

Изменение маркеров оксидативного стресса при атопии и современные методы коррекции окислительного метаболизма

С.К. Соодаева, И.А. Климанов

Болезни органов дыхания занимают первое место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации, что определяет их высокое социальное бремя. Среди детей и подростков наблюдается непрерывный рост распространенности болезней легких, что в ближайшие годы приведет к увеличению числа взрослых больных с хронической легочной патологией. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения до 2020 г. ожидается дальнейший рост числа больных хронической обструктивной болезнью легких и **бронхиальной астмой (БА)** [1, 2].

Исследования программы ISAAC показали, что распространенность БА среди детей колеблется от 2,6 до 48%, причем у 90% пациентов имеется атопическая форма БА [3]. Атопическая БА часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, которые служат ее предшественниками, – аллергическим ринитом и атопическим дерматитом. Распространенность атопии, подтвержденной положительными кожными пробами хотя бы к одному из аэроаллергенов, оказывается необычно высокой – до 45% всего населения. При этом заболеваемость аллергической патологией на протяжении последних 30 лет удваивается каждое десятилетие [4].

В настоящее время при оценке характера воспалительного процесса в респираторном тракте большое значение придается исследованию метаболизма **оксида азота (NO)**. Являясь малым парамагнитным радикалом без электрического заряда, NO легко проходит сквозь мембраны, хорошо растворяется в воде и особенно в липидах, что позволяет NO вступать в реакции на значительном удалении от места образования. NO оказывает аутокринное и паракринное действие: будучи синтезирован в каких-либо клетках, он способен влиять на метаболические процессы как в самих этих клетках, так и в рядом расположенных клетках [5].

В легких NO синтезируется практически любыми клетками: эпителиоцитами, эндотелиоцитами легочных и бронхиальных сосудов, тучными клетками, макрофагами,

миоцитами [6]. Оксид азота вовлечен в патогенез многих легочных заболеваний, в частности БА, и может служить биологическим маркером воспаления [5, 6].

Повреждающее действие NO реализуется путем развития **окислительного стресса**, обусловленного усилением генерации **активных форм кислорода (АФК)** и активных форм азота. Выраженность окислительного стресса может быть оценена по изменению концентрации метаболитов NO (нитраты, нитриты, нитрозотиолы, нитротирозины и др.) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) [7].

Поскольку окислительный стресс имеет ключевое значение в патогенезе практически всех заболеваний респираторного тракта [8], для успешной патогенетической терапии необходимо применение препаратов с антиоксидантными свойствами. Среди них наиболее изучен **N-ацетилцистеин (NAC, Флуимуцил)**, обладающий прямой и непрямой антиоксидантной активностью. Прямой антиоксидантный механизм обусловлен взаимодействием свободной сульфгидрильной группы NAC с электрофильными группами АФК и образованием стабильного дисульфида NAC (рис. 1) [9]. NAC способен инактивировать подавляющее большинство АФК, в том числе наиболее токсичные формы – пероксинитрит, гипохлорит и гидроксильные радикалы.

Непрямой антиоксидантный эффект Флуимуцила определяется тем, что NAC служит предшественником глута-

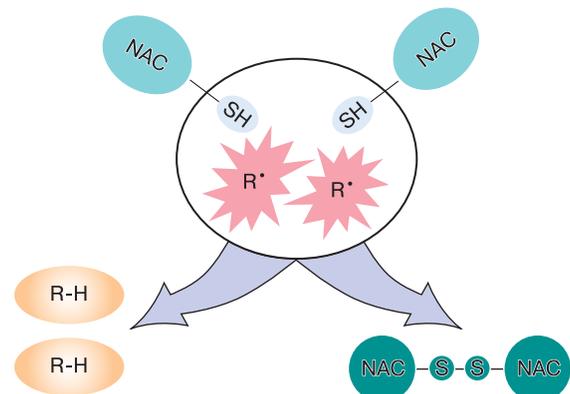


Рис. 1. Механизм прямого антиоксидантного действия NAC. R• – радикал.

Лаборатория клинической биофизики НИИ пульмонологии ФМБА России.

Светлана Келдибековна Соодаева – профессор, зав. лабораторией.

Игорь Александрович Климанов – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник.

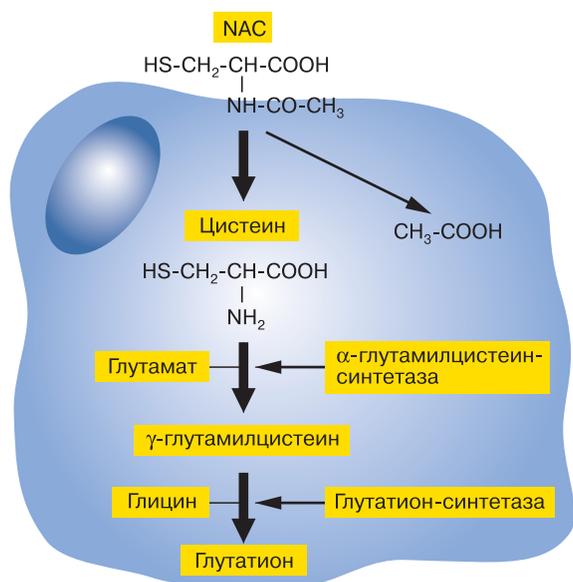


Рис. 2. Механизм непрямого антиоксидантного действия NAC.

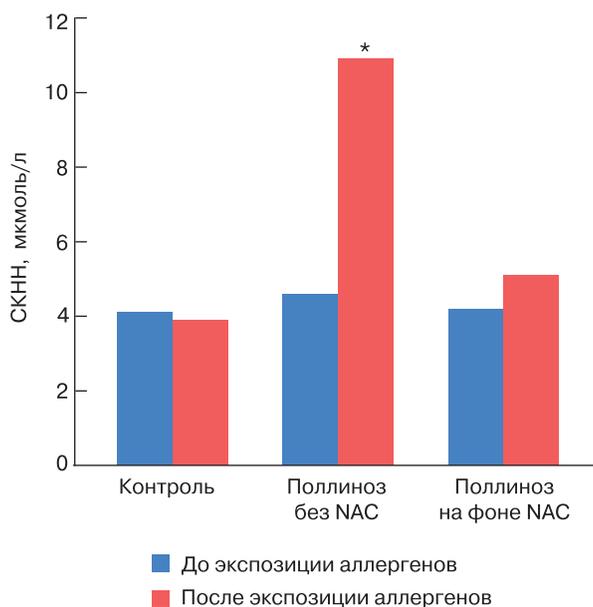


Рис. 3. Динамика СКНН в КВВ у детей с поллинозом до и после сезонной экспозиции аллергенов. * – различия с исходным значением и с группой контроля достоверны, $p < 0,05$.

тиона (рис. 2). Глутатион – это трипептид, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина, он является наиболее значимым из низкомолекулярных антиоксидантов. Глутатион за счет сульфгидрильной группы цистеина обеспечивает защиту от эндогенных и экзогенных оксидантов, а также является субстратом для ферментов глутатионового цикла. При недостаточном поступлении цистеина глутатион может синтезироваться из экзогенного NAC, в молекуле которого ацетилрадикал связан с аминогруппой, что позволяет обеспечить доставку активной формы цис-

теина для синтеза глутатиона. Следует подчеркнуть, что у других дериватов цистеина сульфгидрильные группы заблокированы, поэтому только NAC способствует эффективному синтезу глутатиона [9].

Благодаря антиоксидантным и муколитическим свойствам NAC применяется в терапии пневмоний, бронхитов, хронической обструктивной болезни легких, острых респираторных вирусных инфекций, интерстициальных заболеваний легких и другой респираторной патологии [9].

Распространенность **поллиноза** в разных странах колеблется от 4 до 35% населения, в некоторых регионах достигая 80%. Несмотря на кажущуюся безобидность симптомов поллиноза, у большинства пациентов отмечается склонность к утяжелению состояния, расширению спектра аллергенов и снижению эффективности проводимой терапии. Несвоевременная и неадекватная терапия поллиноза может ухудшать качество жизни больного, приводить к увеличению прямых затрат на лечение и развитию более тяжелой патологии, в частности БА [10].

Целью нашего исследования стало изучение влияния NAC (Флуимуцила) на динамику маркеров аллергического воспаления у детей с поллинозом до и после экспозиции сезонных аллергенов. Нами были изучены изменения **суммарной концентрации нитратов и нитритов (СКНН)** в КВВ у детей с поллинозом на фоне предсезонной терапии NAC и в отсутствие антиоксидантной терапии. Показатели стабильных метаболитов оксида азота в КВВ отражают степень свободнорадикального повреждения, тяжесть воспаления в респираторном тракте и могут применяться у пациентов с атопией для мониторинга воспаления и эффективности проводимой терапии.

Материал и методы

Обследование включало общеклинические методы (анализы крови, мочи, ЭКГ, рентгенография грудной клетки), спирометрию с бронходилатационным тестом, кожные аллергопробы, оценку качества жизни, а также исследование стабильных метаболитов оксида азота в КВВ.

Было обследовано 135 детей: 95 человек с поллинозом и 40 здоровых детей (группа контроля). Одной группе пациентов с поллинозом ($n = 45$) проводилась предсезонная терапия NAC в дозе 200 мг/сут (30 дней в январе–феврале), а другая группа ($n = 50$) антиоксидантной терапии не получала.

Во всех группах КВВ исследовался до (январь–февраль) и после (апрель–май) экспозиции пыльцевых аллергенов. СКНН определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, с предварительным восстановлением нитратов до нитритов [11].

Результаты и обсуждение

До контакта с пыльцевыми аллергенами не было выявлено достоверных отличий по СКНН в КВВ между контрольной группой и группами пациентов с поллинозом (рис. 3).

В контрольной группе не было выявлено достоверного изменения СКНН в КВВ до и после контакта с пыльцевыми

аллергенами ($4,1 \pm 0,9$ и $3,9 \pm 0,5$ мкмоль/л). У пациентов с поллинозом, не получавших предварительной антиоксидантной терапии НАС, отмечено достоверное увеличение СКНН после экспозиции аллергенов с $4,6 \pm 1,1$ до $10,9 \pm 3,9$ мкмоль/л ($p = 0,034$). В группе детей с поллинозом, которым проводилась предсезонная терапия НАС, содержание метаболитов оксида азота в КВВ достоверно не увеличилось в сезон поллинииции (см. рис. 3). СКНН до и после экспозиции пыльцевых аллергенов составила $4,2 \pm 0,8$ и $5,1 \pm 1,0$ мкмоль/л, что достоверно не отличалось от контрольных значений.

Вне сезона поллинииции нами не обнаружено изменений СКНН в КВВ у детей с поллинозом по сравнению с контрольной группой, что указывает на отсутствие воспалительных изменений в респираторном тракте.

Повышение СКНН в КВВ на фоне поллинииции у пациентов, которые не получали антиоксидантной профилактики, свидетельствует о развившемся аллергическом воспалении и усилении генерации активных форм азота и АФК, что привело к повышению концентрации в выдыхаемом воздухе диспергационных частиц с увеличенной концентрацией нитратов и нитритов.

Предсезонная терапия НАС (Флуимуцил в течение 30 дней по 200 мг/сут) препятствует усилению свободно-радикальных процессов в респираторном тракте в ответ на причинно-значимые пыльцевые аллергены. При этом НАС проявляет не прямые антиоксидантные свойства в качест-

ве предшественника эндогенного антиоксиданта глутатиона, способствуя эффективной модуляции окислительных реакций [9].

Представленные результаты свидетельствуют о том, что предсезонное применение НАС (Флуимуцила) предотвращает негативные проявления окислительного стресса при поллинозе у детей за счет усиления эндогенных систем антиоксидантной защиты. Благодаря выраженной антиоксидантной и иммуномодулирующей активности НАС может с успехом применяться у пациентов с поллинозом.

Список литературы

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М., 1985.
2. Аллергия у детей. Основы лечения и профилактики / Под ред. Геппе Н.А., Ревякиной В.А. М., 2002.
3. Огородова Л.М., Астафьева Н.Г. // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 9. С. 4.
4. Хаитов Р.М. и др. // Новости науки и техники. 1998. № 9. С. 26.
5. Pfeiffer S. et al. // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 34051.
6. Adnot S. et al. // Respir. Physiol. 1995. V. 101. № 2. P. 109.
7. Barnes P.J., Belvisi M.G. // Thorax. 1993. V. 48. P. 1034.
8. Соодаева С.К. // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. Чучалина А.Г. М., 1998. С. 92.
9. Чучалин А.Г. и др. Флуимуцил: механизмы действия и назначение в терапии заболеваний органов дыхания. М., 2004.
10. Павлова К.С., Курбачева О.М. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 4. С. 47.
11. Запруднова Е.А. Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при атопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. ●

Книги Издательского холдинга «АТМОСФЕРА»



Клинические исследования. 2-е изд., испр. и доп. (автор О.Г. Мелихов)

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства. Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Второе издание (первое издание выпущено в 2003 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2004 по 2007 г. 200 с.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru