

Антиоксидантный эффект амброксола при обострении хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением

В.А.Никитин, О.В.Карпухина, Л.В.Васильева

ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России: 394622, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

У пациентов ($n = 98$) с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ожирением и у здоровых лиц ($n = 23$) изучены содержание в крови малонового диальдегида (МДА), окислительная модификация белков (ОМБ) и антирадикальная активность сыворотки крови (АРА). Уровень МДА определялся с помощью тиобарбитуровой кислоты. Определение ОМБ было основано на взаимодействии окисленных аминокислотных остатков (альдегидные и кетонные группировки) с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов. Уровень АРА крови определялся по аутоокислению адреналина спектрофотометрически. Больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 48$) получали традиционную терапию (небулизированные бронхолитические препараты и глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, кислород при необходимости, мукоактивные препараты *per os*) и амброксол 30 мг 1 раз в сутки внутривенно; больным 2-й группы ($n = 50$) вместо парентерального амброксола на фоне аналогичной в остальном фармакотерапии внутривенно вводился физиологический раствор. Установлено, что уровень ОМБ у обследуемых достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом АРА сыворотки крови при обострении ХОБЛ у больных с ожирением значимо ниже, чем у здоровых. При внутривенной терапии амброксомом наблюдался не только антиоксидантный эффект, но и положительное влияние на клинические проявления обострения и достижение ремиссии заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, оксидативный стресс, амброксол.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-175-179

Antioxidant effect of ambroxol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in obese patients

V.A.Nikitin, O.V.Karpukhina, L.V.Vasil'eva

State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate antioxidant activity and clinical efficacy of parenteral ambroxol in obese patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* Malondialdehyde (MDA), oxidative modification of proteins (MBP) and antiradical activity of (ARA) were measured in blood sera of 98 patients with acute exacerbation of COPD and obesity and in 23 healthy subjects. MDA was measured using thiobarbituric acid. MBP was detected using interaction between oxidized amino acid residues (aldehyde and ketone groups) with 2,4-dinitrophenylhydrazine (2,4-DNPH) and formation of 2,4-dinitrophenylhydrazone. Blood serum antiradical activity was detected by spectrophotometry of epinephrine autooxidation. Patients were divided into two groups: 48 COPD patients were treated with conventional therapy (bronchodilators via nebulize, glucocorticoids, antibiotics, oxygen, if necessary, mucoactive drugs orally) and ambroxol 30 mg q.d. IV; 50 patients were treated with similar conventional therapy and saline solution IV as placebo. *Results.* OMB level was significantly higher in COPD patients compared to that of healthy subjects. Antiradical activity in patients with acute exacerbation of COPD was significantly lower compared to healthy subjects. Intravenous ambroxol had antioxidant activity, improved clinical manifestations of acute exacerbation of COPD and contributed to faster recovery.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, oxidative stress, ambroxol.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смерти в мире. Распространенность ХОБЛ среди людей старше 40 лет составляет 10,1 %. В настоящее время ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, причем уровень смертности от этого заболевания неуклонно возрастает [1, 2]. Важную роль в патогенезе ХОБЛ играет оксидативный стресс, при котором в результате дисбаланса в системе "оксиданты—антиоксиданты" происходит избыточное образование активных форм кислорода и ослабляется антиоксидантная защита (АОЗ) [3, 4]. При воздействии активных форм кислорода отмечаются иммунологические расстройства, повреждает-

ся структура легочной ткани, что способствует воспалительному процессу [5]. Эти процессы особенно интенсифицируются при обострении ХОБЛ, которое является одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью [6], способствует более быстрому прогрессированию заболевания [7], приводит к декомпенсации сопутствующих заболеваний [8] и является основной причиной смерти таких больных [9].

Частой сопутствующей ХОБЛ патологией является ожирение [10, 11]. Число обострений ХОБЛ при ожирении возрастает и, как следствие, увеличивается и частота госпитализаций. У лиц с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела

отмечается более низкий уровень противовоспалительного интерлейкина-10, угнетающего продукцию провоспалительных цитокинов, синтез супероксидионов и оксида азота при помощи активированных моноцитов [12]. Возможно, что тяжесть обострений ХОБЛ при ожирении обусловлена в т. ч. более выраженными оксидативными нарушениями. Согласно современным рекомендациям, в лечении обострений ХОБЛ наряду с ингаляционными бронходилататорами, глюкокортикостероидами, антибактериальными препаратами, кислородотерапией, неинвазивной и инвазивной вентиляцией легких рекомендуются методы мобилизации и удаления бронхиального секрета, в частности мукоактивные препараты. Их роль в ускорении разрешения обострения может быть обусловлена не только улучшением процесса эвакуации избыточного бронхиального секрета, но и антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которыми некоторые из них обладают [13]. Одним из таких препаратов является амброксол. Известно его положительное влияние на мукоцилиарный клиренс, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, способность подавлять выработку активных форм кислорода [14, 15].

Целью представленной работы явилось изучение антиоксидантного действия и клинической эффективности парентерального амброксола при обострении ХОБЛ у больных с ожирением.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие больные ХОБЛ ($n = 98$), обратившиеся за медицинской помощью в связи с обострением заболевания. У всех пациентов была установлена II–IV степень ХОБЛ по GOLD [1]. Все больные были курильщиками и имели ≥ 2 признаков обострения ХОБЛ по *N.R.Anthonisen et al.* [16]. У каждого из участников исследования получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, в т. ч. антропометрические измерения – индекс массы тела (ИМТ) и соотношение окружности талии и бедер (ОТ / ОБ). Из исследования исключались больные, нуждающиеся в респираторной поддержке, с тяжелым обострением ХОБЛ с признаками нестабильной гемодинамики, угнетения сознания; сатурация кислородом составляла $< 90\%$.

Для исследования функции внешнего дыхания проводилась спирометрия на компьютерном спирометре "Диамант" (ООО "Алекс Медика", Россия), при этом определялись общепринятые параметры, необходимые для выявления и оценки степени тяжести нарушений бронхиальной проходимости: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно до и после бронходилатационного теста с 400 мкг сальбутамола. Показатели анализировались путем расчета фактических величин и сравнения их с расчетными должными величинами в зависимости от возраста, пола и антро-

пометрических данных. В исследование были включены пациенты с показателем индекса Тиффно $< 70\%$. Для оценки тяжести ХОБЛ использовались также субъективные инструменты: оценочный тест по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) и модифицированная шкала одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*); для оценки интенсивности кашля – визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по уровню малонового диальдегида (МДА), определяемого с помощью тиобарбитуровой кислоты [17], и окислительной модификации белков (ОМБ), определение которой основано на взаимодействии окисленных аминокислотных остатков (альдегидные и кетонные группировки) с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов [18]. Состояние АОЗ оценивалось по антирадикальной активности сыворотки крови, определяемой по аутоокислению адреналина (АОА) спектрофотометрически [19]. Для получения контрольных значений изучаемых показатели ПОЛ и АОЗ исследовались также у практически здоровых добровольцев ($n = 23$).

Больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 48$) получали традиционную терапию (небулизированные бронхолитики и глюкокортикостероиды, антибиотики, кислород при необходимости, мукоактивные препараты *per os*) и амброксол 30 мг 1 раз в сутки внутривенно; больным 2-й группы ($n = 50$) вместо парентерального амброксола на фоне аналогичной в остальном фармакотерапии внутривенно вводился физиологический раствор.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного пакета *Statistica 5.0* с применением парного t-критерия Стьюдента. При $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты и обсуждение

Обострение ХОБЛ у больных с ожирением сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ и снижением активности АОЗ (табл. 1). Уровень МДА и ОМБ у обследуемых был достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), при этом антирадикальная активность сыворотки крови при обострении ХОБЛ у лиц с ожирением – значимо ниже ($p < 0,001$). При этом подтверждаются современные литературные

Таблица 1
Показатели процессов ПОЛ и АОЗ
при обострении ХОБЛ у пациентов с ожирением

Table 1
Parameters of lipid peroxidation and antioxidant defense
in obese patients with acute exacerbation of COPD

Показатель	Здоровые, $n = 23$	ХОБЛ + ожирение, $n = 98$	p
МДА, ммоль / л	11,7 ± 0,5	15,6 ± 0,9	< 0,05
ОМБ, нмоль / мг белка	50,1 ± 3,2	75,2 ± 4,1	< 0,05
АОА, усл. ед.	12,3 ± 6,0	-8,0 ± 2,1	< 0,001

данные об оксидативном стрессе при обострении ХОБЛ и предполагается положительный клинический эффект от включения схему лечения антиоксидантной терапии.

Исследование завершили все участники ($n = 98$). По демографическим и клиническим показателям больные 2 групп достоверно не различались между собой (табл. 2). В обеих группах подавляющее большинство составили мужчины, все были активными курильщиками со стажем ≈ 36 пачко-лет. ИМТ у всех соответствовал диагнозу ожирение, соотношение ОТ / ОБ было характерно для его абдоминально-висцерального типа. Параметры ожирения в 1-й и 2-й группах достоверно не различались ($p > 0,05$). Все пациенты относились к группе высокого риска обострений (наличие > 2 обострений в предыдущем году): $3,7 \pm 1,1$ в 1-й группе и $3,8 \pm 1,3$ – во 2-й ($p > 0,05$). Длительность заболевания в группах сравнения была также сопоставима: в 1-й группе она составила $7,2 \pm 2,8$, во 2-й – $6,7 \pm 2,5$ года. При поступлении в стационар в обеих группах отмечались выраженные клинические симптомы обострения ХОБЛ (интенсивный продуктивный кашель и одышка); выявлена также высокая степень выраженности симптомов ХОБЛ по САТ. Межгрупповых различий при этом также не выявлено ($p > 0,05$). Степень выраженности бронхообструктивного синдрома при поступлении подтверждена не только субъективными симптомами и данными физического обследования, но и результатами спирометрии. При поступлении в стационар в 2 группах отмечено снижение ОФВ₁ до $44,5 \pm 15,8$ %_{долж.} и $46,7 \pm 16,2$ %_{долж.}; ФЖЕЛ – до $68,8 \pm 20,6$ %_{долж.} и $70,1 \pm 21,0$ %_{долж.} соответственно ($p < 0,05$).

На 10-й день лечения в обеих группах наблюдалась нормализация показателей ПОЛ (табл. 3), а также достоверное снижение содержания МДА в сыво-

Таблица 2
Исходная характеристика больных с обострением ХОБЛ и ожирением
Table 2
Baseline characteristics of obese patients with acute exacerbation of COPD

Параметр	1-я группа, n = 48	2-я группа, n = 50
Пол, м / ж	41 / 7	44 / 6
Возраст, годы	$63,7 \pm 6,4$	$64,2 \pm 6,2$
ИМТ, кг / м	$36,8 \pm 5,3$	$37,3 \pm 6,1$
ОТ / ОБ, см	$1,09 \pm 0,07$	$1,04 \pm 0,1$
Стаж курения, пачко-лет	$35,8 \pm 10,7$	$36,4 \pm 9,9$
Число обострений в предыдущем году	$3,7 \pm 1,1$	$3,8 \pm 1,3$
Длительность заболевания, годы	$7,2 \pm 2,8$	$6,7 \pm 2,5$
Оценка по шкалам, баллы:		
• САТ	$26,8 \pm 5,5$	$28,0 \pm 6,4$
• одышка по mMRC	$3,65 \pm 0,23$	$3,78 \pm 0,17$
• кашель по ВАШ	$2,43 \pm 0,13$	$2,47 \pm 0,10$
ФЖЕЛ, % _{долж.}	$68,8 \pm 20,6$	$70,1 \pm 21,0$
ОФВ ₁ , % _{долж.}	$44,5 \pm 15,8$	$46,7 \pm 16,2$

Примечание: $p > 0,05$.

Таблица 3
Влияние амброксола на показатели процессов ПОЛ и АОЗ при обострении ХОБЛ у больных с ожирением
Table 3
Effects of ambroxol on lipid peroxidation and antioxidant defense in obese patients with acute exacerbation of COPD

Показатель	1-я группа, n = 48		2-я группа, n = 50	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, ммоль / л	$15,4 \pm 0,8$	$9,3 \pm 1,4^*$	$15,7 \pm 1,1$	$11,8 \pm 1,9^*$
ОМБ, нмоль / мг белка	$74,4 \pm 3,8$	$53,6 \pm 4,0^{**}$	$76,2 \pm 4,2$	$61,8 \pm 3,1^*$
АОА, усл. ед.	$-7,8 \pm 2,2$	$3,5 \pm 1,4^{**}$	$-8,1 \pm 1,9$	$1,2 \pm 0,7^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с показателями 2-й группы после лечения.
Notes: * – $p < 0,05$ for the difference between pre-treatment and post-treatment parameters; ** – $p < 0,05$ for the difference between post-treatment parameters of the 1st and the 2nd groups.

ротке крови, причем у пациентов, получающих амброксол, это снижение было несколько большим. Однако достоверного отличия концентрации МДА на 10-й день лечения в группах не получено. Терапия с использованием парентерального введения амброксола способствовала нормализации ОМБ. Этот показатель был достоверно меньше после лечения в 1-й группе по сравнению со 2-й, что свидетельствует об антиоксидантном эффекте применяемого препарата и подтверждается результатами изучения АОА. После лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое торможение свободно-радикального окисления и возростала активность антирадикальной защиты. В группе получающих амброксол эти процессы были достоверно интенсивнее, чем во 2-й.

Пациенты хорошо переносили лечение амброксомом, нежелательных явлений не зарегистрировано. Нормализация процессов ПОЛ и активация АОЗ сопровождалась клиническим эффектом, более значимым в 1-й группе. В обеих группах к 10-му дню лечения достоверно уменьшилась интенсивность кашля и одышки. В 1-й группе указанные клинические симптомы были достоверно меньше по сравнению с группой сравнения. У получающих амброксол оценка кашля составила $1,25 \pm 0,22$ балла, одышки – $2,35 \pm 0,20$ балла, во 2-й группе – $1,56 \pm 0,16$ и $2,77 \pm 0,22$ балла соответственно ($p < 0,05$). О положительном влиянии на клиническую симптоматику обост-

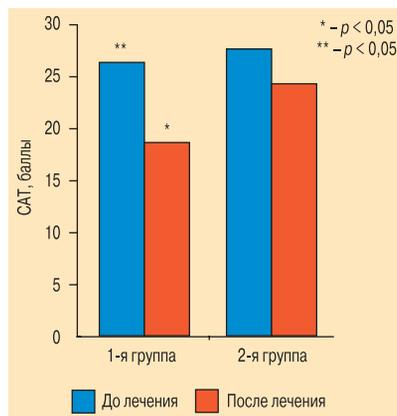


Рисунок. Динамика клинических симптомов по результатам САТ у больных с обострением ХОБЛ и сопутствующим ожирением
Figure. Change in clinical symptoms according to CAT test in patients with acute exacerbation of COPD and comorbid obesity

рения ХОБЛ у больных с сопутствующим ожирением свидетельствовали и результаты оценки влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента и статус его здоровья с помощью САТ (см. рисунок). У пациентов обеих групп число баллов по САТ к 10-му дню лечения уменьшалось, но в 1-й группе уменьшение было статистически значимым, а во 2-й – незначимым. Кроме того, у пациентов, получающих лечение амброксолом, к 10-му дню лечения число баллов по САТ было значимо меньше, чем во 2-й группе. Отмечалась положительная динамика спирометрических показателей. В группе больных, получающих парентеральное лечение амброксолом, ФЖЕЛ увеличилась с $68,8 \pm 20,6$ до $79,2 \pm 16,4$ % ($p < 0,05$), показатель ОФВ₁ повысился с $44,5 \pm 15,8$ до $53,2 \pm 13,5$ % ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы показатель ФЖЕЛ возрос с $70,1 \pm 21,0$ до $74,5 \pm 13,7$ % ($p > 0,05$), а ОФВ₁ – с $46,7 \pm 16,2$ до $51,2 \pm 13,5$ % ($p > 0,05$). Таким образом, в 1-й группе динамика показателей ФВД была более выраженной.

Таким образом, внутривенное применение амброксола в комплексном лечении обострения ХОБЛ у больных с сопутствующим ожирением способствовало активации антиоксидантной защиты, в результате повышалась клиническая эффективность лечения. Роли оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ и применению мукоактивных препаратов с антиоксидантной целью при этой патологии посвящено много работ. Важно выяснение роли процессов ПОЛ и состояния АОЗ у больных ХОБЛ с сопутствующей патологией, т. к. последняя встречается очень часто.

Заключение

Установлено, что у больных ХОБЛ с сопутствующим ожирением обострение респираторной патологии сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ и снижением антирадикальной активности крови. При внутривенной терапии амброксолом наблюдался не только антиоксидантный эффект, но и положительное влияние на функциональные показатели бронхообструкции, клинические проявления обострения и достижение ремиссии заболевания.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2014 report is available on www.goldcopd.com
2. National Lung Health Education Program (NLHEP). Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest*. 1998; 113: 123S–163S.
3. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998: 92–110.
4. Kelly F.J. Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide and inflammation: molecular, biochemical and clinical aspects. NATO: Science Series. Amsterdam: IOS Press; 2003: 273–251.

5. Коган А. Х. Фагоцитзависимые кислородные – свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. *Вестн ПамН*. 1999; 2: 3–10.
6. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analyses of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med*. 2006; 5: 343–349.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluations of acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
8. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A. J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351: 2611–2618.
9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patient admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J.A.M.A*. 1995; 274: 1852–1857.
10. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res*. 2007; 8: 7.
11. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health careutilization of an obese population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J*. 2012; 19: e18–e24.
12. Woszczek G., Chen L.Y., Maginani S. et al. IL-10 inhibits cysteinyl leukotriene-induced activation of human monocytes and monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol*. 2008; 180 (11): 7597–7603.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–54.
14. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol*. 2003; 92 (4): 173–179.
15. Фархутдинов У.Р., Петряков В.В., Фархутдинов Р.Р. и др. Муколитическая терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2012; 1: 47–51.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987; 106: 196–204.
17. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1989; 7: 8–9.
18. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Порохов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995; 1 (41): 24–26.
19. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999; 3 (45): 109–116.

Поступила 02.04.15

УДК [616.24-036.12-06:616-056.52]-085.234

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2014 report is available on www.goldcopd.com

2. National Lung Health Education Program (NLHEP). Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest*. 1998; 113: 123S–163S.
3. Soodaeva S.K. Pulmonary oxidant and anti-oxidant systems in chronic obstructive pulmonary disease. In: Chronic obstructive lung diseases. Moscow: *Binom*; 1998: 92–110 (in Russian).
4. Kelly F.J. Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide and inflammation: molecular, biochemical and clinical aspects. NATO: Science Series. Amsterdam: *IOS Press*; 2003: 273–251.
5. Kogan A. Kh. Phagocyte-related oxygen and free radical mechanisms of autoaggression in natural history of internal diseases. *Vesti RAMN*. 1999; 2: 3–10 (in Russian).
6. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analyses of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med*. 2006; 5: 343–349.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluations of acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
8. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A. J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351: 2611–2618.
9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patient admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J.A.M.A.* 1995; 274: 1852–1857.
10. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res*. 2007; 8: 7.
11. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J*. 2012; 19: e18–e24.
12. Wozczek G., Chen L.Y., Maginani S. et al. IL-10 inhibits cysteinyl leukotriene-induced activation of human monocytes and monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol*. 2008; 180 (11): 7597–7603.
13. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54 (in Russian).
14. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol*. 2003; 92 (4): 173–179.
15. Farkhutdinov U.R., Petryakov V.V., Farkhutdinov R.R. et al. Mucolytic therapy of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2012; 1: 47–51 (in Russian).
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987; 106: 196–204.
17. Korobeynikova E.N. Modified detection of lipid peroxidation products in thiobarbituric acid reaction. *Laboratornoe delo*. 1989; 7: 8–9 (in Russian).
18. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A., Porotov I.G. Oxidative modification of human blood sera proteins and a method for detection. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1995; 1 (41): 24–26 (in Russian).
19. Sirota T.V. A novel approach to investigation of epinephrine autooxidation and a role for measurement of superoxide dismutase activity. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1999; 3 (45): 109–116 (in Russian).

Received April 02, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616-056.52]-085.234

Информация об авторах

Никитин Владимир Анатольевич – к. м. н., ассистент кафедры терапии ИДПО ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Карпухина Ольга Викторовна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: kr_olyushka@mail.ru

Васильева Людмила Валентиновна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИДПО ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Author information

Nikitin Vladimir Anatol'evich, PhD, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Institute of Physician Training, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Karpukhina Olga Viktorovna, Assistant Lecturer, Department of Propaeudetics of Internal Diseases, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: kr_olyushka@mail.ru

Vasil'eva Lyudmila Valentinovna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Physician Training, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru