agents? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Jul;50(1):9-16. doi:10.1097/FJC.0b013e318063e820.
68. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Potential benefits of statins on morbidity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Postgrad Med J*. 2009 Aug;85(1006):414-21. doi: 10.1136/pgmj.2008.078477.

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Борисова Т.П.¹

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Медикаментозне управління окислювально-відновним станом організму при захворюваннях органів дихання (частина 1)

Резюме. В огляді літератури викладена класифікація антиоксидантних лікарських засобів. Подані сучасні дані щодо інгібіторів активності NOX, а саме щодо природних, синтетичних неселективних, селективних, а також тих, що викликають блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, статинів. Показано дію статинів на окислюваль-

но-відновний статус, запалення і процеси ремоделювання бронхіального дерева при хронічній обструктивній хворобі легень.

Ключові слова: захворювання органів дихання; антиоксидантна система; медикаментозне управління; огляд

A.E. Abaturov¹, A.P. Volosovets², T.P. Borysova¹

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 1)

Abstract. The review of the literature presents the classification of antioxidant drugs. Modern data are presented on the inhibitors of NOX activity such as natural, synthetic (non-selective and selective), renin-angiotensin-aldosterone system blocking drugs and statins. The effect of statins on the oxida-

tion-reduction status, inflammation and remodeling processes of the bronchial tree in chronic obstructive pulmonary disease is shown.

Keywords: diseases of the respiratory system; antioxidant system; drug management; review