

ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЕМФІЗЕМІ ЛЕГЕНЬ

В. І. Коржов^{A,C,D,F}, В. М. Жадан^{B,C,D}, М. О. Полянська^E, С. Г. Опімах^{*D}, В. І. Ігнат'єва^E

Державна установа «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Цитування: Астма та алергія. 2022. № 4. С. 38–44

Cited: Asthma and allergy. 2022; 4, P. 38–44

Резюме. Бронхіальна астма (БА) є одним з найбільш розповсюджених захворювань органів дихання людини і займає одне із провідних місць як за поширеністю, так і за тяжкістю проявів. При довгій тривалості БА, супутньому курінні, формуванні незворотної бронхіальної обструкції в частини хворих формується емфізема легень. Патогенез емфіземи легень багатофакторний і полягає в механізмах оксидативного стресу, дисбалансу системи протеаз/антипротеаз, активації запальних клітин, продукції медіаторів запалення. Оксидативний стрес є одним з головних процесів при формуванні емфіземи легень, але його точні механізми, на які можна було б спрямувати патогенетичну терапію, на сьогодні не є вивченими. Вивчення патогенезу емфіземи легень у хворих нерідко ускладнено через вплив великої кількості випадкових комбінацій різних факторів. Одним із шляхів уникнення такого впливу є експеримент.

Мета роботи: вивчити характер змін оксидантно-антиоксидантної системи крові при експериментальній емфіземі легень.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведено на 24 статевозрілих, безпородних білих щурах масою 180-200 г, які утримувались на стандартній дієті віварію. Для оцінки інтенсивності перекисного окиснення ліпідів в крові тварин визначали вміст його кінцевого продукту малонового діальдегіду. Про активність антиоксидантної системи судили за вмістом церулоплазміну та активності каталази в крові.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать про суттєве збільшення вмісту малонового діальдегіду у крові в умовах експериментальної емфіземи легень на 30 %. Одночасно з цим виявлено зниження вмісту церулоплазміну в крові на 20 % та активності каталази на 29 %.

Висновки. При експериментальній емфіземі легень посилена генерація малонового діальдегіду призводить до розвитку оксидативного стресу та інтоксикації, порушення функцій антиоксидантної та антипероксидної систем захисту організму, про що свідчить суттєве зниження рівня церулоплазміну та активності каталази в крові.

Ключові слова: емфізема легень, оксидантно-антиоксидантна система, експеримент.

Вступ. Серед найбільш розповсюджених захворювань людини, зокрема органів дихання, одне із провідних місць як за поширеністю, так і за тяжкістю проявів займає бронхіальна астма (БА). При довгій тривалості БА, супутньому курінні, формуванні незворотної бронхіальної обструкції в частини хворих формується емфізема легень, в тому числі і при супутньому хронічному обструктивному захворюванні легень [13].

Незважаючи на систематичне вивчення емфіземи легень багато аспектів її патогенезу залишаються недостатньо ясними [11]. Розвиток клінічних проявів при емфіземі легень залежить від адаптаційних можливостей різних біологічних систем організму, функціонування яких порушується за екстремальних умов — під дією стресу, на тлі гіпоксії, змін кровотоку, системного імунітету, а також функціонування оксидантно-антиоксидантної системи (ОАС). Ці процеси супроводжуються порушенням метаболічних механізмів регуляції кисневого гомеостазу в клітинах,

що призводить до збільшення продукції активних форм кисню (АФК), виснаження пулу біоантиоксидантів та посилення місцевих реакцій, які, в свою чергу, можуть призвести до загибелі клітин [8].

Слід зазначити, що АФК можуть бути як ендогенного походження, так і надходити із зовнішніх джерел. На синтез АФК використовується 5 % з усього споживаного організмом кисню. Основними джерелами АФК в організмі є електронтранспортний ланцюг мітохондрій та цитохром Р-450-залежні оксигеназні реакції у мембранах ендоплазматичного ретикулу. Крім того, АФК утворюються також при аутоокисненні гемоглобіну в метгемоглобін, генеруються при протіканні ксантиноксидазної реакції. Збільшенню продукції активних форм кисню сприяє взаємодія молекулярного кисню з іонами Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} та Mn^{2+} [8].

В процесі одноелектронного відновлення молекулярного кисню постійно утворюються АФК, які представляють собою сукупність реакційно здатних форм кисню, що взаємно перетворюються, більшість з яких існують короткий час. До них відносяться супероксид-

ний аніон-радикал $O_2^{\cdot-}$, пероксид водню H_2O_2 , гідроксил радикал OH , пероксил радикали ROO , алкоксил радикали RO , гідропероксил радикал HOO , гіпохлорит ClO^- , O_3 , синглетний кисень 1O_2 , пероксинітрил $ONOO^-$ [12].

В організмі АФК, які утворюються в невеликих кількостях, беруть участь у багатьох життєво важливих процесах. АФК є важливою ланкою регуляторних процесів. За рахунок прямої взаємодії АФК із сигнальними молекулами, зміни редокс-потенціалу клітини, активації редокс-залежних факторів, модифікації молекул, транскрипції вони регулюють клітинне дихання, поділ, диференціювання, адаптацію до стресу, тривалість життя, старіння, апоптоз. АФК виконують роль вторинних посередників, ефекторних молекул імункомпетентних клітин, а також відповідальні за процеси перекисного окиснення ліпідів. Крім того, вони за рахунок прямої ушкоджуючої дії, а також активації протеолітичних ферментів мають бактеріцидну дію [27].

Для кожної біологічної структури характерна підтримка окисних реакцій на стаціонарному рівні. Підтримка концентрації АФК у клітинах на відносно стабільному низькому рівні здійснюється багатокомпонентною системою регуляції процесів активації кисню, без якої нормальне функціонування організму в аеробних умовах було б неможливим. Для організму є характерним не стільки стан повної стабільності, скільки стан динамічної рівноваги, коли будь-які відхилення, що виникають в організмі внаслідок різноманітних причин, організм намагається компенсувати і повернути до певної середньої величини. Існує певний поріг продукції АФК, нижче за який вони є переносниками інформації в клітині, регуляторами метаболічних процесів, вище — надає шкідливу дію на клітинні компоненти [17]. Баланс між процесами утворення АФК та реакціями антиоксидантів є важливою гомеостатичною константою. Порушення збалансованості в системах генерації АФК та антиоксидантною системою призводить до розвитку оксидативного стресу, що є типовою патологічною реакцією організму [26].

Залежно від причин, що викликають оксидативний стрес, його можна умовно поділити на пов'язаний з несприятливими умовами навколишнього середовища, лікарський або токсичний стрес, нутритивний стрес та ін. В даний час встановлено участь оксидативного стресу як патологічної ланки у низці дегенеративних, запальних, системних захворювань, старінні та ін. [16].

Сигналом для запуску даного типу реакції може бути певна зміна стану внутрішньоклітинного середовища, що призводить до зміщення рівноваги концентрацій прооксидантних і антиоксидантних компонентів (визначаються також як перекисний гомеостаз) з подальшою активацією процесів окиснення. Дотримання рівноваж-

ного балансу між складовими даної системи є необхідною умовою підтримки нормального функціонування клітини. Варто зазначити, що підвищення радикалоутворення, головним чином, за рахунок генерації АФК, зниження антиоксидантного захисту виявлено при розвитку багатьох захворювань. Акумуляція продуктів вільнорадикального окиснення сприяє модифікації важливих біологічних молекул, що призводить згодом до індукції та прогресування різних патологічних процесів в організмі людини. Розуміння вільнорадикального аспекту гомеостазу представляє інтерес щодо оцінки вмісту оксидантів та антиоксидантів в організмі як можливих біомаркерів окисного пошкодження [19].

Перекишний характер ушкодження клітин насамперед залежить від окиснення ненасичених жирних кислот фосфоліпідів клітинних мембран. Продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — альдегіди, кетони, дієнові та трієнові кон'югати, низькомолекулярні кислоти є дуже токсичними сполуками для клітинних структур і сприяють ендотоксикозу (токсичному ушкодженню). Накопичення ендотоксинів при їхньому надходженні з патологічного вогнища в кровоток призводить до розбалансування біохімічного гомеостазу й запуску каскаду різних реакцій, не властивих здоровому організму, порушенню процесів природної детоксикації. Ендогенна інтоксикація може проявлятися на клітинному, тканинному рівні та на рівні всього організму. Інтенсивність ПОЛ є відображенням ступеня ендогенної інтоксикації. Поряд із прямою токсичністю, що проявляється в деградації ДНК, запуску ланцюгової реакції ПОЛ, оксиданти опосередковують безліч інших негативних процесів: ушкоджують фібробласти, знижують активність сурфактанту, стимулюють утворення тромбосану, підвищують проникність епітелію й ендотелію, сприяють посиленню секреції слизу тощо [15].

Надмірно утворені в організмі АФК безпосередньо пошкоджують та порушують механізми репарації ДНК, що призводить до розриву ниток ДНК або індивідуального пошкодження нуклеотиду. При цьому індукуються процеси хромосомних аберацій, що призводить до порушень коректної структури хромосом. Крім того, АФК здатні атакувати білки, порушуючи при цьому первинну, вторинну та третинну структуру білків, призводячи до їх агрегації або фрагментації, що зумовлює подальшу втрату їхньої функціональної активності [15].

Одним із важливих факторів ушкодження клітин при окисному стресі є активація перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот, фосфоліпідів, гліколіпідів, тригліцеридів та холестерину, що входять до структури клітинних мембран. Вони є субстратом для ПОЛ завдяки наявності в їх структурі біс-алільної метиленової групи CH_2 . В результаті знижується гідрофобність мембран, порушується їхня стійкість, змінюються

функції мембранозв'язаних ферментів, підвищується їх проникність для іонів. ПОЛ активується під дією АФК. В результаті утворюються нестабільні гідроперекиси жирних кислот та дієнові кон'югати (первинні продукти). За участю металів змінної валентності вони швидко метаболізуються у вторинні продукти ПОЛ — різні альдегіди та діальдегіди, спирти, кетони, епоксиди та інші сполуки та третинні продукти ПОЛ (шифові основи) [21].

Стійкість до гіпоксії в значній мірі пов'язана з активацією антиоксидантних систем захисту організму. Ланка антиоксидантних реакцій у механізмі захисних процесів є провідною і найбільш потужною, оскільки вона не тільки запобігає розвитку вільнорадикальних реакцій, але й забезпечує ефективність елімінації кінцевих метаболітів перекисного окиснення із залученням їх в енергетичний обмін, тим самим підтримуючи високу активність синтетичних процесів. Динаміка утворення продуктів ПОЛ контролюється антиоксидантною системою. Система антирадикального й антипероксидного захисту представляє собою багаторівневу й багатофункціональну систему, складну сукупність різнорідних речовин та їх взаємоперетворень, що перебувають у стані рівноваги, що підтримує фізіологічний рівень АФК, і захищає біологічні системи організму від їхньої ушкоджуючої дії. Дисбаланс між цими складовими як в один, так і в інший бік призводить до розвитку багатьох патологічних процесів, зокрема, до окисного стресу [25].

Антиоксидантний захист (АОЗ) включає дві основні ланки: ферментативну та неферментативну. Ферментативна представлена ферментами антирадикального й антипероксидного захисту: церулоплазміном, каталазою, супероксидадисмутазою, глутатіон-пероксидазою, глутатіон-S-трансферазою, а також ферментами, що підтримують рівень відновленого глутатіону: глутатіон-редуктазою, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою та ін. Неферментативна система представлена токоферолами, аскорбіновою кислотою, сечовою кислотою, карнозином, гомокарнозином, анзеринном, вітаміном А, α -ліпоевою кислотою [14].

В даний час багато питань патології органів дихання, в том числі і при емфіземі легень, розглядаються в аспекті мембранних порушень. Біохімічний склад організму знаходиться в стаціонарному стані, тобто в стані постійного оновлення всіх клітинних компонентів, яке забезпечується безперервним обміном речовинами та енергією з навколишнім середовищем. Для всіх класів біомолекул характерна середня тривалість напівжиття, протягом якого компоненти певної біологічної структури (цілого організму, органу, тканини, клітинної структури) обмінюються наполовину. Сталість хімічного складу організму підтримується за рахунок рівноваги між процесами синтезу і руйнування складових його компонентів. При захворюваннях рівновага між катабо-

лізмом і анаболізмом порушується, про що свідчать гемодинамічні зміни, дихальна недостатність, інтоксикаційний синдром, порушення імунного статусу, зокрема і при емфіземі легень [18].

Виявлення специфічних патогенетичних механізмів формування бронхіальної обструкції, вивчення особливостей функціонального стану бронхо-легеневої системи є важливим завданням і потребує до себе особливої уваги. Одним з можливих критеріїв оцінки ступеня тяжкості та прогнозу захворювань легень може бути стан ОАС, оскільки ця система контролює стан клітинних мембран як у нормі, так і при патологічних станах, забезпечує нормальну проникність мембран і іонний транспорт, регулює біоенергетичні процеси, впливає на репарацію клітинних мембран, а зміна властивостей клітинних мембран — одна зі складових будь-якого патологічного процесу [9].

Проте вивчення патогенезу БА, ускладненої емфіземою легень, нерідко ускладнено через велику кількість випадкових комбінацій різних діючих факторів. Одним із шляхів, який може сприяти уникнути тактичних помилок в діагностиці та лікуванні, є експеримент, який дає можливість вивчення механізмів самих ранніх початкових фаз захворювання і дає необмежені можливості у вивченні патогенезу захворювання та ефективності методів застосовуваної терапії.

Метою роботи було вивчення характеру змін оксидантно-антиоксидантної системи крові при експериментальній емфіземі легень.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведено на 24 статевозрілих, безпородних білих щурах масою 180-200 г, які утримувались на стандартній дієті виварію. Усі роботи, що проводились з тваринами, здійснювались згідно європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних і інших наукових цілей [1] та наказу МОЗ України № 441 від 01.11.2001 р., розробленого за правилами GLP [5].

Експериментальну папаїнову емфізему легень у білих щурів відтворювали шляхом одноразового під легким ефірним наркозом інтратрахеального введення 0,5 мл розчину папаїну («Merck KGaA», Німеччина) — ферменту, який належить до цистеїнових протеаз та каталізує гідроліз білків і пептидів, спричиняючи таким чином руйнування легеневої тканини, у дозі 100 мг/кг маси тіла відповідно [6].

Тварин розподіляли на 2 групи:

- перша група — інтактні тварини;
- друга — з експериментальною емфіземою легень.

Щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом через 3 тижні після моделювання патології [7].

Об'єктами дослідження були плазма крові та відмиті від плазми і гемолізовані еритроцити щурів. Еритроцити виділяли із крові, що була стабілізована розчином гепарину (25 одиниць гепарину на 1 мл крові). За допомогою центрифугування еритроцити двічі відмивали від плазми холодним фізіологічним розчином. Гемолізат еритроцитів отримували шляхом додавання до промитих еритроцитів дистильованої води в співвідношенні 1:1. Збір матеріалу для дослідження здійснювали при суворому дотриманні правил роботи з експериментальними тваринами. Для оцінки інтенсивності ПОЛ в крові визначали вміст його кінцевого продукту малонового діальдегіду (МДА) за методом Hunter et al. [4]. Про активність антиоксидантної системи судили за вмістом церулоплазміну [3] та активності каталази [2] в крові. Референтні значення показників, що були досліджені, наведені в таблиці 1. Математичний аналіз отриманих даних виконували з використанням методу варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Вірогідною вважали різницю при ймовірній похибці менше ніж 5 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Референтні значення показників, що визначалися при виконанні біохімічних досліджень

Показники	Інтактні щури (n = 8)		
	M ± m	Me	Межі коливань
МДА, мкмоль/л	61,36 ± 2,68	64,90	51,80–67,40
Церулоплазмін, мкмоль/л	3,23 ± 0,12	3,20	2,94–3,66
Каталаза, мкмоль (с/л) ⁻¹	61,04 ± 2,46	57,54	56,1–73,0

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать про суттєве збільшення вмісту МДА у крові в умовах експериментальної емфіземи легень на 30 % (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст малонового діальдегіду, активність каталази та вміст церулоплазміну в крові інтактних щурів та щурів з експериментальною емфіземою легень (M ± m, n = 8)

Групи тварин	МДА, мкмоль/мл	Церулоплазмін, ммоль/л	Каталаза еритроцитів, мкмольх (с/л) ⁻¹
Інтактні тварини	61,36 ± 2,68	3,23 ± 0,12	61,04 ± 2,46
Емфізема легень	79,99 ± 3,06*	2,59 ± 0,22*	43,19 ± 4,32*

Примітка. * — різниця показника порівняно з групою інтактних тварин вірогідна ($p < 0,05$).

Одночасно з цим виявлено зниження вмісту церулоплазміну в крові на 20 % та активності каталази на 29 %. Приблизно 70 % від загальної кількості альдегідів, що утворюються при ПОЛ, становить МДА, який є цитотоксичним продуктом. МДА утворюється в результаті перекисного окиснення ліноленової та арахідонової кислот. Він здатний реагувати з ϵ -NH₂-групами лізину або

N-кінцевими амінокислотами білків, з NH₂-групами фосфоліпідів та глікозамінів, формує містки всередині молекул і між ними, може також зв'язуватися з азотистими основами ДНК. В кінцевому результаті в білках з'являються поперечні зшивки всередині однієї молекули, між різними білками, між білками та фосфоліпідами, викликаючи пошкодження клітин та тканин [10].

З урахуванням літературних даних про негативний вплив МДА на різні системи організму та отриманих експериментальних даних про суттєве його зростання при емфіземі легень можна зробити висновок, що в патогенезі емфіземи легень важливу роль відіграє оксидативний стрес, зумовлений активацією ПОЛ і, як наслідок цього, різким зростанням кількості МДА у крові.

МДА може служити клініко-лабораторним маркером оксидативного стресу та інтоксикації та використаний для діагностики, прогнозу та контролю лікування емфіземи легень та БА. При інтерпретації рівня МДА, оцінці оксидативного стресу та інтоксикації доцільно проводити додаткові дослідження, насамперед на маркери антиоксидантної системи крові (церулоплазмін, каталаза та ін.). Надійність захисту клітини від ушкоджуючого впливу вільних радикалів і продуктів ПОЛ визначається ступенем збалансованості в системі антиоксидантного захисту.

Актуальність вивчення системи АОЗ при різних патологічних станах пов'язана з необхідністю прогнозування перебігу захворювання та можливості корекції порушених функцій різних органів та систем організму. Система АОЗ є однією з найдавніших і багатофакторних біологічних систем, що є мережею ферментів, які контролюють процеси вільнорадикального окиснення. Вона здатна гальмувати чи знижувати інтенсивність вільнорадикальних процесів, нейтралізувати продукти ПОЛ. Серед компонентів АОЗ важлива роль відводиться церулоплазміну та каталазі.

Церулоплазмін (фери:O₂-оксидоредуктаза) — мідь-місткий фермент глікопротеїдної природи, молекула якого містить 6 міцно пов'язаних іонів міді трьох типів. У церулоплазміні міститься близько 95 % від загальної кількості міді сироватки крові людини. Він відіграє роль скавенджера супероксидних аніон-радикалів (O₂^{•-}). Церулоплазмін з високою швидкістю каталізує окиснення іонів двовалентного заліза (Fe²⁺), яке, як і всі метали зі змінною валентністю, каталізують продукцію прооксидантів, зокрема, гідроксиального радикала (•OH). Церулоплазмін інгібує супероксидну та феритин-залежне ПОЛ. Встановлено, що церулоплазмін є одним із регуляторів NO-сигнального шляху [23]. До антиоксидантних активностей церулоплазміну також належить його глутатіон-залежна пероксидазна активність. Крім того, церулоплазмін здатен стимулювати фагоцитоз нейтрофілами [22]. При експериментальній емфіземі легень на фоні оксидативного стресу, обумовленого збільшенням

кількості МДА, відбувається суттєве порушення функціонування одного із важливих компонентів системи АОЗ — церулоплазміну.

В АОЗ організму важлива роль відводиться також ферменту каталази, яка є сильним радіопротектором, що бере участь у вилученні кисневих метаболітів та вільних радикалів. Каталаза (гідроген-пероксидаза: гідроген-пероксид-оксидоредуктаза) — фермент, що складається з чотирьох ідентичних субодиниць, що містять як кофактор залізорпфіриновий комплекс. Фермент має у складі чотири групи порфірового гему, завдяки яким і входить у реакцію з активними формами кисню. Окиснений гем є простетичною групою каталази. У клітинах ссавців каталаза переважно локалізована в матриксі пероксисом. До 60 % загальної активності каталази зосереджено у печінці. Рівень ферменту високий також у нирках, лейкоцитах та еритроцитах. Каталаза, розкладаючи молекулу перекису водню до двох молекул води та молекули кисню, захищає клітини від її токсичного впливу. При цьому відбувається регенерація кисню, який використовується повторно оксидазами. Вона є синергістом супероксиддисмутази, перешкоджає накопиченню продуктів реакції дисмутації [20].

В окисненому стані каталаза функціонує як пероксидаза, використовуючи в якості субстратів етанол, метанол, форміат, формальдегід і інші молекули — донори водню. Пероксидазна активність каталази збільшується

за високих концентрацій каталази та її субстратів — донорів протонів. При екзогенному введенні перекису в ізольовані гепатоцити щурів до 70 % його засвоювали у каталазній реакції [24].

Каталаза у клітинах, наприклад, в еритроцитах представлена у функціональному комплексі із супероксиддисмутазою. Спільна дія супероксиддисмутази та каталази формує надійний захист організму від токсичної дії високих концентрацій супероксидного аніон-радикалу та перекису водню. Отримані дані про активність каталази дають підставу вважати, що в умовах оксидативного стресу та інтоксикації, спричинених емфіземою легень, суттєво порушується процес утилізації генерованого внутрішньоклітинного перекису водню.

Висновки:

1. При експериментальній емфіземі легень посилена генерація МДА призводить до розвитку оксидативного стресу та інтоксикації, порушення функцій антиоксидантної та антипероксидної систем захисту організму, про що свідчить суттєве зниження рівня церулоплазміну та активності каталази в крові.

2. Рівень МДА, вміст церулоплазміну та активність каталази в крові можуть служити клініко-лабораторними маркерами для оцінки оксидативного стресу та інтоксикації, прогнозу та контролю лікування емфіземи легень та бронхіальної астми.

OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS OF THE BLOOD IN EXPERIMENTAL PULMONARY EMPHYSEMA

V. I. Korzhov, V. M. Zhadan, M. O. Polianska, S. G. Opimakh, V. I. Ignatieva

SO "Yanovskyi National Institute of Physiology and Pulmonology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Abstract. Bronchial asthma (BA) is one of the most common diseases of the human respiratory organs and occupies one of the leading places both in the terms of the prevalence and the severity of manifestations. With a long duration of BA, concomitant smoking, the irreversible bronchial obstruction formation, some patients develop pulmonary emphysema. The pathogenesis of pulmonary emphysema is multifactorial and consists in the mechanisms of oxidative stress, imbalance of the protease/antiprotease system, activation of inflammatory cells and production of inflammatory mediators. Oxidative stress is one of the main processes in the formation of pulmonary emphysema, but its exact mechanisms, which could be targeted by pathogenetic therapy, have not yet been studied. The study of pulmonary emphysema pathogenesis in patients is often complicated due to the influence of a large number of random combinations of the various factors. One way to avoid such influence is experiment.

The aim is to study the nature of changes in the oxidant-antioxidant system of the blood in the experimental pulmonary emphysema.

Methods. Experimental studies were carried out on 24 mature, outbred white rats weighing 180-200 g, which were kept on a standard vivarium diet. To assess the intensity of lipid peroxidation in the animal blood, the content of its final product, malondialdehyde, was determined. The antioxidant system activity was assessed by the content of ceruloplasmin and catalase activity in the blood.

Results. The results of the conducted studies indicate a significant increase in the level of malondialdehyde in the blood in conditions of experimental pulmonary emphysema by 30 %. At the same time, a decrease in the content of ceruloplasmin in the blood by 20 % and catalase activity by 29 % was revealed.

Conclusions. In experimental pulmonary emphysema, enhanced generation of malondialdehyde leads to the development of oxidative stress and intoxication, disruption of the functions of the antioxidant and antiperoxide defense systems of the body, as evidenced by the significant decrease in the level of ceruloplasmin and catalase activity in the blood.

Key words: pulmonary emphysema, oxidant and antioxidant systems, experiment.

ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭМФИЗЕМЕ ЛЕГКИХ

В. И. Коржов, В. Н. Жадан, М. А. Полянская, С. Г. Опимах, В. И. Игнатъева

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

Резюме. Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания человека и занимает одно из ведущих мест как по распространенности, так и по тяжести проявлений. При долгой продолжительности БА, сопутствующем курении, формировании необратимой бронхиальной обструкции у части больных формируется эмфизема легких. Патогенез эмфиземы легких многофакторный и состоит в механизмах оксидативного стресса, дисбаланса системы протеаз/антипротеаз, активации воспалительных клеток, продукции медиаторов воспаления. Оксидативный стресс является одним из главных процессов при формировании эмфиземы легких, но его точные механизмы, на которые можно было бы направить патогенетическую терапию, на данный момент не изучены. Изучение патогенеза эмфиземы легких у больных нередко осложнено из-за влияния большого количества случайных комбинаций разных факторов. Одним из способов избежать такого влияния является эксперимент.

Цель работы: изучить характер изменений оксидантно-антиоксидантной системы крови при экспериментальной эмфиземе легких.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на 24 половозрелых, беспородных белых крысах массой 180–200 г, которые содержались на стандартной диете вивария. Для оценки интенсивности перекисного окисления липидов в крови животных определяли содержание его конечного продукта малонового диальдегида. Активность антиоксидантной системы оценивали по содержанию церулоплазмينا и активности каталазы в крови.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенном повышении уровня малонового диальдегида в крови в условиях экспериментальной эмфиземы легких на 30 %. Одновременно с этим выявлено снижение содержания церулоплазмينا в крови на 20 % и активности каталазы на 29 %.

Выводы. При экспериментальной эмфиземе легких усиленная генерация малонового диальдегида приводит к развитию оксидативного стресса и интоксикации, нарушению функций антиоксидантной и антипероксидной систем защиты организма, о чем свидетельствует существенное снижение уровня церулоплазмينا и активности каталазы в крови.

Ключевые слова: эмфизема легких, оксидантно-антиоксидантная система, эксперимент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 р. Документ 994-137 від 18.02.1986. Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (дата звернення 18.10.2022).
2. Королюк МА, і др. Метод определения активности каталазы. Лаб дело. 1988;1:16–18.
3. Мжельская ТИ, і др. Активность церулоплазмينا сыворотки крови при прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы. Лаб дело. 1989;11:12–16.
4. Орехович ВН (ред), і др. Современные методы в биохимии: учебное пособие. Москва: Медицина. 1977. 392 с.
5. Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів: наказ МОЗ України № 441 від 01.11.2001 року. МОЗ України. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0972-01#Text> (дата звернення 18.10.2022).
6. Серебровская МТ, Шишканов ВВ, Айтукон МТ. Сурфактантная система легких при экспериментальной папиновой эмфиземе. Патол физиология и эксперим терапия. 1982;5:63–64.
7. Червонская ГП, Панкратова ГП, Миронова ЛА. Этика медико-биологического эксперимента в доклинических исследованиях. Токсикологический вестник. 1998;3:2–8.
8. Birben E, et al. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J. 2012;5(1):9–19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
9. Cooper ST, McNeil PL. Membrane Repair: Mechanisms and Pathophysiology. Physiol Rev. 2015;95(4):1205–40. doi: 10.1152/physrev.00037.2014.
10. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic Biol Med. 1991;11:81–128.
11. Gelb AF, et al. Unraveling the Pathophysiology of the Asthma-COPD Overlap Syndrome: Unsuspected Mild Centrilobular Emphysema Is Responsible for Loss of Lung Elastic Recoil in Never Smokers With Asthma With Persistent Expiratory Airflow Limitation. Chest. 2015;148(2):313–320. doi: 10.1378/chest.14-2483.
12. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 5th edn. Oxford. 2015. 936 p.
13. Hosseini M, et al. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2019;20:229. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1198-4>.
14. Irato P, Santovito G. Enzymatic and Non-Enzymatic Molecules with Antioxidant Function. Antioxidants (Basel). 2021;10(4):579. doi: 10.3390/antiox10040579.
15. Juan CA, et al. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>.
16. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. Int J Mol Sci. 2022;23(13):7273. doi: 10.3390/ijms23137273.
17. Liguori I, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging. 2018;13:757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513.

REFERENCES

1. Yevropeys'ka konventsia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyut'sya dlya doslidnykh ta inshykh naukovykh tsiley (European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes). Strasburh, 18 bereznya 1986 r. Dokument 994-137 vid 18.02.1986. Rezhym dostupu: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text (data zvernennya 18.10.2022).
2. Korolyuk MA, i dr. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy (Method for determining catalase activity). Lab delo. 1988;1:16–18.
3. Mzhe'skaya TI, i dr. Aktivnost' tseruloplasmina syvrotki krovi pri progressoruyushchikh zabollevaniyakh tsentral'noy nervnoy sistemy (Serum ceruloplasmin activity in progressive diseases of the central nervous system). Lab delo. 1989;11:12–16.
4. Orekhovich VN (red), i dr. Sovremennyye metody v biokhimii: uchebnoye posobiye (Modern methods in biochemistry: textbook). Moskva: Meditsina. 1977. 392 s.
5. Pro zatverdzhennya porjadku provedennya doklinichnoho vyvchennya likars'kykh zasobiv (On the approval of the procedure for conducting preclinical studies of medicinal products: order of the Ministry of Health of Ukraine): nakaz MOZ Ukrainy № 441 vid 01.11.2001 roku. MOZ Ukrainy. Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0972-01#Text> (data zvernennya 18.10.2022).
6. Serebrovskaya MT, Shishkanov VV, Aytukov MT. Surfaktantnaya sistema legkikh pri eksperimental'noy papainovoy emfizeme (Surfactant system of the lungs in experimental papain emphysema). Patol fiziologiya i eksperm terapiya. 1982;5:63–64.
7. Chervonskaya GP, Pankratova GP, Mironova LA. Etika mediko-biologicheskogo eksperimenta v doklinicheskikh issledovaniyakh (Ethics of biomedical experiment in preclinical studies). Toksikologicheskii vestnik. 1998;3:2–8.
8. Birben E, et al. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J. 2012;5(1):9–19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
9. Cooper ST, McNeil PL. Membrane Repair: Mechanisms and Pathophysiology. Physiol Rev. 2015;95(4):1205–40. doi: 10.1152/physrev.00037.2014.
10. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic Biol Med. 1991;11:81–128.
11. Gelb AF, et al. Unraveling the Pathophysiology of the Asthma-COPD Overlap Syndrome: Unsuspected Mild Centrilobular Emphysema Is Responsible for Loss of Lung Elastic Recoil in Never Smokers With Asthma With Persistent Expiratory Airflow Limitation. Chest. 2015;148(2):313–320. doi: 10.1378/chest.14-2483.
12. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 5th edn. Oxford. 2015. 936 p.
13. Hosseini M, et al. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2019;20:229. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1198-4>.
14. Irato P, Santovito G. Enzymatic and Non-Enzymatic Molecules with Antioxidant Function. Antioxidants (Basel). 2021;10(4):579. doi: 10.3390/antiox10040579.
15. Juan CA, et al. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>.

18. Lin CR, Bahmed K, Kosmider B. Dysregulated Cell Signaling in Pulmonary Emphysema. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:762878. doi: 10.3389/fmed.2021.762878.
19. Maity S, et al. Oxidative Homeostasis Regulates the Response to Reductive Endoplasmic Reticulum Stress through Translation Control. *Cell Rep*. 2016;16(3):851–65. doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.025.
20. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9613090. doi: 10.1155/2019/9613090.
21. Rahman IS, Biswas K, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1–3):222–239. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.12.087.
22. Saenko EL, et al. Modulatory effects of ceruloplasmin on lymphocytes, neutrophils and monocytes of patients with altered immune status. *Immunol Invest*. 1994;23:99–114.
23. Shiva S, et al. Ceruloplasmin is a NO oxidase and 226 nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol*. 2006;2:486–493. doi: 10.1038/nchembio813.
24. Smulevich G, Jakopitsch C, Droghetti E, Obinger C. Probing the structure and bifunctionality of catalase-peroxidase (KatG). *J Inorg Biochem*. 2006;100(4):568–85. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.01.033.
25. Tiwari AK. Imbalance in antioxidant defence and human diseases: Multiple approach of natural antioxidants therapy. *Current Science*. 2001;81(9):1179–1187. <http://www.jstor.org/stable/24106434>.
26. Vona R, et al. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):201. doi: 10.3390/antiox10020201.
27. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol*. 2008;4(5):278–86. doi: 10.1038/nchembio.85.
16. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7273. doi: 10.3390/ijms23137273.
17. Liguori I, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513.
18. Lin CR, Bahmed K, Kosmider B. Dysregulated Cell Signaling in Pulmonary Emphysema. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:762878. doi: 10.3389/fmed.2021.762878.
19. Maity S, et al. Oxidative Homeostasis Regulates the Response to Reductive Endoplasmic Reticulum Stress through Translation Control. *Cell Rep*. 2016;16(3):851–65. doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.025.
20. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9613090. doi: 10.1155/2019/9613090.
21. Rahman IS, Biswas K, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1–3):222–239. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.12.087.
22. Saenko EL, et al. Modulatory effects of ceruloplasmin on lymphocytes, neutrophils and monocytes of patients with altered immune status. *Immunol Invest*. 1994;23:99–114.
23. Shiva S, et al. Ceruloplasmin is a NO oxidase and 226 nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol*. 2006;2:486–493. doi: 10.1038/nchembio813.
24. Smulevich G, Jakopitsch C, Droghetti E, Obinger C. Probing the structure and bifunctionality of catalase-peroxidase (KatG). *J Inorg Biochem*. 2006;100(4):568–85. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.01.033.
25. Tiwari AK. Imbalance in antioxidant defence and human diseases: Multiple approach of natural antioxidants therapy. *Current Science*. 2001;81(9):1179–1187. <http://www.jstor.org/stable/24106434>.
26. Vona R, et al. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):201. doi: 10.3390/antiox10020201.
27. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol*. 2008;4(5):278–86. doi: 10.1038/nchembio.85.

Відомості про авторів

B. I. Коржов

Провідний науковий співробітник лабораторії мікробіології та біохімії ДУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Доктор мед. наук, професор
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6340-8199

B. M. Жадан

Старший науковий співробітник лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».
К. біол. н., с.н.с.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9790-9103

M. O. Поляська

Завідувач відділенням діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Канд. мед. наук
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0305-7988

C. G. Опімах*

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Канд. мед. наук
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
E-mail: opimakh@ifp.kiev.ua
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4631-2048

B. I. Ігнатєва

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізйатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Канд. мед. наук
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна,
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-0604-4349

Information about authors

V. I. Korzhov

Leading research associate of Laboratory of Microbiology and Biochemistry, SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine»
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

V. M. Zhadan

Senior researcher of clinical immunology laboratory, SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine»,
PhD
10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine

M. O. Polianska

Chief of the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine»,
Candidate of Medical Science.
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

S. G. Opimakh

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine»,
Candidate of Medical Science
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

V. I. Ignatieva

Senior Researcher, Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine»,
Candidate of Medical Science
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 21.10.2022 р.
Прийнято до друку / Accepted: 12.11.2022 р.