

D.Nowak¹, M.Prozynski², T.Pietras¹, R.Stolarek¹, P.Mazerant³, M.Leder³

**ДЕЙСТВИЕ МЕСТНОГО ИММУНОКОРРЕКТОРА
СО СВОЙСТВАМИ ВАКЦИНЫ ИРС 19 НА КОНЦЕНТРАЦИЮ
ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА И АКТИВНОСТЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ
В СМЫВАХ ИЗ ПОЛОСТИ НОСА У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ***

¹отделение пульмонологии и аллергологии, медицинский институт Лодзинского университета,
²лаборатория Института туберкулеза и легочных болезней по изучению бронхов,
³студенты медицинского института Лодзинского университета, г. Лодзь

AN INFLUENCE OF THE LOCAL IMMUNE CORRECTOR IRS 19 WITH VACCINE PROPERTIES
ON HYDROGEN PEROXIDE CONCENTRATION AND MYELOPEROXIDASE ACTIVITY
IN NASAL WASHES FROM CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS

Dariusz Nowak, Michal Prozynski, Tadeusch Pietras, Robert Stolarek, Piotr Mazerant, Michal Leder

Summary

Twenty eight adults of both genders with chronic bronchitis participated in the open trial studying the influence of the local immune modulating drug IRS 19 with vaccine properties on polymorphonuclear leukocytes number, H₂O₂ concentration and myeloperoxidase activity in nasal washes. The polymorphonuclear leukocytes number increased from 4460±3960 to 10490±10950 cells per ml ($p<0.02$) after two months of IRS 19 use. This effect accompanied by the myeloperoxidase activity and the H₂O₂ concentration increase in 2.6 and 1.4 times, correspondingly ($p<0.001$). As the "polymorphonuclear leukocytes and myeloperoxidase — H₂O₂ — Cl⁻" system is the first-line defence against pathogenic microorganisms, the changes mentioned above are likely to be one of the mechanisms enhancing the airways antibacterial immunity in response to the IRS 19 therapy.

Резюме

Двадцать восемь взрослых больных обоего пола, страдающие хроническим бронхитом, приняли участие в открытом исследовании, посвященном изучению эффекта применения местного иммуномодулирующего препарата со свойствами вакцины ИРС 19 на число полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), концентрацию H₂O₂ и активность миелопероксидазы (МЛП) в смывах из полости носа. Число ПМЯЛ, выделявшихся из полости носа, увеличилось после двух месяцев применения ИРС 19 с 4460±3960 до 10 490±10 950 клеток на мл ($p<0,02$). Этот эффект сопровождался повышением активности МЛП и концентрации H₂O₂, соответственно, в 2,6 и 1,4 раза ($p<0,001$). Поскольку система ПМЯЛ и МЛП — H₂O₂ — Cl⁻ находится на переднем крае защиты от проникновения патогенных микроорганизмов, можно предположить, что упомянутые выше изменения могут представлять собой один из механизмов, приводящих к повышению антибактериального иммунитета в области дыхательных путей в ответ на лечение препаратом ИРС 19.

Введение

Природные иммунные механизмы дыхательных путей, защищающие от инфекций, состоят из различных клеточных и гуморальных элементов. Полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) являются важным элементом этих механизмов. Эти клетки способны поглощать микроорганизмы и освобождать множество медиаторов, включая протеолитические ферменты и реакционноспособные метаболиты кислорода с выра-

женной бактерицидной активностью [6]. Среди таких соединений важную роль играет перекись водорода (H₂O₂), поскольку она способна преобразовываться в хлорноватистую кислоту и гидроксильные радикалы, обладающие высокой бактерицидной активностью [4,6,25]. Миелопероксидаза (МЛП), представляющая собой фермент, содержащийся в азурофильных гранулах ПМЯЛ, катализирует окисление убиквитарных

* Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 1997, 45, 67-71.

ионов Cl^- перекисью водорода с последующим образованием $HOCl$ [18,26,30]. Таким образом, опосредуемая кислородом бактерицидная активность в эпителиальной жидкости слизистой оболочки может частично зависеть от уровня H_2O_2 и активности МЛП. Иммунотерапия, проводимая при помощи бактериальных лизатов, является хорошо известным методом, применяемым для усиления неспецифического сопротивления возбудителям инфекций. Введение бактериальных лизатов внутрь проводилось с тем, чтобы стимулировать митогенный ответ лейкоцитов периферической крови и повысить уровень IgA , IgG и IgM [1,9,24]. У больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой это снижало число, продолжительность и тяжесть обострений основного заболевания [1,31]. Инкубирование мышиных лейкоцитов с бактериальными лизатами индуцировало дыхательный взрыв фагоцитоза, выражавшийся в увеличении производства супероксидных анионов и в усилении катаболизма глюкозы через гексозомонофосфатный шунт *in vitro* [14]. В проведенном недавно открытом исследовании с участием 100 больных, страдавших хроническим бронхитом, было обнаружено, что интраназальное введение ИРС 19 (интраназальный спрей, содержащий лизаты 19 наиболее распространенных патогенных организмов) увеличивает соотношение $CD4$ и $CD8$ в крови ($CD4$ — антигенный маркер хелперных Т-лимфоцитов, $CD8$ — антигенный маркер супрессорных и цитотоксических Т-лимфоцитов) и изменяет субпопуляции клеток воспалительного инфильтрата (ПМЯЛ и альвеолярные макрофаги) в нижних дыхательных путях, что было установлено посредством бронхоальвеолярного лаважа [23]. Эти данные позволяют предположить, что при местном применении ИРС 19 может изменять число клеток воспалительного инфильтрата (прежде всего ПМЯЛ) в эпителиальной жидкости слизистой оболочки полости носа. В связи с этим в данном исследовании мы изучали эффект 2-месячного интраназального введения ИРС 19 на число ПМЯЛ, активность МЛП и концентрацию H_2O_2 в смывах из полости носа у больных, страдавших хроническим бронхитом.

Материалы и методы

Реактивы. Хренопероксидаза типа II (HRP, 200 Е/мг твердого вещества), 4-окси-3-метокси-фенилуксусная кислота (гомованилиновая кислота), человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) и о-дианизидина дигидрохлорид (о-ДД) производства фирмы Сигма Кемикал Ко. (Сент-Луис, штат Миссури, США). 30% раствор H_2O_2 был приобретен у фирмы РОСН (Гливице, Польша). Все остальные реактивы были чистыми для анализа. 30% раствор H_2O_2 был 100-кратно разведен забуференным фосфатом физиологическим раствором (ЗФР) и хранился в темном месте при $4^\circ C$. Актуальную концентрацию H_2O_2 рассчитывали по оптической плотности раствора при

длине волны 320 нм ($E=81 \text{ см}^{-1} \text{ М}^{-1}$) [13]. Водный раствор хренопероксидазы (1 Е/мл) с добавлением 400 мкМ гомованилиновой кислоты применяли только свежим и приготавливали непосредственно перед исследованием.

Больные. В исследование было включено 28 больных (14 мужчин и 14 женщин) с хроническим бронхитом (табл.1), у которых не наблюдалось никаких клинических обострений заболевания на протяжении последних 2 месяцев. В анамнезе больных не имелось сведений об атопических заболеваниях. Больные получали лечение агонистами β_2 -адренорецепторов, антихолинэргическими препаратами, теофиллином и муколитическими средствами (амброксол или бромгексин). Шесть больных получали кортикостероиды внутрь (энкортон) в суточных дозах, не превышавших 10 мг. Во время исследования не разрешалось применять кортикостероиды посредством ингаляции или интраназального введения. 11 больных не курили, 14 — бросили курить и 3 — были курильщиками. Среднее количество сигарет, выкуриваемых за день, и среднее кумулятивное количество выкуренных сигарет, выраженные в "пачко-годах" (т.е. количество сигарет в пачках, выкуриваемых ежедневно, по отношению к числу лет) составило у бросивших курить, соответственно, 14 ± 5 и $17,7 \pm 10,6$, а у курильщиков — соответственно, 13 ± 3 и $6,7 \pm 2$. Длительность хронического бронхита варьировала от 4 лет до 21 года (в среднем 9 ± 7 лет). В течение двух лет, предшествовавших началу исследования, все его участники перенесли за год не менее двух обострений хронического бронхита. Ни одна из женщин не была беременной и ни одна из них не принимала гормональных противозачаточных средств. Исследование было одобрено комиссией по этике Медицинского университета и от каждого больного было получено информированное согласие на участие в нем.

Протокол исследования. Всех больных, включенных в исследование, попросили посетить клинику для

Таблица 1

Характеристики больных с хроническим бронхитом

Показатели	Мужчины	Женщины	Вся группа
Количество больных	14	14	28
Возраст (годы)	$50,3 \pm 9,5$	$49,3 \pm 4,5$	$49,8 \pm 7,2$
ФЖЕЛ (%) А	$81,7 \pm 18,4$	$90,6 \pm 13,4$	$84,9 \pm 15,8$
В	$78,4 \pm 17,9$	$90,5 \pm 17,4$	$83,9 \pm 18,7$
ФЖЕЛ ₁ (%) А	$70,3 \pm 22,1$	$73,9 \pm 18,6$	$72,1 \pm 20,4$
В	$70,5 \pm 24,5$	$80,5 \pm 20,4$	$75,1 \pm 23,3$

Примечание. Спирометрические данные до (А) и после лечения (В) выражены в процентах. Все данные выражены как средние значения \pm стандартное отклонение. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ₁ — форсированная жизненная емкость легких в 1 секунду.

проведения исследования функции легких. Спирометрию проводили между 8 и 10 часами утра при помощи спирометра *Flowscreen* (фирма Эрих Егер ГмбХ&Ко., Германия), обеспеченного компьютерной программой, совместимой со стандартами Американского общества по болезням органов грудной полости [3]. Перед проведением исследования функции легких каждый больной в течение 6 часов воздерживался от приема агонистов β_2 -адренорецепторов. Смывы из полости носа получали в тот же день. Для этого очищали левую ноздрию, 5 раз последовательно закапывая в нее и отсасывая порции изотонического раствора хлорида натрия объемом 5 мл. Затем закапывали в ту же ноздрию 6 мл изотонического раствора хлорида натрия. После 10-минутной инкубации промывочную жидкость отсасывали в пластиковую пробирку и центрифугировали (400 x г, 10 мин, 4°C). Средний объем аспирированной жидкости составлял $4,1 \pm 0,9$ мл. Надосадочную жидкость сливали в пробирку Эппендорфа и хранили при -80°C не более 14 дней до определения концентрации H_2O_2 и активности МЛП. Предыдущие эксперименты с 10^{-7} М раствором H_2O_2 показали, что при таких условиях хранения концентрация H_2O_2 остается стабильной. Осажденные клетки ресуспендировали в 1 мл ЗФР, содержащего 0,1 % человеческого сывороточного альбумина, и подсчитывали при помощи гемоцитометра. Дифференциальный подсчет числа клеток проводили на мазках, полученных для каждого образца, методом окрашивания по Гимзе [20,21]. В конце визита больные получали препарат ИРС 19 для интраназального введения производства фирмы Солвей (по две дозы в каждую ноздрию 4 раза в день в течение 60 дней). Второй визит назначался на 30-й день лечения (для получения больным дополнительного количества препарата), а третий (последний) визит — на день окончания лечения. В день третьего визита проводили спирометрию и получали смывы из полости носа так, как это описано выше.

Определение концентрации перекиси водорода. Содержание H_2O_2 в смывах из полости носа определяли методом *Ruch* и др. [27], который был несколько модифицирован. При этом 10 мкл смыва из полости носа смешивали с 90 мкл ЗФР и 100 мкл раствора хренопероксидазы (1 Е/мл), содержащего 400 мкМ гомованилиновой кислоты и инкубированного в течение 60 мин при 37°C . После этого образец смешивали с 300 мкл ЗФР и 125 мкл 0,1 М NaOH-глицинового буфера (рН 12,0) с добавлением 25 мМ ЭДТА и переносили в микрокювету (PE 5200-4339). Продукт окисления гомованилиновой кислоты, служивший мерой количества H_2O_2 , определяли спектрофлуориметрическим методом при помощи спектрофлуориметра LS-50 фирмы *Perkin Elmer* (Норволк, Коннектикут, США), работая в режиме считывания. Ширину щели устанавливали на 10 нм как для эмиссии, так и для возбуждения, а общее время составляло 0,1 с. Возбуждение измеряли при 312 нм, а эмиссию — при 420 нм.

Результаты измерения переводили в нМ при помощи уравнения регрессии $Y=0,03X-0,322$ (Y — нано-моли H_2O_2 на один литр конденсата из выдыхаемого воздуха, X — степень эмиссии при длине волны 420 нм, выраженная в произвольных единицах), оцененного по измерениям трех серий калибровочных растворов с 19 последовательно повышаемыми концентрациями (от 0,01 до 10 нМ). Доверительный уровень составлял 95%, а значение p — менее 0,03 и 0,00001, соответственно, для константы и коэффициента регрессии. Оценка уравнения регрессии проводилась по методу наименьших квадратов. Нижний предел обнаружения H_2O_2 составлял 0,1 нМ.

Определение активности пероксидазы. Активность МЛП в смывах из полости носа определяли так, как это уже описывалось ранее [16]. 50 мкл смыва смешивали с 540 мкл 0,1 М фосфатного буфера (рН 6,2) и 70 мкл 3,9 мМ раствора о-ДД в 0,9 М метаноле, а затем добавляли 70 мкл 15 мМ H_2O_2 . После 15 мин инкубации при 37°C останавливали реакцию добавлением 0,1 мл 0,15 М *sodium acide* и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 470 нм (*Ultraspec III*, фирма *Pharmacia LKB*) в сравнении с холостой пробой, содержащей соответствующие количества фосфатного буфера, о-ДД и H_2O_2 . Результаты измерения переводили в 10^{-7} Е/мл образца при помощи уравнения регрессии $Y=6,415X-0,565$ (Y — единицы активности МЛП на один литр смыва из полости носа, X — абсорбция при длине волны 470 нм), оцененного по измерению трех серий калибровочных растворов с 14 повышающимися значениями активности МЛП (от 0,01 до 0,7 Е/л). Уровень достоверности составлял 95%, а значение p — менее 0,0001 как для константы, так и для коэффициента регрессии. Нижний предел обнаружения активности МЛП составлял 0,05 Е/мл.

Статистический анализ. Полученные у больных данные выражались в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Если результаты определения концентрации H_2O_2 и активности МЛП в смывах из полости носа были ниже предела чувствительности метода, их принимали, соответственно, за 0 нМ и 0 Е/л. Для определения различий между результатами, полученными при исследовании смывов из полости носа до и после лечения ИРС 19, применяли парную t -статистику. Значение p менее 0,05 считалось значимым.

Для измерения степени связи между измеряемыми переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона. Все расчеты проводили при помощи компьютерной программы *Microsoft Excel* (версия 5.0).

Результаты

Больные хорошо переносили ИРС 19, и не было отмечено ни одного побочного эффекта. Только один больной сообщил о гиперемии слизистой полости носа, связанной с применением ИРС 19, которая спон-

Таблица 2

Число клеток в смывах из полости носа до и после двухмесячного лечения препаратом ИРС 19

Клетки $\times 10^3/\text{мл}$	Лечение препаратом ИРС 19	
	до	после
Нейтрофилы	4,46 \pm 3,96	10,49 \pm 10,95*
Эпителиоциты	6,29 \pm 7,59	5,74 \pm 3,60
Общее число клеток	11,12 \pm 11,02	16,75 \pm 12,19

Примечание. * Статистически достоверное различие сравнительно со значением, полученным до лечения ($p < 0,02$).

танно прошла после первых пяти дней лечения. Данные спирометрии (ФЖЕЛ и ФЖЕЛ₁) не претерпели никаких изменений на всем протяжении исследования (см. табл.1). Это может объясняться отбором больных со стабильным течением хронического бронхита и отсутствием инфекционных осложнений. Табл.2 демонстрирует влияние ИРС 19 на число клеток в смывах из полости носа. После двух месяцев интраназального введения ИРС 19 общая концентрация клеток в смывах повысилась в 1,5 раза. Это повышение произошло главным образом за счет значительного притока ПМЯЛ в эпителиальную жидкость слизистой оболочки полости носа. Число ПМЯЛ в смывах увеличилось в 2,3 раза, т.е. с 4460 \pm 3960 до 10 490 \pm 10 950 кл./мл ($p < 0,02$).

Этот приток ПМЯЛ сопровождался увеличением в 1,4 раза концентрации H_2O_2 в смывах из полости носа. Исходный уровень H_2O_2 (до лечения) составлял 0,32 \pm 0,14 нМ. Среднее увеличение содержания H_2O_2 , связанное с лечением ИРС 19, составило 0,13 \pm 0,13 нМ ($p < 0,001$). У 3 больных до лечения и у одного больного после лечения ИРС 19 уровень H_2O_2 был ниже чувствительности метода определения (0, нМ). Метод определения активности МЛП позволил обнаружить ее до лечения только у 14 больных (50%). У остальных 14 больных с хроническим бронхитом активность МЛП была ниже чувствительности метода и принималась за 0 Е/л. Таким образом, средний уровень активности МЛП в смывах

Таблица 3

Эффект двухмесячного лечения препаратом ИРС 19 (изменение уровня H_2O_2 и активности МЛП в смывах из полости носа).

Параметр	Лечение препаратом ИРС 19	
	до	после
Активность МЛП (Е/л)	0,05 \pm 0,05	0,13 \pm 0,14*
Концентрация H_2O_2 (нМ)	0,32 \pm 0,14	0,46 \pm 0,22*

Примечание. * Статистически достоверное различие сравнительно со значением, полученным до лечения ($p < 0,001$).

вах из полости носа для всей группы, состоявшей из 28 больных, страдавших хроническим бронхитом, изначально составлял 0,05 \pm 0,05 Е/л (табл.3).

Лечение ИРС 19 привело к увеличению среднего значения активности МЛП в 2,6 раза, т.е. до 0,13 \pm 0,14 Е/л. Кроме того, доля отрицательных результатов определения активности МЛП в смывах из полости носа снизилась после лечения ИРС 19 с 50 до 25%.

Не было выявлено корреляции между повышением активности МЛП и числом ПМЯЛ ($r = 0,06$, $p < 0,2$), между повышением активности МЛП и концентрацией H_2O_2 ($r = 0,17$, $p < 0,3$), а также между повышением концентрации H_2O_2 и числом ПМЯЛ в смывах из полости носа ($r = 0,08$, $p < 0,4$).

Обсуждение

Мы обнаружили, что интраназальное введение ИРС 19 приводило к увеличению числа ПМЯЛ в смывах из полости носа у больных, страдавших хроническим бронхитом. Этот эффект сопровождался повышением средней активности МЛП и концентрации H_2O_2 . Поскольку МЛП и H_2O_2 совместно с убиквитарным анионом Cl формируют систему, генерирующую мощный бактерицидный агент НСЮ [4], можно предположить, что лечение при помощи ИРС 19 способно усиливать зависящую от кислорода иммунную защиту, препятствующую проникновению патогенных микроорганизмов в эпителиальную жидкость слизистой оболочки полости носа. За увеличение числа ПМЯЛ, а также за увеличение активности МЛП и повышение концентрации H_2O_2 в смывах из полости носа во время лечения ИРС 19 могут быть ответственны различные механизмы. Здесь, например, может идти речь о хемотаксической и прайминг-активности некоторых компонентов бактериальных лизатов (эндотоксины, примесные белки эндотоксинов, N-формилпептиды) и/или стимуляции местной генерации хемотаксических факторов (например, активация комплемента) для ПМЯЛ [5,10,11].

В докладе о нашем предыдущем исследовании мы сообщили, что у больных, страдавших хроническим бронхитом и получивших двухмесячное лечение ИРС 19, обнаруживалось статистически достоверное уменьшение числа ПМЯЛ и макрофагов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [23]. Увеличение числа ПМЯЛ и макрофагов в нижних дыхательных путях у больных, страдающих хроническим бронхитом (особенно у курильщиков), является типичным признаком ответа на воспаление дыхательных путей [19]. Нельзя исключить, что индуцированное ИРС 19 повышение антибактериального иммунитета в области верхних дыхательных путей может приводить к снижению частоты инфекций дыхательного тракта, а тем самым и к ослаблению воспалительных процессов в нижних дыхательных путях.

ПМЯЛ представляют собой богатый источник МЛП, присутствующей в их азурофильных гранулах [6,26]. Ряд наблюдений свидетельствует о положительной корреляции между активностью МЛП в тканях и интенсивностью притока ПМЯЛ при воспалении [12,29]. В то же время мы не обнаружили корреляции между увеличением числа ПМЯЛ и повышением активности МЛП в смывах из полости носа. Это согласуется с нашими двумя предыдущими исследованиями, показавшими отсутствие роста активности МЛП в воспаленных тканях конечностей и легких у мышей [19,22]. Возможно, что реакционноспособные метаболиты кислорода и протеазы, освобождаемые из активированных ПМЯЛ, могут инактивировать пероксидазы, включая МЛП. Это предположение может быть подтверждено результатами экспериментов, демонстрирующих инактивацию МЛП под действием HClO и H_2O_2 *in vitro* [2,28]. Более того, ПМЯЛ могут утрачивать около половины активности их МЛП во время поглощения микроорганизмов [7], сопровождающегося значительным увеличением производства реакционноспособных метаболитов кислорода [4]. Точно так же отсутствие корреляции между ростом концентрации H_2O_2 и активностью МЛП, а также между ростом концентрации H_2O_2 и числа ПМЯЛ может объясняться катализируемым МЛП превращением H_2O_2 в HClO . С другой стороны, другие клетки (такие, как эпителиоциты) могут служить дополнительным источником H_2O_2 в эпителиальной жидкости слизистой оболочки. У трех (11%) из 28 больных с хроническим бронхитом удалось обнаружить H_2O_2 в смывах из полости носа. Этот результат отличается от наших последних наблюдений, когда частота отрицательных результатов определения H_2O_2 в конденсате из выдыхаемого воздуха у здоровых пробандов и бессимптомных курильщиков составила, соответственно, 78 и 51% [17]. Мы обнаружили, что испарение H_2O_2 из полости носа способствует обнаружению H_2O_2 в конденсате из выдыхаемого воздуха [17]. Столь различные результаты могут быть обусловлены тем, что активность ферментов-антиоксидантов (например, каталазы и глутатионпероксидазы) в нижних отделах дыхательных путей выше, чем в эпителиальной жидкости слизистой оболочки полости носа [8]. В заключение следует сказать, что интраназальное введение ИРС 19 приводит к статистически достоверному увеличению числа ПМЯЛ и повышению значений первых двух компонентов системы МЛП — H_2O_2 — Cl^- в смывах из полости носа у больных, страдающих хроническим бронхитом. Поскольку и те и другие обладают мощной бактерицидной активностью, можно считать, что это и есть один из механизмов, приводящих к повышению антибактериального иммунитета в области дыхательных путей при применении местного иммуномодулирующего препарата ИРС 19.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abdou M.A., Hanna K.M., El Attar S. et al.* Influence of a bacterial extract, broncho-vaxom, on clinical and immunological parameters in patients with intrinsic asthma. *Int. J. Immunotherapy* 1993; 9: 127–133.
2. *Andrews P.C., Krinsky N.* A kinetic analysis of the interaction of human myeloperoxidase with hydrogen peroxide, chloride ions, and protons. *J. Biol. Chem.* 1982; 257: 13240–13245.
3. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1987 update. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1285–1298.
4. *Babior B.M.* Oxidants from phagocytes agents of defense and destruction. *Blood* 1984; 64: 959–966.
5. *Bandekar J.R., Castagna R., Sultzter B.M.* Roles of protein kinase C and G proteins in activation of murine resting B lymphocytes by endotoxin-associated protein. *Infect. and Immun.* 1992; 60: 231–236.
6. *Borregard N., Lolllike K., Kielsen L., Sengelov H. et al.* Human neutrophil granules and secretory vesicles. *Eur. J. Haematol.* 1993; 51: 187–198.
7. *Bradley P.P., Christensen R.D., Rothstein C.* Cellular and extracellular myeloperoxidase in pyrogenic inflammation. *Blood* 1982; 60: 618–622.
8. *Cantin A.M., Fells G.A., Hubbard R.C., Crystal R.C.* Antioxidant macromolecules in the epithelial lining fluid of the normal human lower respiratory tract. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 962–971.
9. *Clot J., Andry M.* Immunostimulation induite par lysat bacterien lyophilise. Etude in vitro des responses specifiques et non specifiques. *Med. Hyg.* 1980; 38: 2776–2782.
10. *Cohen M.S., Mao J., Rasmussen G.T. et al.* Interaction of lactoferrin and lipopolysaccharide (LPS): Effects on the antioxidant property of lactoferrin and the ability of LPS to prime human neutrophils for enhanced superoxide formation. *J. Infect. Dis.* 1992; 166: 1375–1378.
11. *Follin P., Danlgren C.* Phagocytosis by lipopolysaccharide primed human neutrophils is associated with increased extracellular release of reactive oxygen metabolites. *Inflammation* 1992; 16: 83–91.
12. *Goldblum S.E., Wu K.M., Jay M.* Lung myeloperoxidase as a measure of pulmonary leukostasis in rabbits. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1978–1985.
13. *Homann-Muller J.W.T., Weening R.S., Ross D.* Production of hydrogen peroxide by phagocytizing human granulocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 1975; 85: 198–207.
14. *Mauel J., Van Pham T., Kreis B., Bauer J.* Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int. J. Immunopharmacol.* 1989; 11: 637–645.
15. *Morgenroth K., Newhouse M.T.* Bronchitis. München: PVG, Pharmazeutische Verlagsgesellschaft mbH; 1983. 80–88.
16. *Nowak D.* Hydrogen peroxide release from human polymorphonuclear leukocytes measured with horseradish peroxidase and odianisidine. Effect of various stimulators and cytochalasin B. *Biomed. Biochim. Acta* 1990; 49: 353–362.
17. *Nowak D., Antczak A., Krol M., Pietras T. et al.* Increased content by hydrogen peroxide in expired breath of cigarette smokers. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 652–657.
18. *Nowak D., Piasecka G.* Erythrocytes protect α -1-proteinase inhibitor from oxidative inactivation induced by chemicals, myeloperoxidase- H_2O_2 -halide system and stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Exp. Pathol.* 1991; 42: 47–58.
19. *Nowak D., Pietras T., Antczak A., et al.* Effect of bacterial lipopolysaccharide on the content of lipid peroxidation products in lungs and other organs of mice. Antoniev. Leeuwenhoek. *Int. J. Gen.* 1993; 63: 77–83.
20. *Nowak D., Ruta U., Piasecka G.* Ascorbic acid inhibits polymorphonuclear leukocytes influx to the place of inflammation — possible protection of lung from phagocyte-mediated injury. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1989; 37: 213–218.
21. *Nowak D., Ruta U., Piasecka G.* Nicotine increases human polymorphonuclear leukocytes chemotactic response — a possi-

- ble, additional mechanism of lung injury in cigarette smokers. *Exp. Pathol.* 1990; 39: 37–43.
22. Nowak D., Słodkowska J., Pietras T., et al. Ascorbic acid enhances the decrease in peroxidase activity in inflamed tissues in mice. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1993; 41: 321–326.
 23. Pirozynski M., Nowak D., Pirozynska E., et al. Zastosowanie donosowej aerozolowej immunoterapii w przewlekłym zapaleniu oskrzeli. *Postepy Aerozoloterapii* 1994; 2: 117–123.
 24. Puigdollers J.M., Rodes Serna G., Hernandez Del Rey I., et al. Stimulation de la production d'immunoglobulines chez l'homme par l'administration orale d'un lysat bacterien. *Respiration* 1980; 40: 141–149.
 25. Repine J.E., Fox R.B., Berger E.M., Harada R.N. Effect of staphylococcal iron contnet on the killing of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear leukocytes. *Infect. and Immun.* 1981; 32: 407–410.
 26. Rice W.G., Kinkade J.M., Parmley R.T. High resolution of heterogeneity among human neutrophil granules: physical, biochemical, and ultrastructural properties of isolated fractions. *Blood* 1986; 68: 541–555.
 27. Ruch W., Cooper P.H., Baggiolini M. Assay of H₂O₂ production by macrophages and neutrophils with homovanillic acid and horse-radish peroxidase. *J. Immunol. Meth.* 1983; 63: 347–357.
 28. Van Zyl J.M., Bassom K, Van Der Val B.J. The oxyferrous adduct of myeloperoxidase (compound III) and its reactivity with chloride. *S. Afr. J. Sci.* 1990; 86: 199–203.
 29. Welbourn C.R.B., Goldman G., Paterson I.S., et al. Neutrophil elastase and oxygen radicals: synergism in lung injury after hindlimb ischemia. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: 1852–1856.
 30. Winterbourn C.C. Myeloperoxidase as an effective inhibitor of hydroxyl radical production, implications for the oxidative reactions of neutrophils. *J. Clin. Unvest.* 1986; 78: 545–550.
 31. Xinogalos S., Duratsos D., Varonos D. Clinical effectiveness of broncho-vaxom (BV) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Immunother.* 1993; 2: 135–142.

Поступила 26.02.01.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-085.234

Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов

ФОРАДИЛ И ЕГО МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

FORADIL AND ITS PLACE IN BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

E.N.Kalmanova, Z.R.Aisanov

Summary

Today formoterol fumarat (Foradil) is the most well-known long-acting β_2 -agonist worldwide. This review discusses characteristic features of the active substance, its comparison with other β_2 -agonists and its delivery as well. Specific pharmacologic characteristics of the drug are viewed to determine its place in the modern spectrum of antiasthmatic and bronchodilating medications. Study results demonstrating unique pharmacologic properties of formoterol are given: high effectiveness together with high β_2 -selectivity; high intrinsic activity; rapid starting the action; the effect duration. An intermediate lipophyly hypothesis is reported to explain the unique combination of formoterol pharmacologic properties compared with clear lipophylic agents, such as salmeterol.

Recent data evidence that formoterol (Foradil) is the most optimal and universal (in terms of the action rate and duration) bronchodilating drug which can be used as symptomatic means in mild bronchial asthma patients and as the first-line therapy for asthma control and nighttime attacks prevention, and as a preventing drug for bronchospasm development caused by different triggers. A joined application of the formoterol and inhaled medications is proved to be the most effective combination and is recommended by the majority of modern guidelines for severe asthma management.

Резюме

Формотерола фумарат в форме Форадил является самым распространенным и хорошо изученным пролонгированным β_2 -агонистом, представленным сегодня на мировом фармацевтическом рынке. В настоящем обзоре обсуждены особенности как самого активного вещества, так и его сравнение с другими β_2 -агонистами, а также сравнительный анализ средств доставки. Для того, чтобы определить место препарата в современном спектре антиастматических и бронходилатационных средств, рассмотрены его специфические характеристики как препарата, являющегося представителем своего класса. Приведены данные исследований, демонстрирующих уникальное сочетание фармакологических свойств формотерола: высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью; высокая внутренняя активность; быстрое начало действия; продолжительность эффекта. Изложена гипотеза промежуточной липо-