

Антиоксидантная активность у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и ишемической болезнью сердца

Изучены новые данные о роли антиоксидантной системы в механизмах патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Определен эффективный микрометод оценки общей антиоксидантной активности в плазме крови человека. Отмечен неоднозначный характер изменений системы окислители/антиоксиданты при ХОЗЛ, а также на фоне влияния сигаретного дыма. Показано, что при обострении кардиореспираторной патологии реакции свободнорадикального окисления усиливаются, однако с возрастом наблюдается неспецифичность изменений. Приведены сведения об эффективности различных препаратов антиоксидантного действия в лечении ХОЗЛ и в сочетании с ИБС. Намечены перспективы развития исследований в индивидуальном подборе лекарственных средств.

Ключевые слова:

система окислители/антиоксиданты, общая антиоксидантная активность, сигаретный дым, хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, препараты антиоксидантного действия.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) характеризуется ограничением воздушного потока, сопровождается системными проявлениями, которые оказывают серьезное влияние на качество жизни и выживание пациентов, включая одышку, истощение питания и дисфункцию скелетных мышц [24, 28]. Клинические и функциональные проявления ХОЗЛ связаны с повреждением легких, возникающим с помощью различных механизмов, в том числе хроническое воспаление, окислительный стресс, дисбаланс протеазы/антипротеазы и апоптоз [16, 28]. Хроническое воспаление обычно на 80–90 % является результатом влияния табачного дыма, на втором месте — чаще профессиональные воздействия [28].

Одним из предрасполагающих факторов в патогенезе ХОЗЛ признан окислительный, или оксидативный, стресс [15, 24, 37]. Термин «окислительный стресс» описывает последствия окислительно-антиоксидантного дисбаланса, причем с результатом в пользу окислителей [28]. Окислители представлены в основном свободными радикалами, генерируемыми фагоцитами и митохондриями, реактивными формами кислорода, такими как малоновый диальдегид (МДА), реакционноспособные виды азота, в том числе оксид азота (NO). МДА и NO являются токсичными продуктами, реагируют с белками и ДНК.

Следует отметить, что патогенетические механизмы развития ХОЗЛ совпадают с таковыми других патологических состояний. Курение и свободнорадикальное окисление входят в число основных патогенетических факторов, которые объединяют ХОЗЛ и ишемическую болезнь сердца (ИБС) [7–9]. Общность их течения подчиняется зако-



**Е.О. Крахмалова,
Л.М. Самохина,
Ю.Е. Харченко**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Крахмалова Олена Олегівна
д. мед. н., зав. відділу
кардіопульмонології

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
E-mail: woman@bigmir.net

Стаття надійшла до редакції
4 жовтня 2018 р.

ну взаимного отягощения. ИБС является основной причиной смертности у пациентов с ХОЗЛ [11, 26]. Пациенты, госпитализированные с острым обострением ХОЗЛ и сопутствующей ИБС, имеют большую длительность пребывания в стационаре, больший риск смерти, и эта группа имеет более тяжелую степень ХОЗЛ [11].

Из-за общности этиопатогенетических факторов, в том числе продукции активных форм кислорода (АФК), нарушения функции эндотелия, повышения адгезии тромбоцитов и лейкоцитов и пр., развитие ИБС на фоне ХОЗЛ считают вполне закономерным [10]. При этом сочетание ИБС и ХОЗЛ у лиц старших возрастных групп достигает 62 %, а 15-летняя выживаемость составляет не более 25 % [3].

Чтобы противостоять потенциальным вредным эффектам, живые организмы, и легкие в частности, разработали сложную антиоксидантную систему, включающую глутатион и cys-SH-белок. Глутатион — один из наиболее эффективных ферментативных антиоксидантов, и его активность, как считают, является важной особенностью оценки окислительного повреждения. При нормальных обстоятельствах дыхательные пути особенно богаты антиоксидантами [16]. С изменением антиоксидантного статуса связывают начало и тяжесть течения ХОЗЛ [35].

Антиоксидантные ферменты действуют в синергизме с активными формами кислорода, поэтому множество исследований посвящены оценке дисбаланса окислитель-антиоксидант в патогенезе ХОЗЛ [13, 16, 19, 33, 35]. Этот дисбаланс значительно выражен у пациентов с обострением ХОЗЛ [35]. У пациентов с ХОЗЛ от легкой до умеренной стадии нарушение функции легких связывают с повышенным окислительным стрессом и низкой аэробной емкостью [19]. Максимальная аэробная емкость и общие антиоксидантные показатели ниже у пациентов с ХОЗЛ по сравнению со здоровыми лицами. При ХОЗЛ обнаруживают умеренно отрицательные корреляции между общим содержанием окислителей и максимальной аэробной способностью и умеренно положительные — между содержанием антиоксидантов и максимальной аэробной способностью.

Для борьбы с окислительно-зависимыми механизмами разработаны антиоксидантные препараты, в частности малые тиоловые молекулы, активаторы ядерного фактора эритроид-2 и миметики каталитических ферментов [37]. Терапевтические эффекты лекарственных форм антиоксидантов в целом разочаровывающие. Дальнейшее использование антиоксидантов для лечения хронических респираторных заболева-

ний может потребовать применения высокоточных лекарственных средств и выявления чувствительных пациентов.

Цель работы — изучить новые данные о роли антиоксидантной системы в механизмах патогенеза ХОЗЛ и в сочетании с ИБС, особенности ее оценки и влияние нарушений функционирования данной системы на клиническое течение заболеваний, возможности медикаментозной коррекции.

Методы оценки антиоксидантной активности

Окислительный стресс можно оценивать и контролировать методом определения уровня биомаркеров в разных биологических образцах, особенно в сыворотке и выдыхаемом дыхательном конденсате [28]. Общую антиоксидантную активность (ОАА) в сыворотке крови определяют, используя I_2/KI - и H_2O_2 -потенциометрические, $KMnO_4$ -микротитрационный методы. Колориметрически измеряют ОАА с О-фенантролином, содержание глутатионпероксидазы — с помощью метода Хафмана и концентрацию МДА — с помощью тиобарбитурионидов [42]. Дополнительно определяют соотношение ОАА/концентрация сывороточного альбумина [14].

Существует электрохимический метод, основанный на способности антиоксидантов участвовать в электрохимических реакциях в качестве восстановителя [1]. При этом оценивают восстановительный потенциал исследуемого раствора.

Распространен метод ORAC (oxygen radical absorbance capacity — поглощающая способность кислородных радикалов), основанный на способности антиоксидантов перехватывать пероксильные радикалы, образующиеся при термическом разложении органических азосоединений, при этом измеряют уменьшение флуоресценции β-фитоэритрина.

Наибольшей чувствительностью обладают хемилюминесцентные методы. При хемилюминесцентном определении антиоксидантов в биологических объектах (сыворотка крови) используют параметры TRAP (total reactive antioxidant potential — общая потенциальная активность антиоксиданта) и метод TAR (total antioxidant reactivity — ОАА). Считается, что TRAP отражает количество антиоксиданта в системе, а TAR — его активность. Конечные численные значения величин выражаются в эквивалентах тролокса. Тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) — водорастворимый аналог токоферола (витамин Е) — в настоящее время принят за стандарт для оценки антиоксидантной активности, и его активность условно

принимается за единицу, а антиоксидантная активность исследуемого вещества выражается в эквивалентных молях тролокса.

Спектрофотометрически измеряют изменение оптической плотности растворов, содержащих специфические окрашенные свободные радикалы (катион-радикал 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат и радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил), к которым добавляют антиоксиданты [1, 30, 38]. Определяют способность антиоксиданта к взаимодействию с указанными радикалами.

Разработан эффективный метод определения ОАА в плазме крови человека с использованием 96-луночных планшетов [20]. При этом ОАА оценивают по индуцированному миоглобином окислению 2,2'-азино-ди(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) пероксидом водорода. Линейность калибровочной кривой поддерживают с использованием тролокса от 2,5 до 25 мкМ. Коэффициент вариации внутрисуточного анализа в плазме крови здоровых людей составляет 2,4%. Разница не наблюдается в течение суток. ОАА в плазме крови мужчин (569 ± 41) мкМ тролоксенового эквивалента, $n = 6$) выше, чем у женщин (430 ± 28), $n = 4$). Результаты при использовании данного метода определения ОАА показаны и в других исследованиях [24].

Состояние системы

оксиданты/антиоксиданты при ХОЗЛ

Окислительное повреждение дыхательных путей — важный механизм в патогенезе ХОЗЛ, при этом степень опосредованного окислителем ущерба зависит от эндогенной антиоксидантной защиты дыхательных путей [16]. Дисбаланс между антиоксидантами и окислителями является основным фактором риска развития патогенеза ХОЗЛ [33]. Уровни показателей оксидативного стресса, в том числе МДА, повреждения ДНК, значительно увеличены, в то время как общее количество антиоксидантов (тиолов, восстановленного глутатиона и ОАА) снижено у пациентов с ХОЗЛ [13, 22]. При ХОЗЛ наблюдаются более низкие концентрации витамина С и α -токоферола в сыворотке крови, чем у здоровых людей [35]. Кроме того, субъекты с содержанием α -токоферола < 14 мкмоль/л имеют в 6,4 раза больший риск развития ХОЗЛ, чем с ≥ 14 мкмоль/л. Показано, что уровень витамина С в плазме крови низкий (86,6%) у большинства мужчин с ХОЗЛ [33]. Уровень витаминов А и С в плазме крови низкий у недоедающих субъектов. ОАА самая низкая на IV стадии ХОЗЛ. Имеются также сведения, что окислительный стресс, оцененный по содержанию ПОЛ,

положительно коррелирует с концентрацией глутатиона в плазме крови мужчин с ХОЗЛ. Прогностическими для ОАА, по крайней мере, для мужчин с ХОЗЛ, оказались жизненная емкость легких и потребление β -каротина.

Некоторые авторы наблюдали низкую продукцию АФК в крови больных ХОЗЛ, что связывают с развитием персистирующего воспаления [10]. При этом стимулированный фагоцит начинает продуцировать супероксид, который превращается в перекись водорода. Супероксид и пероксид водорода участвуют в модификации макромолекул белков, липидов, нуклеиновых кислот как чужеродных, так и собственных, что ведет к появлению хемоаттрактантов, которые увеличивают миграцию фагоцитов, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг.

В период рецидива ХОЗЛ повышается уровень антиоксидантных ферментов наряду с повышением содержания продуктов ПОЛ. Липиды являются одним из субстратов для свободнорадикальных реакций. В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси, которые затем метаболизируются во вторичные продукты — МДА и третичные продукты ПОЛ.

Указывают, что активность глутатионпероксидазы выше у пациентов с ХОЗЛ, тогда как для каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) достоверных различий не обнаружено [13]. Имеются сведения, что у пациентов с ХОЗЛ уровни СОД вообще снижены [22]. Известно, что в легких пациентов с ХОЗЛ значительно снижается уровень СОД₃ — внеклеточной СОД (СОД внеклеточного матрикса), которая высоко экспрессируется в легких и функционирует как поглотитель кислородных радикалов [30]. СОД₃ ослабляет эмфизему и уменьшает окислительную фрагментацию внеклеточного матрикса в мышечной части легких, поэтому ее фармакологическое увеличение в легких может иметь терапевтический потенциал.

Оксид азота при ХОЗЛ определяет особенно высокую оксидативную активность в нижних отделах дыхательных путей, так как индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в основном при их воспалении [10]. Также наблюдают низкие уровни NO и пероксинитрита у пациентов с ХОЗЛ [13]. Показано, что снижение уровня пероксинитрита коррелирует с прогрессированием заболевания, объемом форсированного выдоха за 1 с, жизненной емкостью легких. Многофакторный анализ показал, что содержание NO связано с развитием патогенеза ХОЗЛ независимо от степени обструкции дыхательных путей. Считают, что оценка содержания NO и пероксинитрита может рассматриваться в ка-

честве эффектора развития ХОЗЛ, обструкции дыхательных путей только при наличии системного окислительного стресса. При этом следует учитывать, что у пациентов с тяжелым течением ХОЗЛ объем периферического выдыхаемого оксида азота коррелирует с функциональной способностью легких, в то время как параметры альвеолярного выдыхаемого NO коррелируют с оценками симптомов ХОЗЛ [25].

У пациентов с ХОЗЛ также обнаруживают значительно низкие значения времени задержки появления свободных радикалов, прямо коррелирующие с уровнями свободного трийодтиронина (cT_3) и свободного тетраидотиронина (cT_4), и высокий уровень тиротропина, или тиреотропного гормона (ТТГ) [24]. Значения времени задержки появления свободных радикалов коррелируют с концентрацией cT_3 достоверно. Уровни cT_3 ниже нормы у 12 из 32 пациентов. Более низкие значения времени задержки появления свободных радикалов наблюдают при нормальном уровне cT_3 , у пациентов с низким cT_3 отмечено дальнейшее его значительное снижение. При этом наблюдается высокая концентрация ТТГ при нормальном уровне cT_3 и ее последующее значительное увеличение у пациентов с низким cT_3 . Коэффициент липофильный коэнзим Q_{10} /холестерин выше при низком cT_3 в сравнении с нормальным с почти значимой разницей. Эти данные могут указывать на повышенный окислительный стресс при низком cT_3 и роль cT_3 в модулировании антиоксидантных систем.

В четырехглавых мышцах пациентов с ХОЗЛ уровни продуцирования супероксидных анионов, СОД, карбонилирования белка, окисления тяжелой цепи миозина и мионуклеи, содержание убиквитин-конъюгирующего энзима E2-14k, специфического мышечного F-box протеина — атрогина-1, фактора транскрипции FoxO1 и ядерного фактора р65 выше по сравнению с контролем [18]. При этом содержание тяжелой цепи миозина, креатинкиназы, карбоангидразы-3 (фермент, катализирующий обратимую реакцию гидратации диоксида углерода), транскрипционного фактора миогенина и быстроразрывного волокна уменьшено. Важно отметить, что у пациентов с легким течением ХОЗЛ, где тяжелая цепь миозина более окисленная, чем в контроле, ее содержание сохранено. Воспаление мышц и уровень глутатиона не отличаются между пациентами и контролем. У всех пациентов аномалии структуры мышц увеличены, в то время как мышечная сила и способность к физической нагрузке уменьшены. При тяжелом ХОЗЛ, когда мышечный окислительный стресс увеличивается независимо от формы тела, протекание убиквитинизации и потеря тяжелой

цепи миозина усиливаются только у пациентов с атрофией мышц. Предполагают, что окислительный стресс не модулирует потерю мышечного белка у этих пациентов.

Исследование полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 у 33 пациентов с ХОЗЛ и 33 здоровых людей методом полимеразной цепной реакции позволило выявить, что делеции генов GSTM1 и GSTT1 при ХОЗЛ значительно выше, чем в контроле [14]. На фоне этих хромосомных перестроек, при которых происходит потеря участка хромосомы, изменения ОАА у пациентов с ХОЗЛ, группами GSTM1(+) и GSTM1(–), и группами GSTT1(+) и GSTT1(–) статистически значимые. Кроме того, отмечена значительная разница в ОАА/альбумин между ХОЗЛ и контрольной группой. Логистический регрессионный анализ показал, что частота ХОЗЛ тесно связана с ОАА/альбумин. Считают, что полиморфизм GSTM1 и GSTT1 тесно коррелируют с патогенезом ХОЗЛ, а уровень ОАА/альбумин играет решающую роль в возникновении и развитии ХОЗЛ.

Влияние сигаретного дыма на антиоксидантную активность при ХОЗЛ

ХОЗЛ — воспалительное заболевание легких, в значительной степени связанное с воздействием сигаретного дыма [10, 30, 32]. Курение сигарет считают фактором риска развития ХОЗЛ, воспаления дыхательных путей и окислительного повреждения [10, 28, 40], а также основным фактором экзогенного вредного воздействия на дыхательные пути человека, что приводит к развитию ХОЗЛ [3]. Табачный дым содержит около 4700 различных токсических веществ, способных истощать антиоксидантную и антипротеазную защиту органов дыхания. В табачном дыме содержится значительное количество короткоживущих, но высокореактивных свободных радикалов (NO, диенов, олефинов) [10]. Это способствует активации свободнорадикальных процессов не только в легких, но и в системном кровотоке [3]. С течением времени в дыхательных путях развивается хронический воспалительный процесс, в том числе с участием микробной флоры. Длительное течение воспалительного процесса сопровождается образованием и попаданием в общий кровоток медиаторов воспаления: простагландинов, лейкотриенов, интерлейкинов, фактора некроза опухолей и пр. Системное действие медиаторов воспаления сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления.

При этом факторы, обуславливающие бронхоспазм, вызванные непрямыми агонистами,

различны у курильщиков и некурящих людей [34]. Сложность заключается в том, что триггеры, которые часто вызывают бронхиальную непроходимость в реальном мире, действуют косвенным механизмом.

Важную роль в развитии воспаления и эмфиземы легких, вызванных сигаретным дымом, играет окислительный стресс [10, 30]. Увеличение окислительного стресса способствует снижению ОАА в плазме крови пациентов с ХОЗЛ и курильщиков [36]. Субъекты с ХОЗЛ и курильщики имеют более низкую активность каталазы и СОД, чем некурящие. При этом плазменный церулоплазмин, ферритин, глутатионпероксидаза эритроцитов и глутатионредуктаза существенно не отличаются у субъектов с ХОЗЛ, курильщиков и здоровых некурящих.

Пациенты с ХОЗЛ ((49 ± 5) лет), по сравнению с нестрадающими ХОЗЛ ((48 ± 6) лет) со сходными периодами потребления табака ((30 ± 19) против (27 ± 14) пачко-лет), имеют значительно более низкие уровни восстановленного глутатиона и SH-групп ((40 ± 6) против (25 ± 5) мкг/мл и (54 ± 10) против (26 ± 5) мкг/г гемоглобина, соответственно) [28]. При этом обнаруживают и высокий уровень восстановленного глутатиона у пациентов с ХОЗЛ по сравнению со здоровыми некурящими или курильщиками, не страдающими ХОЗЛ. Диссонанс результатов исследования окислительного стресса объясняют разным состоянием физической активности субъектов или социально-экономическим статусом. В группе без ХОЗЛ уровень восстановленного глутатиона достоверно коррелирует с показателем физической активности, а SH-белки — с суммарной емкостью легких, остаточным объемом и показателем физической активности.

Сывороточная холинэстераза (КФ 3.1.1.8) выполняет в организме защитные функции. Повышение активности ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы считают связанным с окислительными и воспалительными процессами у пациентов с ХОЗЛ [12]. При этом у курильщиков с ХОЗЛ обнаружены положительные корреляции между активностью бутирилхолинэстеразы в плазме крови и биомаркерами окислительного повреждения протеинов, включая продукты окисления и карбонилирования белков.

Курение сигарет вызывает повышение уровня антиоксидантов на поверхности дыхательных путей (низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты в лейкоцитах) как у пациентов с нормальной функцией легких, так и у пациентов с ХОЗЛ [16]. При этом у лиц с ХОЗЛ обнаруживают притупление адаптивного ответа на сигаретный дым. Как следствие,

у пациентов с ХОЗЛ лейкоциты дыхательных путей, скорее всего, более восприимчивы к окислительному повреждению и индукции редокс-чувствительных сигнальных путей при воздействии сигаретного дыма или воспалительных оксигенатов на основе клеток. Эта неспособность повышать антиоксидантную защиту для смягчения окислительного стресса способствует порочному циклу воспаления, окислительного стресса и разрушения/ремоделирования тканей, наблюдаемого при ХОЗЛ, что приводит к симптоматическому ухудшению состояния этих пациентов.

При курении снижается деформабельность нейтрофилов [10]. Задержанные в капиллярах нейтрофилы окружены очень малым количеством плазмы, несущей антиоксидантный и антипротеолитический потенциал, что также создает условия для их патогенного действия. Сами процессы адгезии, агрегации сопровождаются усилением окислительного метаболизма и генерацией АФК. Нейтрофилы обладают как поглощательной, так и ферментативной активностью. Основную роль в разрушении структуры легкого при ХОЗЛ отводят способности фагоцитов генерировать АФК и высвобождать протеолитические ферменты (эластазу и коллагеназу), которые вызывают деструкцию протеинов легочного матрикса, способствуют разрушению эластина, коллагена, протеогликанов и бронхиального эпителия, приводят к развитию эмфиземы, усиливают приток нейтрофилов в легкие.

Влияние сигаретного дыма может индуцировать экспрессию эритроид 2-связанного ядерного фактора и таким образом усугублять окислительный стресс у мышей с ХОЗЛ [42]. В эксперименте показано, что влияние сигаретного дыма способствует увеличению в бронхоальвеолярной лаважной жидкости общего количества воспалительных клеток: после 4 нед за счет макрофагов, после 8 нед за счет нейтрофилов и лимфоцитов, после 12 нед за счет лимфоцитов и макрофагов [32]. При этом аэробная тренировка защищает от эмфиземы мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма. Отмечают снижение тканевого демпфирования и тканевую эластичность после 12 нед сочетанного воздействия. У мышей, подвергшихся действию сигаретного дыма, аэробная тренировка уменьшает степень увеличения количества воспалительных клеток. Защита, обеспечиваемая тренировкой, в основном наблюдается после адаптации к упражнениям. В результате тренировки увеличивается концентрация интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в четырехглавых мышцах и легких после 12 нед. При этом ОАА и концентрация СОД увеличены, а содержание фактора некроза

опухолей α и окислителей уменьшается в легких мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма. Защитные эффекты при травмах легких, вызванных действием сигаретного дыма, свидетельствуют о том, что противовоспалительные медиаторы и антиоксидантные ферменты играют важную роль при ХОЗЛ в основном после адаптации к физической нагрузке, то есть указаны временные эффекты регулярной умеренной тренировки.

При ХОЗЛ у курильщиков, по сравнению с некурящими, обнаруживают высокие уровни таких биомаркеров окислительного стресса, как 8-изопропан и H_2O_2 [28]. Следует также отметить, что количество сигарет (упаковка/год) и индекс курения (число/год) у мужчин с ХОЗЛ оказались не связанными с ОАА [33].

Также отмечают существенный вклад курения в снижение содержания NO [8–10]. Это связывают с возможным торможением NO-синтазы по типу обратной связи, так как при курении образуются очень высокие концентрации NO [10]. Механизм воздействия сигаретного дыма на развитие ХОЗЛ у человека и животных связывают с вкладом индуцибельной NO-синтазы в окислительный стресс [8, 9]. Оксид азота при ХОЗЛ имеет особенно высокую оксидативную активность в нижних отделах дыхательных путей, так как индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в основном при их воспалении [10].

Возможности медикаментозной коррекции окислительно-зависимых механизмов патогенеза ХОЗЛ

Окислительный стресс, стимулированный влиянием сигаретного дыма, и хроническое воспаление могут вызывать кортикостероидную резистентность, которую считают основным препятствием эффективного лечения ХОЗЛ [27]. Восстанавливает чувствительность к кортикостероидам кверцетин — полифенол, активный поглотитель кислорода, активатор аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы. Считают, что этот подход может стать новым в лечении ХОЗЛ.

Билирубин ослабляет вызванное курением легочное повреждение, подавляя воспалительную клеточную перестройку и секрецию провоспалительных цитокинов, увеличивая уровни противовоспалительных цитокинов и антиоксидантную активность (за счет СОД) в крысиной модели индуцированной дымом эмфиземы [40]. У крыс сигаретный дым уменьшает уровень общего и непрямого билирубина в сыворотке крови. Оценка способности билирубина защищать легкие от эмфиземы, вызванной курением, у 58 пациентов с ХОЗЛ и 71 не-ХОЗЛ позволи-

ла выявить, что общий уровень билирубина в сыворотке крови ниже у курильщиков с/без ХОЗЛ по сравнению с некурящими.

Антиоксидантная диета уменьшает воспаление и эмфизему, индуцированную сигаретным дымом, но увеличивает смертность [30]. Антиоксидантная диета значительно уменьшает нейтрофильное воспаление и эмфизему у мышей, подвергнутых воздействию высокой концентрации сигаретного дыма (общее количество твердых частиц: 250 мг/м³, 6 ч/сут, 5 дней/нед, 16 нед) по сравнению с обычной диетой. Но наблюдается повышенная смертность (53%) при высокой концентрации сигаретного дыма при питании мышей антиоксидантной диетой по сравнению с мышами, получавшими регулярную диету (13%). Анализ вскрытия выявляет обструкцию носового прохода из-за закупоривания слизистой. При этом антиоксидантная диета не влияет на антиоксидантную емкость бронхоальвеолярной жидкости или окислительное повреждение легочной ткани. Активность матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), ММП-9 (желатиназы А и В соответственно), функция которых заключается в разрушении внеклеточного матрикса, и содержание Pro — ММП-2 не коррелируют с защитными эффектами антиоксидантной диеты на эмфизему, индуцированную сигаретным дымом.

Фармакологическая стимуляция гуанилатциклазы предотвращает окислительный стресс, вызванный воздействием сигаретного дыма, и ассоциируется с ослабленным воспалительным ответом в легких [31]. Гуанилатциклаза является ключевым ферментом сигнального канала оксид азота/3'-5'-циклический гуанозинмонофосфат, предотвращает развитие эмфиземы и ремоделирование легочных сосудов в животных моделях ХОЗЛ.

Следует отметить, что для клинического применения при ХОЗЛ одобрено небольшое количество антиоксидантов, среди них — малая тиоловая молекула N-ацетил-1-цистеин, а в США — СОД, миметическая AEOL-10150 для тяжелого осложнения ХОЗЛ — лучевого пневмонита [37]. AEOL-10150 в настоящее время является предметом многочисленных программ, финансируемых правительством США, направленных на разработку комплекса в качестве медицинской контрмеры против угроз национальной безопасности. AEOL-10150 представляет собой металлопорфирин, специально предназначенный для нейтрализации реакционноспособных видов кислорода и азота. Нейтрализация этих видов снижает окислительный стресс, воспаление и последующие каскады повреждения тканей.

Защитную роль при окислительном стрессе и воспалении, вызванном воздействием сигаретного дыма, в модели ХОЗЛ *in vitro* показала комбинация антиоксидантов, содержащая микрофильтрованные молочные полипептиды, куркумин, витамин В₂, карнитин и N-ацетилцистеин (N-АЦ) [39]. Защитный эффект антиоксидантной композиции связывают с активацией ключевых генов, ответственных за реакцию на окислительный стресс и уменьшение содержания цитокинов, ответственных за воспаление. Антиоксидантные эффекты препарата подтверждались уменьшением проявления генов воспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, гена синтазы оксида азота и индукцией генов антиоксидантов, таких как гем-оксигеназа 1 (ГО-1), ядерный транскрипционный фактор — эритроид 2 и коактиватор-1α γ-рецепторов пероксисом.

N-Ацетилцистеин в дополнение к его муколитической активности уменьшает обострения ХОЗЛ путем модуляции окислительного стресса [15]. N-АЦ предотвращает воспалительную десенсибилизацию, вызванную влиянием липополисахарида. Концентрация N-АЦ ≥ 1 мкМ уменьшает прооксидантную реакцию (активность пероксидазы, содержание перекиси водорода, МДА, оксида азота) и улучшает антиоксидантную реакцию (ОАА, содержание глутатиона, СОД), индуцированную липополисахаридом. Более низкие концентрации N-АЦ (< 1 мкМ) не модулируют бронхиальный окислительный дисбаланс. Концентрации N-АЦ ≥ 300 мкМ ингибируют воспалительный ответ (высвобождение ИЛ-1β, ИЛ-8 и ФНО-α) дыхательных путей человека, вызванный ночной стимуляцией липополисахаридом, тогда как более низкие концентрации N-АЦ (≥ 1 мкМ) достаточны для уменьшения высвобождения ИЛ-6, вызванного липополисахаридом. Как антиоксидантный, так и противовоспалительный эффекты N-АЦ обратно коррелируют с высвобождением нейрокинина А. N-Ацетилцистеин может модулировать нейрогенный воспалительный ответ, индуцированный липополисахаридом, посредством ингибирования высвобождения нейрокинина А и, таким образом, снижать увеличение ИЛ-6. N-АЦ может модулировать отрицательные эффекты влияния липополисахарида в ходе обострения ХОЗЛ, вызывая как антиоксидантный, так и противовоспалительный эффекты при введении в высокие концентрации.

Пероральное лечение N-АЦ 600 г в течение 1 года может улучшить объем форсированного выдоха за 1 с, респираторные показатели и результат теста 6-минутной ходьбы [41]. Это касается пациентов с ХОЗЛ без аллели L. Следует

отметить, что степень обострения заболевания у пациентов с ХОЗЛ с L-аллелью намного выше, чем у пациентов с ХОЗЛ без аллели L. Классификация L+ (с L-аллелью: L/L, L/M, L/S) и L- (без L-аллели: M/M, M/S, S/S) основана на полиморфизме промотора гена гем-оксигеназы-1 (ГО-1), в соответствии с количеством n повторов: класса S (< 27 n), класса M (27–32 n) и класса L (> 32 n). ГО-1 играет защитную роль как антиоксидант в легких, а полиморфизм промотора гена ГО-1 ассоциируется с тяжестью и прогнозом течения ХОЗЛ.

Известно также, что у мышей N-АЦ не предотвращает повреждение легких (эмфизему и хроническое воспаление), вызванное хроническим воздействием высоких уровней озона (2,5 м.д., 3 ч/12 экспозиций, более 6 нед) [23]. N-АЦ 100 мг/кг внутривентально вводили перед каждым воздействием (профилактика) или после завершения воздействия (терапия) в течение 6 нед. Изменения функции легких, эмфизема были необратимыми после прекращения воздействия озона и не были отменены N-АЦ.

Считают также, что модуляторы NO, то есть ингибиторы NO-синтазы и доноры NO, могут оказаться весьма полезными при лечении ХОЗЛ [10].

Лечение с использованием печеночного фактора роста, который представляет собой альбумин-билирубиновый комплекс с антифибротическими, антиоксидантными и антигипертензивными эффектами даже на внепеченочных участках, нормализует физиологические и морфологические параметры и уровни различных системных воспалительных биомаркеров в хронической модели ХОЗЛ, связанной с воздействием сигаретного дыма [32].

Лечение с использованием витаминов С и Е может способствовать снижению риска развития ХОЗЛ [35]. Восьмичасовая добавка к стандартному лечению 400 МЕ дважды в день витамина Е увеличивает содержание некоторых эндогенных антиоксидантов (SH-групп плазмы крови и каталазы красных клеток) у пациентов с ХОЗЛ, не обеспечивая никакой дополнительной клинической пользы [29].

Известно также о благоприятном влиянии потребления клетчатки на хронические респираторные симптомы у взрослых, которые не зависят от потребления антиоксидантов, витаминов [21]. Обнаружены положительные ассоциации между функцией легких и потреблением клетчатки из всех источников, а также только из зерновых или фруктов. Доказано, что пищевые волокна независимо связаны с лучшей функцией легких и снижают распространенность ХОЗЛ.

Некоторые особенности функционирования оксидант-антиоксидантной системы при ХОЗЛ в сочетании с ИБС

Особое внимание привлекает коморбидность ХОЗЛ и ИБС [3, 8–10, 17, 26]. Значительную роль в патогенезе этих заболеваний играет хроническое системное воспаление и окислительный стресс [17, 26]. При этом основными патогенетическими факторами, объединяющими эти заболевания, считают курение и свободнорадикальное окисление [3]. При ХОЗЛ в сочетании с ИБС развивается оксидативный стресс, который представляет собой выраженную активацию процессов свободнорадикального окисления (СРО) и следующую за ним реакцию тканей и систем организма [10]. При стенокардии, после каждого эпизода транзиторной ишемии, реперфузия миокарда сопровождается значительной активацией СРО и выбросом липопероксидов в кровь, антиоксидантная защита крови снижается. Оксидативный стресс инактивирует генерируемый эндотелием оксид азота. NO участвует в регуляции сосудистого тонуса в легочных артериях и венах человека, влияет на тяжесть нарушений и прогрессирования заболеваний [8, 9]. Прирост NO и эндотелийзависимая вазодилатация у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС меньше в сравнении с группой только ХОЗЛ или ИБС [10]. Дефицит оксида азота усугубляется сочетанием ХОЗЛ и ИБС по сравнению с монозаболеванием (ХОЗЛ, ИБС) [2]. Усиление дефицита NO ведет к развитию осложнений ИБС (инфаркта, инсульта и пр.) [10]. При этом поступление молекулярного кислорода в очаг ишемии вызывает резкое увеличение высвобождения кислородных радикалов, что в сочетании с истощением антиоксидантной защиты несет угрозу для эндотелия сосудов.

Клиренс NO происходит путем образования стабильных метаболитов оксида азота (СМОА) — нитритов и нитратов, которые достаточно реакционные, постоянно превращаются друг в друга [8, 9]. При кардиореспираторной патологии, особенно при ее обострении, когда реакции СРО усиливаются, происходит повышенный метаболизм свободного NO, возможно, за счет связывания его с супероксидными радикалами и образованием мощного окислителя — пероксинитрита [2, 10]. Кислородные радикалы снижают биодоступность NO, уменьшают его синтез, что может быть обусловлено локальным дефицитом L-аргинина [10]. Причиной снижения биодоступности NO нередко может быть и нарушение его выделения из пораженного атеросклерозом эндотелия.

Исследование больных пожилого возраста с ХОЗЛ + ИБС, ХОЗЛ, ИБС, общий стаж

курильщика (16,00 + 2,72), (6,06 + 2,27) и (10,8 + 3,0) пачко-лет соответственно, позволили выявить низкое содержание СМОА у всех больных. И это обуславливают возможным снижением синтеза NO, его дефицитом, вовлечением в клиренс NO промежуточных стадий взаимодействия с супероксидом или гемоглобином и образованием пероксинитрита, восстановлением NO-редуктазой, а также отсутствием воспалительного процесса [7–9]. Снижение СМОА связывают с поражением коронарных сосудов, но, учитывая неспецифичность изменений на фоне патологического состояния организма, указывают на проявление возрастных изменений, обусловленных снижением активности эндотелиальной NO-синтазы, возрастными изменениями в эндотелиоцитах, снижением экспрессии генов, накоплением кальция, перестройкой липидного слоя мембран [8, 9].

У вышеуказанных больных-курильщиков пожилого возраста отмечены корреляции изменений содержания СМОА и активности эндотелиальной эластазы, что может быть связано с увеличением содержания малоэластичной соединительной ткани в сердце и сосудах, формированием изменений объема под влиянием колебаний давления [7]. Также это может быть обусловлено снижением синтетических процессов с возрастом, угнетением функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, вовлечением в клиренс NO промежуточных стадий взаимодействия с супероксидом или гемоглобином и образованием пероксинитрита.

Защитная роль оксида азота при ИБС проявляется ингибированием синтеза эндотелиоцитами межклеточных (ICAM-1) и поверхностных (VCAM-1) молекул адгезии, что снижает адгезию и миграцию лейкоцитов, контролируя процессы воспаления в сосудистой стенке. У больных ХОЗЛ различные цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α и др.) изменяют структуру и функции эндотелиальных клеток [10]. Установлена связь между повышением уровня С-реактивного белка, рассматриваемого как маркер системного воспаления, и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации эндотелия, а также между ФНО- α , нарушением экспрессии адгезивных молекул и развитием эндотелиальной дисфункции.

Изучение обострений ХОЗЛ II–III стадии в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией позволило разработать дифференцированные подходы к противовоспалительному и сердечно-защитному действию комбинаций препаратов рофлумиласта — ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа, нестероидного противовоспалительного средства, направленного на устранение воспали-

тельных процессов, связанных с ХОЗЛ, и кверцетина, обладающего антиоксидантным, мембраностабилизирующим и противовоспалительным эффектами [4, 5].

Спектр лекарственных средств, которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОЗЛ, включает в себя: кратко и длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/длительно действующие β_2 -агонисты — ДДБА), антиоксиданты, муколитики и вакцины. Основой лечения стабильного ХОЗЛ являются бронходилататоры длительно действия — длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА: формотерол, сальметерол, индакатерол) или длительно действующие антагонисты мускариновых рецепторов (тиотропия бромид, гликопирроний). Хорошо зарекомендовала себя фиксированная комбинация ДДБД (ДДБА в комбинации с длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов). Доказана безопасность тиотропия бромида при лечении пациентов с ХОЗЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Следует учесть, что у пожилых людей со множественными состояниями лекарственные средства не могут давать такие же преимущества, которые наблюдаются у пациентов моложе или без мультиморбидности [2]. Лекарства, назначенные для одного состояния, могут отрицательно влиять на другие результаты. Такой ситуацией является использование β -блокаторов при ХОЗЛ, сочетанной с ИБС. Имеются сведения, что у пожилых людей β -блокаторы не влияют на появление сердечных, легочных событий. Это делает актуальным поиск доступных алгоритмов

лечения сочетанной патологии для применения у пациентов пожилого возраста.

Выводы

1. Эффективный микрометод оценки ОАА в плазме крови человека с использованием индуцированного миоглобином окисления 2,2'-азиноди3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты пероксидом водорода.

2. Система оксиданты/антиоксиданты при ХОЗЛ изменяется неоднозначно: может наблюдаться увеличение оксидативного стресса на фоне снижения ОАА, низкая продукция АФК или повышение ОАА и содержания продуктов ПОЛ. При ХОЗЛ в сочетании с ИБС отмечена неспецифичность изменений системы оксиданты/ОАА с возрастом.

3. Влияния сигаретного дыма связывают с притуплением адаптивного ответа, снижением деформальности нейтрофилов, при этом индекс курения у мужчин с ХОЗЛ не связывают с ОАА.

4. Эффективными в лечении ХОЗЛ считают кверцетин, билирубин, фармакологическую стимуляцию гуанилатциклазы, потребление клетчатки; для клинического применения одобрены N-АЦ, СОД, АЕОЛ-10150; полезными считают модуляторы NO, использование печеночного фактора роста. При кардиореспираторной патологии, особенно при ее обострении, когда реакции СРО усиливаются, предлагают использовать комбинацию ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа и кверцетина, комбинированный препарат аскорил.

Перспективными считают разработку и применение высокоточных лекарственных средств и оценку чувствительности пациентов к тем или иным препаратам.

Конфликт интересов нет. Участие авторов: главная идея статьи и редактирование материала — Е.О. Крахмалова; концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста — Л.М. Самохина; обработка материала — Ю.Е. Харченко.

Список литературы

1. Алексеев А.В., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азо-бис (2-амидинопропана) // Вестн. моск. ун-та. — Сер. 2, Химия. — 2012. — Т. 53, № 3. — С. 187—193.
2. Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца // Тер. архив. — 2014. — № 3. — С. 20—23.
3. Бова А.А., Лапицкий Д.В. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Современные подходы к диагностике и лечению: методические рекомендации. — Минск: Асобны, 2007. — 56 с.
4. Герич П.Р., Яцишин Р.І. Ефективність використання комбінації рофлуміласту та кверцетину для корекції кисеньнезалежних механізмів і фагоцитарної активності клітин макрофагальної системи у хворих із загостренням хронічних обструктивних

захворювань легень при поєднанні з ішемічною хворобою серця // Лікарська справа. Врacheбне дело. — 2015. — № 1—2. — С. 67—76.

5. Герич П.Р., Яцишин Р.І. Лікування та профілактика поєднаної кардіореспіраторної патології при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень // Лікарська справа. Врacheбне дело. — 2014. — № 7—8. — С. 38—46.
6. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Королева Т.В., Королева М.Е. Комбинированный препарат аскорил при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Тер. архив. — 2013. — Т. 85, № 8. — С. 91—94.
7. Крахмалова О.О., Самохина Л.М., Калашник Д.М., Бондар Т.М. Порушення функціонального стану ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень та ішемічній хворобі серця // «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» // Матер. наук.-практ. конфер. з міжнародною участю 7 листопада 2013 р. за редакцією Г.Д. Фадеєнко та ін. — Харків, 2013. — С. 180.

8. Крахмалова О.О., Самохіна Л.М., Калашник Д.М., Бондар Т.М. Стабільні метаболіти оксиду азоту у курців похилого віку при хронічному обструктивному захворюванні легень та ішемічній хворобі серця // Матер. наук.-практ. конфер. з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії», Харків, 25—26 квітня 2013 р.— С. 164.
9. Крахмалова О.О., Самохіна Л.М., Калашник Д.М. Стабільні метаболіти оксиду азоту при хронічному обструктивному захворюванні легень та ішемічній хворобі серця // Міжнародна наук.-практ. конфер. «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави», Одеса, 5—6 квітня 2013 р.— С. 88—92.
10. Поплавская Э.Э., Лис М.А. Состояние функции эндотелия и активность фагоцитоза при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.— 2010.— Т. 29, № 1.— С. 29—31.
11. Aliyali M., Mehravaran H., Abedi S. et al. Impact of Comorbid Ischemic Heart Disease on Short — Term Outcomes of Patients Hospitalized for Acute Exacerbations of COPD // Tanaffos.— 2015.— Vol. 14 (3).— P. 165—171.
12. Ben Anes A., Ben Nasr H., Garrouch A. et al. Alterations in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in chronic obstructive pulmonary disease: relationships with oxidative and inflammatory markers // Mol. Cell Biochem.— 2017. doi:10.1007/s11010-017-3246-z.
13. Ben Anes A., Fetoui H., Bchir S. et al. Increased oxidative stress and altered levels of nitric oxide and peroxynitrite in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlation with disease severity and airflow obstruction // Biol. Trace Elem. Res.— 2014.— Vol. 161 (1).— P. 20—31. doi: 0.1007/s12011-014-0087-4.
14. Cao T., Xu N., Wang Z., Liu H. Effects of Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms and Antioxidant Capacity per Unit Albumin on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Oxid. Med. Cell Longev.— 2017.— Vol. 2017.— P. 6232397. doi:10.1155/2017/6232397.
15. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F. et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation // Respir Res.— 2017.— Vol. 18 (1).— P. 26. doi:10.1186/s12931-016-0500-y.
16. Dove R.E., Leong-Smith P., Roos-Engstrand E. et al. Cigarette smoke — induced induction of antioxidant enzyme activities in airway leukocytes is absent in active smokers with COPD // Eur. Clin. Respir J.— 2015.— Vol. 2.— doi: 10.3402/ecrj.v2.27837.
17. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yildiz A.I. et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD // Clin. Respir. J.— 2017.— Vol. 11 (6).— P. 751—756. doi: 0.1111/crj.12412.
18. Fermoselle C., Rabinovich R., Ausin P. et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? // Eur. Respir. J.— 2012.— Vol. 40.— P. 851—862.
19. Genç A., Üçok K., Şener Ü. et al. Association analyses of oxidative stress, aerobic capacity, daily physical activity, and body composition parameters in patients with mild to moderate COPD // Turk. J. Med. Sci.— 2014.— Vol. 44 (6).— P. 972—979.
20. Kambayashi Y., Binh N.T., Asakura H.W. et al. Efficient Assay for Total Antioxidant Capacity in Human Plasma Using a 96 — Well Microplate // J. Clin. Biochem. Nutr.— 2009.— Vol. 44 (1).— P. 46—51.
21. Kan H., Stevens J., Heiss G., Rose K.M., London S.J. Dietary fiber, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease in the atherosclerosis risk in communities study // Am. J. Epidemiol.— 2008.— Vol. 167 (5).— P. 570—578.
22. Li C., Yan L., Xu J. Correlations between lipid ratio/oxidative stress status in COPD patients and pulmonary hypertension as well as prognosis // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.— 2016.— Vol. 41 (11).— P. 1168—1174.
23. Li F., Wiegman C., Seiffert J.M. et al. Effects of N-acetylcysteine in ozone — induced chronic obstructive pulmonary disease model // PLoS One.— 2013.— Vol. 8 (11).— P. e80782. doi:10.1371/journal.pone.0080782.
24. Mancini A., Corbo G.M., Gaballo A. et al. Relationship between plasma antioxidants and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.— 2012.— Vol. 120 (10).— P. 623—628. doi:10.1055/s-0032-1323808.
25. McCurdy M.R., Sharafkhaneh A., Abdel-Monem H. et al. Exhaled nitric oxide parameters and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease // J. Breath Res.— 2011.— Vol. 5 (1).— P. 016003. doi: 10.1088/1752-7155/5/1/016003.
26. Mihalache A., Fitting J.W., Nicod L.P. Chronic obstructive pulmonary disease and its links with cardiovascular risk factors // Rev. Med. Suisse.— 2015.— Vol. 11 (495).— P. 2154—2156.
27. Mitani A., Azam A., Vuppusetty C. et al. Quercetin restores corticosteroid sensitivity in cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease // Exp. Lung Res.— 2017.— Vol. 43 (9—10).— P. 417—425. doi:10.1080/01902148.2017.1393707.
28. Moussa S.B., Sfafi I., Tabka Z. et al. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study // Libyan J. Med.— 2014.— Vol. 9, iss. 1.— P. 23873. doi:10.3402/ljm.v9.23873.
29. Nadeem A., Raj H.G., Chhabra S.K. Effect of vitamin E supplementation with standard treatment on oxidant-antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease // Indian J. Med. Res.— 2008.— Vol. 128 (6).— P. 705—711.
30. Nyunoya T., March T.H., Tesfaigzi Y., Seagrave J. Antioxidant diet protects against emphysema, but increases mortality in cigarette smoke — exposed mice // COPD. 2011.— Vol. 8 (5).— P. 362—368. doi:10.3109/15412555.2011.600361.
31. Paul T., Salazar-Degracia A., Peinado V.I. et al. Soluble guanylate cyclase stimulation reduces oxidative stress in experimental Chronic Obstructive Pulmonary Disease // PLoS One.— 2018.— Vol. 13 (1).— P. e0190628. doi:10.1371/journal.pone.0190628.eCollection 2018.
32. Pérez-Rial S., Del Puerto-Nevado L., Girón-Martínez A. et al. Liver growth factor treatment reverses emphysema previously established in a cigarette smoke exposure mouse model // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.— 2014.— Vol. 307 (9).— P. L718—26. doi:10.1152/ajplung.00293.2013.
33. Pirabassi E., Najafiyani M., Cheraghi M. et al. What are the antioxidant status predictors' factors among male chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients? // Glob. J. Health Sci.— 2012.— Vol. 5 (1).— P. 70—78. doi:10.5539/gjhs.v5n1p70.
34. Prieto L., Palop J., Llusar R. et al. Effects of cigarette smoke on methacholine — and AMP — induced air trapping in asthmatics // J. Asthma.— 2015.— Vol. 52 (1).— P. 26—33. doi:10.3109/02770903.2014.944981.
35. Rodríguez — Rodríguez E., Ortega R.M., Andrés P. et al. Antioxidant status in a group of institutionalised elderly people with chronic obstructive pulmonary disease // Br. J. Nutr.— 2016.— Vol. 115 (10).— P. 1740—1747. doi:10.1017/S0007114516000878.
36. Tavilani H., Nadi E., Karimi J., Goodarzi M.T. Oxidative stress in COPD patients, smokers, and non — smokers // Respir. Care.— 2012.— Vol. 57 (12).— P. 2090—2094. doi:10.4187/respcare.01809.
37. Thomson N.C. Targeting oxidant — dependent mechanisms for the treatment of respiratory diseases and their comorbidity // Curr. Opin. Pharmacol.— 2017.— Vol. 40.— P. 1—8. doi:10.1016/j.coph.2017.11.013.
38. Troost F.J., Saris W.H., Haenen G.R. et al. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: Effects of iron application. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2003.— Vol. 285.— P. G354—359.
39. Vanella L., Li Volti G., Distefano A. et al. A new antioxidant formulation reduces the apoptotic and damaging effect of cigarette smoke extract on human bronchial epithelial cells // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2017.— Vol. 21 (23).— P. 5478—5484. doi:10.26355/eurrev.201712_13938.
40. Wei J., Zhao H., Fan G., Li J. Bilirubin treatment suppresses pulmonary inflammation in a rat model of smoke — induced emphysema // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 2015.— Vol. 465 (2).— P. 180—187. doi:10.1016/j.bbrc.2015.07.133.
41. Zhang J.Q., Zhang J.Q., Fang L.Z. et al. Effect of oral N-acetylcysteine on COPD patients with microsatellite polymorphism in the heme oxygenase — 1 gene promoter // Drug. Devel. Ther.— 2015.— Vol. 9.— P. 6379—6387. doi:10.2147/DDDT.S91823.
42. Zhao Q.J., Liu X.J., Zeng X.L., Bao H.R. Effect of PM2.5 on the level of nuclear factor erythroid — 2 related factor 2 in chronic obstructive pulmonary disease mice and its relationship with oxidative stress // Zhonghua Yi Xue Za Zhi.— 2016.— Vol. 96 (28).— P. 2241—2245. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.28.009.

О.О. Крахмалова, Л.М. Самохіна, Ю.Є. Харченко

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Антиоксидантна активність у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця

Вивчено нові дані про роль антиоксидантної системи в механізмах патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Визначено ефективний мікрометод оцінки загальної антиоксидантної активності в плазмі крові людини. Зауважено неоднозначний характер змін системи оксиданти/антиоксиданти при ХОЗЛ, а також на тлі впливу сигаретного диму. Показано, що при загостренні кардіореспіраторної патології реакції вільнорадикального окислення посилюються, але з віком спостерігається неспецифічність змін. Наведено дані про ефективність різних препаратів антиоксидантної дії в лікуванні ХОЗЛ і в поєднанні з ІХС. Окреслено перспективи розвитку досліджень в індивідуальному підборі лікарських засобів.

Ключові слова: система оксиданти/антиоксиданти, загальна антиоксидантна активність, сигаретний дим, хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, препарати антиоксидантної дії.

O.O. Krakhmalova, L.M. Samokhina, Yu.E. Kharchenko

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The antioxidant activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease

New data on the role of the antioxidant system in the mechanisms of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in combination with coronary heart disease (CHD) have been studied. An effective micromethod for the assessment of total antioxidant activity in human blood plasma has been defined. The ambiguous nature of the oxidant/antioxidant system changes in COPD as well as effects of tobacco smoke have been outlined. It has been shown that at the cardiorespiratory pathology aggravation, the free radical oxidation reactions enhance, but with aging, the nonspecific changes are observed. Information on the effectiveness of various antioxidant drugs in the treatment of COPD and in combination with CHD is given. Prospects for the development of research in the individual selection of medications are outlined.

Key words: oxidant/antioxidant system, general antioxidant activity, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, antioxidant medications.