

65. Taniguchi N., Mita H., Saito H. et al. // Allergy.— 1985.— Vol. 40.— P. 571—573.
66. Terano T., Salmon J. A., Moncada S. Biosynthesis and biological activity of LtB5. // Prostaglandins.— 1984.— Vol. 27.— P. 217—232.
67. Voelkel N. F., Stenmark K. R., Westcott J. Y. Lung eicosanoid metabolism // Clin. Chest Med.— 1989.— Vol. 10, N 1.— P. 95—105.
68. Walker B. R., Voelkel N. F., McMurtry I. F., Adams E. M. Evidence for diminished sensitivity of the hamster pulmonary Vasculture to hypoxia // J. Appl. Physiol.— 1982.— Vol. 52.— P. 1572—1574.
69. Warner J. O. Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite // Arch. Dis. Child.— 1976.— Vol. 51.— P. 905—911.
70. Weichman B. M. // Prostaglandins.— 1985.— Vol. 29.— P. 547—560.
71. Wesberg G., Tarkowski A. Effect of MAX-EPA in patients with SLE // Scand. J. Rheumatol.— 1990.— Vol. 19.— P. 137—143.

Поступила 16.12.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992
УДК 616.24-085.272.4+615.272.4.035

А. В. Кубышкин, И. В. Богадельников, С. В. Русаков

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Крымский медицинский институт, Симферополь

Значение оксидантного повреждения в патогенезе многих заболеваний легких у человека привлекает внимание многочисленных исследователей. Легкие существуют в кислородонасыщенном окружении, поэтому жесткий контроль окислительно-восстановительного равновесия имеет решающее значение для поддержания жизнедеятельности и нормальной функции пневмоцитов. Смещение этого равновесия в направлении преобладания пероксидации, как при усилении оксидантного стресса, так и при снижении антиоксидантных ресурсов, может начать серию патофизиологических процессов, приводящих к гибели клеток и развитию легочной дисфункции. Основанием для оксидантной гипотезы послужили исследования по моделированию воспалительных и фибротических легочных расстройств с несомненным участием оксидантных механизмов и клинические исследования при различных состояниях, ассоциированных с оксидантным стрессом. Доказано участие оксидантных механизмов в повреждении легких при респираторном дистресс-синдроме взрослых [32], гипероксическом [40, 41] и ишемическом повреждении легких [57], при воздействии на легкие табачного дыма [31], ксенобиотиков [72], при воспалительных процессах [82] и ряде других состояний.

Источники оксидантов в легких. Можно выделить три основных источника оксидантов в легких: 1) экзогенные оксиданты поступают из окружающей среды в процессе дыхания (кислород, озон [62], окислы азота и серы [67], свободные радикалы табачного дыма [31]); 2) эндогенные токсические метаболиты кислорода, постоянно образующиеся в небольших количествах при нормальной функции клеток и резко активизирующиеся при патологических состояниях, 3) оксиданты, представленные токсическими метаболитами кислорода (супероксидрадикал O_2^- , перекись водорода H_2O_2 , гидроксил радикал), и галогенпроизводными оксидантами (система гипохлорид-гипохлорная кислота, йод), образующиеся в процессе фагоцитоза фагоцитирующими клетками легких (нейтрофилы, моноциты, альвеолярные макрофаги) [12] при различных воспалительных заболеваниях, а также при контакте с загрязнителями атмосферного воздуха — органической и неорганической пылью, микроорганизмами.

Вклад каждого из этих источников может варьировать в зависимости от причины оксидантного стресса, причем каждый из них может быть определяющим. Например, поступление экзогенных оксидантов определяет легочное повреждение при гипероксии, дыхании промышленно-загрязненным воздухом, курении; фагоцитарные оксиданты определяют повреждение при хронических воспалительных процессах в легких [12, 53], пневмокониозах [61]; эндогенные оксиданты мобилизуются при любом нарушении кислородного режима [4].

Механизмы повреждения легких при воздействии оксидантов изложены в нашем [11] и ряде других обзоров [4, 6, 77, 82].

Основываясь на накопленных знаниях относительно природы и регуляции свободнорадикальных процессов можно предположить, что смещение редокс-баланса в сторону преобладания антиоксидантной активности может быть потенциально терапевтически полезным. Исходя из этого предположения в настоящее время исследуются различные фармакологические вмешательства, направленные на уменьшение образования токсических метаболитов кислорода и скорейшее обезвреживание уже образовавшихся свободных радикалов (СР). С этой целью применяются антиоксиданты (АО) — вещества различной химической структуры, способные ингибировать свободнорадикальные процессы (in vitro и in vivo). Механизмы действия АО многообразны и направлены на различные звенья свободнорадикального процесса [4, 17].

1. Прямые АО-эффекты связаны с непосредственным воздействием на свободнорадикальные процессы и реализуются тремя путями:

1) непосредственное взаимодействие со СР по схеме: $ROO\cdot(R') + IH = ROOH(RH) + I\cdot$ характерно для так называемых «тушителей» свободных радикалов. К их числу относятся супероксиддисмутаза (СОД), токоферолы, убихиноны, бета-каротин, природные флавоноиды, ионол и другие синтетические фенольные АО, аллопуринол и оксипуринол, мочевины, глутатион, цистеин, цистамин, церулоплазмин, глюкоза, альбумин, трахеобронхиальная слизь и т. д.

2) взаимодействие с гидроперекисями и разрушение их. Таким действием обладают каталаза, глутатионпероксидаза, другие пероксидазы, а также широкий круг нуклеофильных соединений: диалкилсульфиды, цистеин, аскорбат, тиомочевина, тиосульфат, метионин, липоевая кислота.

3) ингибиторы катализаторов свободнорадикального окисления (СРО): хелаторы металлов переменной валентности (трансферрин, ферритин, церулоплазмин, ЭДТА, тиолы, дефероксамин), ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, оксипуринол, тангстен), ингибиторы циклооксигеназы и липоксигеназы (нестероидные противовоспалительные средства).

2. Непрямые АО-эффекты не связаны непосредственно с ингибированием СРО, но обеспечивают его за счет: 1) обеспечения синтеза отдельных элементов АО-системы: редокс-цикла глутатиона (соединения селена, цистеин и цистениндоставляющие системы, метиловые эфиры глутатиона, диметилмалеат, абселен), NADPH (никотиновая кислота и никотинамид) и т. д.; 2) реактивации элементов АО-системы донорами протонов водорода и SH-групп: аскорбатом, уратом, цитратом, унитиолом и др. тиолами; 3) обеспечения структурного АО-эффекта: мембраностабилизаторы (токоферолы, эстрогены и

другие стероидные гормоны, насыщенные жирные кислоты); 4) обеспечения тканевой репарации после воздействия оксидантов и т. д.

С точки зрения стратегии фармакологического вмешательства можно выделить три основных направления исследований: 1) ингибирование свободнорадикальных систем; 2) активация клеточных антиоксидантов; 3) добавление неферментных антиоксидантов.

Ингибирование свободнорадикальных систем. Предполагается, что эффективными антиоксидантами являются хелаторы металлов переменной валентности, в первую очередь железа. Связывание металлов ингибирует их каталитическую активность на стадиях инициации и развития ПОЛ.

В экстрацеллюлярном пространстве проблема доступности переходных металлов и образования гидроксил-радикала приобретает особое значение, так как в нем существует относительная недостаточность антиоксидантов, тогда как субстраты реакции активно освобождаются фагоцитирующими клетками. Поэтому предупреждение участия переходных металлов в свободнорадикальных реакциях является основным антиоксидантным механизмом плазмы и экстрацеллюлярного пространства вообще [49]. В физиологических условиях проблема внеклеточного железа решается за счет его связывания с трансферрином и лактоферрином, железопереносчиками гликопротеинами циркуляции [48]. Трансферрин связывает 2 моль Fe^{3+} на 1 моль белка и в физиологических условиях насыщен менее чем на 30 %, создавая значительный антиоксидантный потенциал. Важную роль в предупреждении участия переходных металлов в оксидантных реакциях играет церулоплазмин [23].

До недавних пор железохелатирующей терапии уделялось недостаточное внимание. В качестве предполагаемого фармакологического агента использовался дефероксамин, железоспецифичность протективного эффекта которого подтверждается опытами с использованием предварительно нагруженного железом дефероксамин, который не предупреждал повреждения. Более широкое применение находит менее токсичный препарат унитиол, обладающий широким спектром АО-действия. Имеются данные об эффективности его применения при эндобронхиальном [3] и интрапупульмональном введении [18], а также возможности использования в виде ингаляций [14]. Экспериментально обоснована целесообразность применения церулоплазмينا при свободнорадикальной патологии [15, 21].

Мощным источником свободнорадикального повреждения клетки, особенно при ишемии — реперфузии, многие авторы считают ксантиноксидазную систему, состоящую из двух близких по структуре молибден- и железосодержащих ферментов цитозоля: собственно ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы. В физиологических условиях около 90 % ферментной активности представлено дегидрогеназной формой, которая окисляет гипоксантин и ксантин в мочевую кислоту, и лишь 10 % — оксидазной формой, которая использует в качестве кофактора кислород, производя при этом супероксид-радикал [34]. В условиях ишемии происходит необратимая конверсия ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу в результате Ca^{2+} -зависимого ограниченного протеолиза [34]. При реперфузии поступление кислорода в качестве необходимого кофактора ксантиноксидазной реакции в условиях избытка субстрата приводит к выработке большого количества супероксид-радикала. Это позволило применить в качестве потенциального терапевтического средства при расстройствах, опосредованных избыточной активностью ксантиноксидазы, аллопуринол и его метаболит оксипуринол [60, 74]. Аллопуринол служит субстратом для ксантиноксидазы, конкурируя с физиологическими субстратами ксантином и гипоксантином и предупреждая таким образом продукцию мочевой кислоты. При метаболизме аллопуринола образуется супероксид-радикал, как и при естественной реакции, однако следующий продукт — оксипуринол является истинным и окончательным ингибитором ксантиноксидазы, образуя стабильный комплекс, не способный к продукции радикала [73]. Ряд фактов делает необходимым дальнейшие исследования для подтверждения целесообразности использования аллопуринола при различных легочных патологиях. Оказалось, что легкие человека содержат относительно малые количества ксантиноксидазы, что заставляет

искать другие источники свободных радикалов при ишемии — реперфузии [52].

Другим ингибитором ксантиноксидазы, который заслуживает внимания исследователей, является тангстен. Легкие крыс, кормленных тангстеном в течение 4 месяцев, а также эндотелиоциты легких после воздействия тангстена почти полностью лишены ксантиноксидазной и ксантиндегидрогеназной активности [66]. Предполагается, что механизм ингибирования фермента заключается в способности тангстена предупреждать присоединение молибдена к нему. Этот момент принципиально важен, поскольку в таком случае опосредованное тангстеном уменьшение активности ксантиноксидазы может быть быстро реверсировано добавлением молибдена.

Активация клеточных антиоксидантных ферментов. Основными клеточными антиоксидантными ферментами (АОФ) являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза (ГТП). Они совокупно ограничивают давление токсичных метаболитов кислорода на клетки и защищают друг друга от окислительной инактивации [27].

СОД катализирует дисмутацию супероксид-радикала в перекись водорода [44]. Поскольку образование O_2^- — самое раннее событие в цепи свободнорадикальных превращений кислорода, СОД представляет собой первый эшелон антиоксидантной защиты клетки. В организме СОД представлена группой металлоэнзимов, различающихся простетическими группами и локализацией.

Основной функцией каталазы является утилизация перекиси водорода с образованием воды. ГТП способна, наряду с перекисью водорода, утилизировать множество токсичных гидроперекисей [69], используя в качестве косубстрата восстановленный глутатион (GSH) и катализируя реакцию образования окисленного глутатиона (GSSG). В норме в клетках поддерживается высокое соотношение GSH/GSSG для обеспечения эффективной антиоксидантной защиты.

Поскольку перекись водорода является предшественником гидроксил-радикала, ее элиминация жизненно важна для клетки и составляет основу ее антиоксидантной стратегии, и поэтому реакция разложения перекиси водорода многократно дублирована. Основными утилизаторами H_2O_2 являются каталаза и ГТП, причем именно последняя, по-видимому, играет центральную роль. Большое значение имеет также активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6ФГД), основных ферментов гексозомонофосфатного шунта, поставляющих NADPH для регенерации GSSG [33, 79].

В условиях оксидантного стресса активность АОФ повышается, что показано на моделях гипероксического повреждения легких у крыс [54], у которых недельное воздействие сублетальных концентраций кислорода (85 %) вызывало повышение активности СОД, каталазы, ГТП и Г6ФДГ [68], которое защищало их от летальности при последующем воздействии 100 % кислорода. Правда, эти данные нельзя экстраполировать на другие виды, поскольку при сравнительном изучении возможности индукции АОФ у крыс, хомяков, бабуинов и человека [28] оказалось, что только крысы способны к такой значительной индукции.

Попытка фармакологического использования СОД и каталазы для защиты от оксидантного повреждения легких принесла неоднозначные результаты. Экзогенная каталаза предупреждала повреждение в культурах эндотелиоцитов под действием экзогенного пергидроля [74] и смягчала отек легких у канюлированных овец при воздушной эмболии [35]. Экзогенная СОД пролонгировала выживание у крыс после гипероксии, но не обеспечивала защиты от повреждения культивируемых эндотелиоцитов после инкубации со стимулированными нейтрофилами или глюкозооксидазой [75, 81].

Предполагается, что эффект от применения АОФ ограничен в связи с их большой молекулярной массой и плохим проникновением внутрь клетки [80], а основной эффект экзогенной каталазы и СОД ограничивается элиминацией экстрацеллюлярных оксидантов. Для улучшения внутриклеточного транспорта этих ферментов предпринимаются попытки инкапсуляции в липосомах. Липосомная СОД увеличивала внутриклеточную концентрацию СОД от 6 до 12 раз в культуре эндотелиоцитов аорты [80, 42], а при воздействии каталазных липосом на альвеолоциты 2-го типа наблюдали сходное 6-крат-

ное повышение содержания внутриклеточной каталазы [29]. Липосомные АОФ, введенные интактным животным, удлиняли выживаемость после гипероксии [64, 80]. В ряде случаев хороший эффект был достигнут при конъюгации АОФ с полиэтиленгликолем [63, 83]. Показана возможность увеличения активности СОД и ГТП при применении кортикостероидов [76].

Полезным может быть увеличение внутриклеточного содержания GSH. Экзогенный GSH повышает выживаемость крыс и мышей при гипероксии [45], а альвеолоциты 2-го типа более устойчивы к паракват-индуцированному повреждению в присутствии экстрацеллюлярного GSH [47]. Цистеин, предшественник GSH, потенциально может ассимилироваться клетками для его синтеза.

Возрастает интерес к использованию в качестве антиоксидантных средств селеносодержащих препаратов. Селен является микроэлементом, входящим в состав ГТП, и основные антиоксидантные свойства селена связывают с действием этого фермента [13]. Кроме активации редокс-цикла глутатиона селеносодержащие препараты оказывают и неспецифическое детоксицирующее действие, связывая в биологически недоступные соединения ионы тяжелых металлов. В основном соединения селена (селенит натрия, абселен) использовались как антиканцерогены, но при этом четко показаны антиоксидантные механизмы их действия. Так, на модели канцерогенеза в печени селенит натрия повышал активность СОД, ГТП, глутатионредуктазы (ГТР) и предупреждал повышенное образование O_2^- [13]. Есть сообщения об эффективности применения препаратов селена в терапии заболеваний легких [2].

Применение неферментных антиоксидантов. Среди неферментных АО наиболее широко распространено применение витамина Е, или α -токоферола (α ТФ) — жирорастворимого АО, осуществляющего основную защиту биомембран от оксидантного повреждения в организме человека [30]. Высокие антиоксидантные свойства, наряду с низкой токсичностью, делают витамин Е весьма перспективным фармакологическим антиоксидантным агентом. Однако существуют и некоторые проблемы. *In vitro* антиоксидантная активность витамина Е продемонстрирована на культуре эндотелиоцитов, которые в его присутствии подвергались меньшему повреждению стимулированными нейтрофилами и перекисью водорода [75], а также на культуре фибробластов под действием окислителей *M. pneumoniae* [22]. Но эффективность витамина Е *in vivo*, в частности в защите животных от острого оксидантного повреждения легких, гораздо ниже. Хотя роль его в уменьшении степени оксидантного повреждения после воздействия гипероксии, эндотоксемии или озона на животных с дефицитом витамина Е несомненна [84], данные об эффективности α -токоферола у нормальных животных спорны. Ряд исследователей не обнаружили полезного эффекта витамина Е у антиоксидантнонасыщенных животных после воздействия оксидантов [35, 46, 50].

Клиническое использование витамина Е при острых оксидантных повреждениях легких у человека было эффективно, когда исходные уровни α -токоферола были низкими [36]. В то же время применение витамина Е при большинстве острых состояний ограничено сложной фармакокинетикой легочной доставки жирорастворимых АО. Витамин Е накапливается в легких медленно и требуются недели для достижения небольшого прироста его уровня в тканях. За это время мембранное повреждение уже наступает. Однако липосомная инкорпорация может увеличивать клеточное содержание α -ТФ в 12 раз в течение 6 часов [43], что может впоследствии позволить быстро увеличивать мембранный АО-потенциал даже при острых состояниях. Что касается применения витамина Е при различных хронических заболеваниях легких, при которых повышена активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), то есть сообщения о положительном клиническом эффекте при его использовании у больных ХНЗЛ [5], туберкулезом [20], с хроническим легочным сердцем [16], достоверно показано снижение активности ПОЛ при хроническом пылевом бронхите [10]. Другой проблемой данных исследований является то, что витамин Е, как правило, назначается в составе комплексной терапии, зачастую вместе с другими антиоксидантами (тиосульфат натрия, аскорбиновая кислота

и др.), так что трудно вычленить его непосредственное действие.

Следует подчеркнуть целесообразность комплексной антиоксидантной терапии. К примеру, при сочетанном применении витамина Е и селеносодержащих препаратов антирадикальная активность α ТФ способствует обрыву свободнорадикальных цепей окисления в мембранах, а образовавшиеся гидроперекиси утилизируются ГТП [19].

Многообразной редокс-активностью обладает широко применяемый витамин С (аскорбиновая кислота). Он может тушить СОР и гидроксил-радикал [38], нейтрализует оксиданты, освобождаемые стимулированными нейтрофилами, и оксиданты, присутствующие в крови курильщиков [24]. Кроме того, он вносит вклад в регенерацию окисленного витамина Е [71]. Особого внимания заслуживает способность витамина С предотвращать инактивацию антипротеаз оксидантами нейтрофильной пероксидазно-галоидной системы [78] и восстанавливать активные центры этих ферментов *in vitro* [9]. Широкая доступность витамина С во всех биологических жидкостях позволяет ему принимать активное участие в редокс-реакциях. Существенно также, что значительное количество аскорбата легких (10—12 %) находится в жидкости, выстилающей внутреннюю стенку альвеол и бронхов, причем в восстановленном состоянии [70]. Это может играть важную роль в защите клеток легких от оксидантного повреждения. Однако витамин С обладает и прооксидантными свойствами [51], что связано с его способностью превращать Fe^{3+} в Fe^{2+} , который затем может катализировать образование гидроксил-радикала [65]. Поэтому аскорбиновая кислота обычно не применяется в качестве самостоятельного антиоксиданта.

Из синтетических фенольных АО наиболее изучен ионол (дибунол). Ионол, в отличие от токоферолов, образует стабильные, практически неактивные радикалы, поэтому обладает высокой АО-активностью (в 3—6 раз выше, чем токоферол), хотя и уступает ему по антирадикальной активности. Применение дибунола на моделях деструктивного туберкулеза у крыс показало снижение уровня малонового диальдегида в митохондриях, повышение активности ГТР, ГТП и содержания α ТФ, а также улучшение морфологической репарации легких [1].

Несмотря на немногочисленность исследований по применению ионола и других фенольных АО при повреждениях легких, следует подчеркнуть перспективность их использования в будущем. Во-первых, можно добиться более высокого уровня насыщения тканей синтетическими АО, чем природными. Во-вторых, замену высокоэффективных природных АО (в первую очередь α ТФ) можно осуществить *in vivo* только за счет введения АО с аналогичной мембранотропной АРА [14], оптимальными представителями которых являются синтетические фенольные АО. В-третьих, синтетические АО могут не только непосредственно воздействовать на СР-процессы, но также воздействовать и на систему природных АО, защищая их от окислительной инактивации и увеличивая синтез.

Весьма перспективным может стать применение другого неферментного АО — N-ацетилцистеина. В пульмонологии этот тиолсодержащий препарат традиционно применялся как муколитик. В то же время оказалось, что он обладает способностью к прямому восстановлению перекиси водорода и гидроксил-радикала [76], а также способен деацетилироваться с образованием цистеина, который способствует синтезу глутатиона [59]. Показана способность N-ацетилцистеина подавлять продуцируемые фагоцитами оксиданты [25], уменьшать расходование запасов глутатиона в изолированных легких крыс при инстиляции табачного дыма [58], а также снижать увеличенную проницаемость микроциркуляторного русла легких после инфузии эндотоксина канюлированным овцам [26].

Следует упомянуть и о таком эффективном низкомолекулярном чистящем гидроксил-радикала, перекиси водорода и хлорпроизводных оксидантов, каким является диметилдитиомочевина (ДМТМ) [39]. Эффективность ДМТМ показана при массе экспериментальных состояний, таких как гипероксическое воздействие на альвеолярные макрофаги *in vitro* [50], легочное повреждение у крыс при гипероксии [39] и др.

Основным недостатком ДМТМ является ее ограниченная АО-емкость, которая исчерпывается при взаимодействии с 1—2

молекулами перекиси водорода, и токсичность в высоких концентрациях. Тем не менее она весьма привлекательна как недорогой, хорошо проникающий через мембраны АО.

В заключение следует отметить, что становление антиоксидантной терапии потребует в будущем решения целого ряда важных вопросов.

Во-первых, требуют более детального исследования взаимоотношения между уровнем окислительно-восстановительных процессов в клетке и ее нормальными метаболическими функциями. Постоянное образование гидроперекисей необходимо для поддержания синтеза простагландинов и лейкотриенов [55], а скорость их образования и концентрации находятся под влиянием антиоксидантной активности тканей [56]. Известна роль токсичных метаболитов кислорода в бактерицидной активности фагоцитов. Следует учитывать, что АО-активность тканей является величиной индивидуальной и постоянной для каждого органа или ткани, то есть гомеостатической, и организм сопротивляется повышению уровня природных АО сверх определенного оптимального уровня [7]. Отсюда видно, что избыточная концентрация АО может расстраивать ряд важных гомеостатических функций, таких как фагоцитарные бактерицидные механизмы, метаболизм эйкозаноидов, клеточная кооперация и др., тем самым снижая защитную реакцию организма.

Во-вторых, необходимо четко определить круг патологий легких, при которых АО могут быть эффективными. Очень важны вопросы локализации активных метаболитов кислорода, т. к. по отношению к внутриклеточно генерируемым оксидантам внеклеточные АО малоэффективны.

В-третьих, следует продолжать поиск наиболее эффективных, универсальных и в то же время наиболее специфичных АО-препаратов и их сочетаний. Известен, например, эффект потенцирования действия некоторых АО при их совместном применении (витамины С и биофлавоноиды, витамин Е и препараты селена). В то же время есть сообщение, что введение ионола в комплексе с каталазой и СОД привело к гибели крыс с ацетатной язвой желудка после воздействия гипербарической оксигенации, тогда как введение одной СОД оказывало защитный эффект [8]. Кроме того, при применении антиоксидантов в пульмонологии следует учитывать возможность их местного применения путем ингаляций и интратрахеальных вливаний. Несомненно, дальнейшие исследования позволяют выработать эффективные подходы к использованию антиоксидантов для профилактики и лечения острых и хронических заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андржеюк Н. И., Смирнова Н. А. О некоторых механизмах действия антиоксидантов при туберкулезе легких // Механизмы иммунной защиты органов дыхания при туберкулезе и сопутствующей патологии.— М., 1989.— С. 54—59.
2. Бабенко Г. А., Погрибной И. П. Влияние селена на состояние системы образования и детоксикации супероксидных анион-радикалов при гепатоканцерогенезе // Укр. биохим. журн.— 1985.— № 6.— С. 51—55.
3. Беднаржевская Т. В. Продукты ПОЛ, антиокислительная активность и протеолитический потенциал мокроты у больных неспецифическими заболеваниями легких // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С. 38.
4. Биленко М. В. Нарушение кровообращения и кислородного режима в органе при различных видах его острой ишемии // Ишемические и реперфузионные повреждения органов.— М.: Медицина, 1989.— С. 11—24.
5. Бондаренко Ю. Н. Состояние кардиогемодинамики у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких до и после антиоксидантной терапии // Врач. дело.— 1984.— № 7.— С. 43—47.
6. Гольденберг Ю. М., Кокосов А. Н., Мищенко В. П., Редчиц И. В. Свободнорадикальное окисление в генезе болезней органов дыхания // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С. 50—55.
7. Журавлев А. И. Биоантиокислители.— М.: Наука, 1975.— С. 19—30.
8. Звершхановский Ф. А., Вайнштейн С. Г. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе гастродуоденальных изъязвлений // Врач. дело.— 1987.— № 9.— С. 42—47.
9. Каминская Г. О., Блонская Г. Ю., Гедымин Л. Е. Влияние антиоксидантов на баланс протеиназы — ингибиторы в респираторном пространстве мышей с туберкулезным поражением легких // Вопр. мед. химии.— 1990.— № 2.— С. 30—33.
10. Клейнер А. К., Колодуб Ф. А., Кашкалда Д. А. Значение антиоксидантов в комплексном лечении больных пылевым бронхитом // Врач. дело.— 1990.— № 6.— С. 98—100.
11. Кубышкин А. В. Значение свободнорадикального окисления в развитии бронхолегочных заболеваний // Сов. мед.— 1989.— № 6.— С. 26—30.
12. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1983.— С. 9—15.
13. Микроэлементы человека: этиология, классификация, органо-патология // Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С.— М.: Медицина, 1991.— С. 196—231.
14. Олехнович В. М., Сорокин В. П., Жогин С. В. и др. Эффективность ингаляционного применения антиоксидантов при бронхиальной астме у детей // Педиатрия.— 1991.— № 5.— С. 110—111.
15. Пинчук В. Г., Бердинских Н. К., Волощенко Ю. В. и др. Экспериментальное обоснование применения в клинике ферментного препарата крови церулоплазмينا // Вестн. АМН СССР.— 1985.— № 1.— С. 22—27.
16. Сахарчук И. И., Бондаренко Ю. И., Скальская Л. М. и др. О механизме действия витамина Е и его применении у больных хроническим легочным сердцем // Врач. дело.— 1984.— № 5.— С. 66—67.
17. Сейфулла Р. Д., Борисова И. Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакол. и токсикол.— 1990.— № 6.— С. 3—10.
18. Семенова Г. Г., Проваторов В. М., Зиземская Е. В. Коррекция дисбаланса протеиназ-ингибиторов и системы ПОЛ медикаментозным и немедикаментозным воздействием при лечении больных затяжной пневмонией // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й.— Челябинск, 1991.— С. 67.
19. Скакун Н. П., Пись о Г. Т., Мосейчук И. П. Поражение печени четыреххлористым углеродом.— М.: НИИТЭХИМ, 1989.
20. Старостенко Е. В., Должановский В. М. Применение антиоксидантов в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких // Пробл. туб.— 1991.— № 1.— С. 9—11.
21. Щепотин И. Е., Черный В. А., Бердинских Н. К. Применение церулоплазмينا в сочетании с адъювантной полихимиотерапией при раке желудка // Врач. дело.— 1991.— № 3.— С. 24—27.
22. Almagor M., Kahane I., Gilon C., Yatziy S. Protective effects of the glutathione redox cycle and vitamin E on cultured fibroblasts infected by *Mycoplasma pneumoniae* // Infect. Immun.— 1986.— Vol. 52.— P. 240—244.
23. Al-Timimi D. J., Dormandy T. L. The inhibition of lipid autooxidation by human caeruloplasmin // Biochem. J.— 1977.— Vol. 168.— P. 283—288.
24. Anderson R., Theron A. J., Ras G. J. Ascorbic acid neutralizes reactive oxidants released by hyperactive phagocytes from cigarette smokers // Lung.— 1988.— Vol. 166.— P. 149—159.
25. Berggren M., Dawson J., Moldeus P. Glutathione biosynthesis in the isolated perfused rat lung: utilization of extracellular glutathione // FEBS Lett.— 1984.— Vol. 176.— P. 189—192.
26. Bernard G. R., Lucht W. D., Nerdermeyer M. E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in awake sheep and upon in vitro granulocyte function // J. Clin. Invest.— 1984.— Vol. 73.— P. 1772—1784.
27. Blum J., Fridovich I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical // Arch. Biochem. Biophys.— 1985.— Vol. 240.— P. 500—508.
28. Bryan C. L., Jenkinson S. G. Species variation in lung an-

- tioxidant enzyme activities // *J. Appl. Physiol.*— 1987.— Vol. 63.— P. 597—602.
29. *Buckley B. J., Tanswell A. K., Freeman B. A.* Liposome-mediated augmentation of catalase in alveolar type II cells protects against H₂O₂ injury // *Ibid.*— P. 359—367.
 30. *Burton G. W., Joyce A., Ingold K. U.* Is vitamin E the only lipid-doubt, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1983.— Vol. 221.— P. 281—290.
 31. *Church D. F., Pryor W. A.* Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications // *Environ. Health Persp.*— 1985.— Vol. 64.— P. 111—126.
 32. *Cochrane C. G., Spragg R., Revak S. D.* Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome: evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid // *J. Clin. Invest.*— 1983.— Vol. 71.— P. 754—758.
 33. *Cohen G., Hochstein P.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase and detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes // *Science.*— 1961.— Vol. 134.— P. 1756—1757.
 34. *Corte E. D., Stirpe F.* The regulation of rat liver xanthine oxidase: involvement of thiol groups in the conversion of the enzyme activity from dehydrogenase (Type D) into oxidase (Type O) and purification of the enzyme // *Biochem. J.*— 1972.— Vol. 126.— P. 739—745.
 35. *Dillard C. J., Litov R. E., Savin W. M.* et al. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation // *J. Appl. Physiol.*— 1978.— Vol. 45.— P. 927—932.
 36. *Diplock A. T.* Fat-soluble vitamins.— London: Heinemann, 1985.— P. 154—224.
 37. *Flick M. R., Milligan S. A., Hoeffel J. M., Goldstein I. M.* Catalase prevents increased lung vascular permeability during air emboli in unanesthetized sheep // *J. Appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 64.— P. 929—935.
 38. *Forman H. J., Fisher A. B.* // *Oxygen and living processes: an interdisciplinary approach* / Ed. D. L. Gilbert.— New York: Springer-Verlag, 1981.— P. 235—249.
 39. *Fox R. B.* Prevention of granulocyte-mediated oxidant lung injury in rats by hydroxyl radical scavenger, dimethylthiourea // *J. Clin. Invest.*— 1984.— Vol. 74.— P. 1456—1464.
 40. *Freeman B. A., Crapo J. D.* Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lung and mitochondria // *J. Biol. Chem.*— 1981.— Vol. 256.— P. 10986—10992.
 41. *Freeman B. A., Topolsky M. K., Crapo J. D.* Hyperoxia increases radical production in rat lung homogenates // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1982.— Vol. 216.— P. 477—484.
 42. *Freeman B. A., Young S. L., Crapo J. D.* Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevents oxygen injury // *J. Biol. Chem.*— 1983.— Vol. 258.— P. 12534—12542.
 43. *Freeman B. A., Panus P. C.* Specific modulation of alveolar type II epithelial cells α -tocopherol content (abstract) // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 137.— P. 84.
 44. *Fridovich I.* Superoxide radical: an endogenous toxicant // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*— 1983.— Vol. 23.— P. 239—257.
 45. *Gershman R., Gilbert D. L., Caccamise D.* Effects of various substances on survival times of mice exposed to different high oxygen tensions // *Am. J. Physiol.*— 1985.— Vol. 192.— P. 563—571.
 46. *Habib M. B., Eskelson C., Katz M. A.* Ethane production rate in exposed to high oxygen concentration // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 137.— P. 341—344.
 47. *Hagen T. M., Brown L. A., Jones D. P.* Protection against paraquat-induced injury by exogenous GSH pulmonary alveolar type II cells // *Biochem. Pharmacol.*— 1986.— Vol. 35.— P. 4537—4542.
 48. *Halliwell B., Gutteridge J. M. C.* The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases // *Mol. Aspects Med.*— 1985.— Vol. 8.— P. 89—193.
 49. *Halliwell B., Gutteridge J. M. C.* Iron and free radical reactions: two aspects of antioxidant protection // *Trends Biochem. Sci.*— 1986.— Vol. 11.— P. 372—375.
 50. *Halliwell B.* Oxidants and human disease: some new concepts // *FASEB J.*— 1987.— Vol. 1.— P. 358—364.
 51. *Higson F. K., Koen R., Chevion M.* Iron enhancement of ascorbate toxicity // *Free Rad. Res. Commun.*— 1989.— Vol. 5.— P. 107—115.
 52. *Jackson R. M., Brannen A. L., Veal C. F., Fulmer J. D.* Superoxide dismutase and cytochrome oxidase in collapsed lung: possible role in reexpansion edema // *J. Appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 65.— P. 235—241.
 53. *Janoff A., Carp H., Laurent P., Raju L.* The role of oxidative processes in emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1983.— Vol. 127, N 2.— Suppl.— P. S31—S38.
 54. *Kimball R. E., Reddy K., Pierce T. H.* et al. Oxygen toxicity: augmentation of antioxidant defense mechanism in rat lung // *Am. J. Physiol.*— 1976.— Vol. 230.— P. 1425—1431.
 55. *Lands W. E. M., Lee R. E., Smith W. L.* Factors regulating the biosynthesis of various prostaglandins // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1971.— Vol. 180.— P. 107—122.
 56. *Lands W. E. M.* Biochemical and cellular actions of membrane lipids // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol. 136.— P. 200—204.
 57. *McCord J. M. O.* Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury // *N. Engl. J. Med.*— 1985.— Vol. 312.— P. 159—163.
 58. *Moldeus P., Beggren M., Grafstrom R.* N-acetylcysteine protection against the toxicity of cigarette smoke and cigarette smoke condensates in various tissues and cells in vivo // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1985.— Vol. 139.— P. 123—129.
 59. *Moldeus P., Cotgreave I. A., Berggren M.* Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine // *Respiration.*— 1986.— Vol. 50.— P. 31—43.
 60. *Moorhouse C. P., Grootveld M., Halliwell B.* et al. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers // *FEBS Lett.*— 1987.— Vol. 213.— P. 23—28.
 61. *Mossman B. T.* Alteration of SOD activity in tracheal epithelial cells by asbestos and inhibition of cytotoxicity by antioxidants // *Lab. Invest.*— 1986.— Vol. 54.— P. 204—212.
 62. *Mustafa M. G., Cross C. E.* Effects of short-term ozone exposure of lung mitochondrial oxidative and energy metabolism // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1974.— Vol. 162.— P. 585—594.
 63. *Olson N. C., Grizzle M. K., Anderson D. L.* Effect of polyethylene glycol-superoxide dismutase and catalase on endotoxemia in pigs // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol. 66.— P. 584—590.
 64. *Padmanabhan R. V., Guadapaty I. E., Liener I. E.* et al. Protection against pulmonary oxygen toxicity in rats by intratracheal administration of liposome-encapsulated superoxide dismutase or catalase // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1985.— Vol. 132.— P. 164—167.
 65. *Rawley D. A., Halliwell B.* Formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide and iron salts by superoxide- and ascorbate-dependent mechanisms: relevance to the pathology of rheumatoid disease // *Clin. Sci.*— 1983.— Vol. 64.— P. 649—653.
 66. *Rodell T. C., Cheronis J. C., Ohnemus C. L.* et al. Xanthine oxidase mediates elastase induced injury to isolated lungs and endothelium // *J. Appl. Physiol.*— 1987.— Vol. 63.— P. 2159—2163.
 67. *Roehm J. N., Hadley J. C., Menzel D. B.* Oxidation of unsaturated fatty acids in byozone and nitrogen dioxide // *Arch. Environ. Health.*— 1971.— Vol. 23.— P. 142—153.
 68. *Rosenbaum R. M., Wittner M., Lenger M.* Mitochondrial and other ultrastructural changes in great alveolar cells of oxygen-adopted and poisoned rats // *Lab. Invest.*— 1969.— Vol. 20.— P. 516—528.
 69. *Ross D., Norbeck K., Moldeus P.* The generation and subsequent fate of glutathionyl radicals in biological systems // *J. Biol. Chem.*— 1985.— Vol. 260.— P. 15028—15032.
 70. *Skoza L., Snyder A., Kikkawa Y.* Comparative removal of ascorbic acid and other airway substances by sequential bronchoalveolar lavages // *Lung.*— 1983.— Vol. 161.— P. 111—121.
 71. *Slater T. F.* Free radicals mechanism of tissue injury // *Biochem. J.*— 1984.— Vol. 222.— P. 1—15.

72. *Smith L. L.* The response of the lung to foreign compounds that produces free radicals // *Annu. Rev. Physiol.*— 1986.— Vol. 48.— P. 681—692.
73. *Spector T., Hall W. W., Krenitsky T. A.* Humane and bovine xantine oxidases: inhibition studies with oxipurinol // *Biochem. Pharmacol.*— 1986.— Vol. 35.— P. 3109—3114.
74. *Spector T.* Oxipurinol as an inhibitor of xantine oxidase-catalized production of superoxide radical // *Ibid.*— 1988.— Vol. 37.— P. 349—352.
75. *Suttorp N., Toepper W., Roka L.* Antioxidant defence mechanisms of endothelial cells: glutathione redox cycle versus catalase // *Am. J. Physiol.*— 1986.— Vol. 251.— P. C671—C680.
76. *Tanswell A. K., Tzaki M. G., Byrne P. J.* Hormonal and local factors influence on antioxidant enzyme activity of rat fetal lung cells in vitro // *Exp. Lung. Res.*— 1986.— Vol. 11.— P. 49—59.
77. *Tate R. M., Vanbenthuyzen K. M., Shasby D. M.* et al. Oxygen-radical mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol. 126.— P. 802—806.
78. *Theron A., Anderson R.* Investigation of the protective effects of the antioxidant ascorbate, cysteine and dapsone on the phagocytic-mediated inactivation of human alpha-1-proteinase inhibitor // *Ibid.*— 1985.— Vol. 133.— P. 1049—1054.
79. *Tribble P. L., Jones D. P.* Oxygen dependence of oxidative stress. Rate of NADPH supply for maintaining the GSH pool during hyperoxia // *Biochem. Pharmacol.*— 1990.— Vol. 39.— P. 729—736.
80. *Turrens J. F., Crapo J. D., Freeman B. A.* Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposome-entrapped catalase and superoxide dismutase // *J. Clin. Invest.*— 1984.— Vol. 73.— P. 87—95.
81. *Weiss S. J., Young J., LoBuglio F.* et al. Role of hydrogen peroxide in neutrophil-mediated destruction of cultured endothelial cells // *Ibid.*— 1981.— Vol. 68.— P. 714—721.
82. *Weiss S. J.* Oxygen, ischemia, inflammation // *Acta Physiol. Scand.*— 1986.— Vol. 548.— P. 9—37.
83. *White C. W., Jackson J. H., Abuchovsky A.* et al. Polyethylene glycol-attached antioxidant enzymes decrease pulmonary oxygen toxicity in rats // *J. Appl. Physiol.*— 1989.— Vol. 66.— P. 584—590.
84. *Yoshikawa T., Murakami M., Kondo M.* Endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in vitamin E deficient rats // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 1984.— Vol. 74.— P. 173—178.

Поступила 05.05.92

спирометры

«МИНИТЕСТ»

портативные цифровые
предлагает оптом и в розницу
производственное предприятие «МИТК»

Приборы предназначены для определения полного объема форсированного выдоха, объема форсированного выдоха за первую секунду и жизненной емкости легких. Питание от сети или от батареи «КОРУНД».

Разработчик — ВНИИМП, изготовитель — МВП «МИТК». Прибор рекомендован МЗ РФ к серийному производству.

Стоимость на март — апрель 22 тыс. рублей

Тел. (095) 962-01-75, 962-62-64,
факс 962-10-02 НИИДАР, МИТК.