

5. У женщин с физиологическим течением беременности происходит изменение формы внутреннего зева с Т-образной на Y-образную в 30 % случаев. Другие формы внутреннего зева на 36-й неделе беременности в норме не встречались. Смена положения тела пациентки не приводит к значимому изменению частоты встречаемости Т- и Y-образных форм внутреннего зева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахмач ВО, Чехонацкая МЛ, Яннаева НЕ, Забозлаев ФГ, Гришаева ЛА. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(2):396-400.
2. Атакозуева ГМ, Айтбаева А, Бегматова Д, Аскеров АА. Оптимизация профилактики ранних родов и лечения бактериального вагиноза. *Репродуктивная медицина*. 2015;1(2):14-19.
3. Arabin B, Roos C, Kollen B, Eyck J. Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(4):377-86.
4. Berghella V, Tommaso M, Berghella V. Cervical length for the prediction and prevention of preterm birth. *Expert Review of Ob-*

stetrics & Gynecology. 2013;8(4):345-355. doi: 10.1097/OGX.0b013e318270d5b2

5. Доброхотова ЮЭ, Степан АВ, Шустова ВБ, Дикке ГБ. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. *Фарматека*. 2015;3:38-43.

REFERENCES

1. Bahmach VO, Chekhonackaya ML, YAnnaeva NE, Zabozlaev FG, Grishaeva LA. Izmeneniya matki i shejki matki vo vremya beremennosti i nakanune rodov (obzor). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011;7(2):396-400. (in Russ.)
2. Atakozueva GM, Ajtbaeva A, Begmatova D, Askerov AA. Optimizaciya profilaktiki rannih rodov i lecheniya bakterial'nogo vaginoza. *Reproduktivnaya medicina*. 2015;1(2):14-19. (in Russ.)
3. Arabin B, Roos C, Kollen B, Eyck J. Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(4):377-86.
4. Berghella V, Tommaso M, Berghella V. Cervical length for the prediction and prevention of preterm birth. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2013;8(4):345-355. doi: 10.1097/OGX.0b013e318270d5b2
5. Dobrohotova YUEH, Stepan AV, SHustova VB, Dikke GB. Istmiko-cervikal'naya nedostatochnost': sovremennaya bazovaya terapiya. *Farmateka*. 2015;3:38-43. (in Russ.)

Поступила 21.11.2018

УДК 616.24-002-036.12:615.22

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: ВЛИЯНИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

М. В. Шолкова, Э. А. Доценко, И. И. Бураков, А. В. Гончарик, Ж. А. Ибрагимова

Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Республика Беларусь

Цель: изучить динамику маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при приеме аторвастатина.

Материал и методы. В исследование было включено 52 пациента с ХОБЛ в сочетании с гиперлипидемией. Основная группа (n = 30) в дополнение к стандартной терапии получала аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. Группа сравнения (n = 22) получала только стандартное лечение ХОБЛ. Наблюдение за пациентами велось на протяжении 24 недель. Для оценки оксидативного стресса оценивали уровень малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы.

Результаты. В группе пациентов, принимавших аторвастатин, уровень супероксиддисмутазы снизился с 949 [608; 1042] ед/мл исходно до 406 [319; 478] ед/мл через 24 недели (p = 0,035). Уровень каталазы и малонового диальдегида существенно не изменился как в опытной группе, так и в группе сравнения.

Заключение. При приеме аторвастатина уровень супероксиддисмутазы снижается, что может указывать на уменьшение уровня оксидативного стресса у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: аторвастатин, дислипидемия, хроническая обструктивная болезнь легких, оксидативный стресс.

Objective: to evaluate the dynamics of the markers of oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during the application of atorvastatin.

Material and methods. The study included 52 COPD patients with concomitant hyperlipidemia. The main group (n = 30) were given atorvastatin at a dosage of 20 mg per day in addition to the standard COPD treatment. The comparison group (n = 22) only underwent the standard COPD treatment. The patients were monitored for 24 weeks. The levels of superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde were evaluated for the assessment of oxidative stress.

Results. In the group of the patients taking atorvastatin, the level of superoxide dismutase decreased from 949 [608; 1042] units/ml initially to 406 [319; 478] u/ml after 24 weeks (p = 0.035). The levels of catalase and malondialdehyde did not change significantly both in the experimental and comparison groups.

Conclusion. The intake of atorvastatin decreases the level of superoxide dismutase, which may indicate a decrease in the level of oxidative stress in COPD patients.

Key words: atorvastatin, hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 20-24

The Pleiotropic Effects of Atorvastatin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: the Influence on the Indicators of Oxidative Stress

M. V. Sholkova, E. A. Dotsenko, I. I. Burakov, A. V. Goncharik, Zh. A. Ibragimova

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией, в основе которой лежит персистирующий воспалительный процесс в бронхах [1, 2]. Важным звеном прогрессирования заболевания служит окислительный стресс, усиливающийся за счет снижения антиоксидантной защиты и (или) активизации про-оксидантов [3].

Одной из основных причин повреждения клеток и тканей при патологических процессах в легких служат активные формы кислорода (АФК) (ионы кислорода, свободные радикалы, перекиси), образующиеся в результате прямого контакта с кислородом воздуха и экзогенными источниками оксидативного стресса [5]. Факторами, влияющими на развитие оксидативного стресса, являются курение, промышленные поллютанты, дефицит витаминов и антиоксидантов [3, 5, 6]. В дальнейшем оксидативный стресс поддерживается эндогенными факторами, например, АФК, продуцируемые митохондриями при хроническом воспалении; важную роль может играть и мутация генов антиоксидантных ферментов [3, 6]. Для оценки уровня оксидативного стресса используются такие маркеры, как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, церулоплазмин, метаболиты оксида азота и др. Другим аспектом оценки состояния оксидативной системы является активность перекисного окисления липидов, которую можно оценить по уровню диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, окисленных липопротеидов низкой плотности.

Воздействие АФК на эндотелий приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая способствует прогрессированию атеросклероза. Возможно, это является причиной высокой коморбидности ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: при ХОБЛ риск развития инфаркта миокарда повышается в 1,5–2 раза [7]. С другой стороны, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, которые входят в стандарт первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обладают плейотропными эффектами, среди которых выделяют антиоксидантный [8, 9]. Вместе с тем динамика изменения оксидативного статуса на фоне применения статинов неоднозначна: наряду с антиоксидантными свойствами препаратов отмечена и прооксидантная активность. Сообщается о связи оксидативного стресса и статин-индуцированной миопатии, синергизме статинов с другими прооксидантами [10, 11].

Цель исследования

Изучить динамику маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХОБЛ при приеме аторвастатина.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ХОБЛ в сочетании с гиперлипидемией. Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г. Минска после одобрения этического комитета клиники. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст пациентов 40–65 лет; хроническая обструктивная болезнь легких вне обострения; гиперлипидемия, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 40 или старше 65 лет; гиперчувствительность к препаратам группы статинов; хроническая сердечная недостаточность (IV класс по NYHA); хроническая болезнь почек (стадия 4 и выше); печеночная недостаточность; острое сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения) на протяжении последних 6 месяцев; декомпенсация других хронических заболеваний; регулярный прием статинов; иммуносупрессивная терапия.

Пациенты получали стандартную терапию ХОБЛ. В исследование включено 52 пациента, которые случайным образом были разделены на две группы. В группе 1 (группа вмешательства, $n = 30$) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг в сутки (производство РУП «Белмедпрепараты», Беларусь). В группе 2 (группа сравнения, $n = 22$) пациенты получали только стандартное лечение ХОБЛ. Титрование дозы аторвастатина не проводилось. Наблюдение за пациентами велось на протяжении 24 недель.

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, при каждом визите у них натощак измерялся уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), рассчитывался уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Биохимические исследования проводились на полуавтоматическом анализаторе «Clima MC 15» (Испания) с использованием биохимических наборов «Анализ Мед» (Беларусь). Показатели оксидативного стресса: малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) оценивались фотокolorиметрическим методом по методике Т. Asakawa с соавторами [12].

Статистическая обработка проводилась при помощи программы «Statistica», 10. Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением применялся t -критерий Стьюдента. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 6,7$ года, в исследовании принимали участие

41 мужчина и 11 женщин. Группы не различались по демографическим и клиническим характеристикам (таблица 1).

Таблица 1 — Демографическая и клиническая характеристика групп*

Показатель*	Группа 1 (аторвастатин), n = 30	Группа 2 (сравнение), n = 22
Пол (n, %)		
мужской	25 (83 %)	16 (73 %)
женский	5 (17 %)	6 (27 %)
Возраст	$59,5 \pm 5,1$	$55,1 \pm 7,9$
Статус курения (n, %)		
не курят	14 (47 %)	11 (50 %)
курят	16 (53 %)	11 (50 %)
Пачко-лет, Me [25 %; 75 %]	25 [15; 40]	20 [12,5; 40]
Сопутствующие заболевания		
ишемическая болезнь сердца	10 (33 %)	5 (23 %)
артериальная гипертензия	22 (73 %)	19 (86 %)
сахарный диабет	4 (13 %)	3 (14 %)
злокачественные новообразования в анамнезе	1 (3 %)	1 (5 %)
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$26,7 \pm 5,3$	$27,2 \pm 6,0$
Систолическое АД (мм рт. ст.)	134 ± 13	128 ± 12
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	83 ± 9	80 ± 9
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	76 ± 10	78 ± 9

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; * — для всех показателей $p > 0,05$.

Исходные показатели (1-й визит): ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ в обеих группах не различались. При сравнении уровня липидов в динамике на протяжении 24 недель (таблица 2) у пациентов группы 1 (прием аторвастатина) было выявлено достоверное снижение уровня ОХС с 6,2 до 4,5 ммоль/л ($p = 0,018$). Уровень ХС-ЛПНП снизился с 3,4 до 2,6 ммоль/л ($p = 0,287$).

Уровень ТГ при 1-м визите составил 1,7 ммоль/л, через 24 недели — 1,1 ммоль/л ($p = 0,045$). Уровень ХС-ЛПВП снизился на протяжении 24 недель преимущественно в группе 2 (группа сравнения): с 1,9 до 1,2 ммоль/л ($p = 0,055$), тогда как в группе 1 почти не изменился и составил 1,5 ммоль/л исходно и 1,4 ммоль/л через 24 недели ($p = 0,169$).

Таблица 2 — Динамика показателей уровня липидов на протяжении 24 недель, Me [25 %; 75 %]

Показатель	Визит	Группа 1 (аторвастатин), n = 30	Группа 2 (сравнение), n = 22
ОХС, ммоль/л	Исходно	6,2 [5,3; 6,9]	6,4 [5,6; 7,6]
	Через 24 недели	4,6 [4,1; 6,4]*	5,5 [4,5; 6,0]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Исходно	1,5 [1,3; 2,5]	1,9 [1,2; 3,0]
	Через 24 недели	1,4 [1,1; 2,0]	1,2 [1,0; 1,7]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Исходно	3,4 [2,8; 4,7]	3,0 [2,0; 3,9]
	Через 24 недели	2,6 [1,5; 4,0]	3,7 [2,5; 4,1]
ТГ, ммоль/л	Исходно	1,7 [1,3; 2,5]	1,9 [1,3; 2,4]
	Через 24 недели	1,1 [0,6; 1,4]*	1,1 [0,7; 2,1]*

* — достоверность различий между 1-м и последним визитом $p < 0,05$

Полученные результаты по влиянию аторвастатина на липидный спектр близки к известным из литературных источников: препарат в дозе 10–20 мг в сутки снижал ОХС и ХС-ЛПНП на 25–45 %, триглицериды — на 10–20 % [13, 14].

Таким образом, прием аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болез-

нью легких приводит к улучшению показателей липидного спектра крови.

Показатели оксидативного стресса представлены в таблице 3. В группе 1 (прием аторвастатина) уровень СОД снизился с 949 [608; 1042] ед/мл исходно до 406 [319; 478] ед/мл через 24 недели ($p = 0,035$). В группе сравнения за этот период времени уровень СОД не изменился.

Уровень КАТ несколько снизился в обеих группах: в группе 1 исходно составил 60,1 [48,7; 63,6] мкмоль/Нв*мин, через 24 недели — 55,2 [39,1; 57,8] мкмоль/Нв*мин, в группе сравнения исходно — 61,4 [48,9; 68,5] мкмоль/Нв * мин и через 24 недели — 50,0 [33,2; 67,2] мкмоль/Нв*мин ($p > 0,05$).

МДА возникает при взаимодействии полиненасыщенных жиров с активными формами кислорода и расценивается как показатель активности перекисного окисления липидов. Уровень МДА практически не изменился в обеих группах (с 10,2 до 10,9 мкмоль/мл в группе 1 и с 7,5 до 8,5 мкмоль/мл в группе 2 ($p > 0,05$)).

Таблица 3 — Динамика показателей оксидативного стресса на протяжении 24 недель, Ме [25 %; 75 %]

Показатель	Визит	Группа 1 (аторвастатин), n = 30	Группа 2 (сравнение), n = 22
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	Исходно	10,2 [7,5; 10,8]	7,5 [6,9; 10,8]
	Через 24 недели	10,9 [7,5; 12,1]	8,5 [3,7; 12,3]
Супероксиддисмутаза, ед/мл цельной крови	Исходно	949 [608; 1042]	406 [304; 855]
	Через 24 недели	406 [319; 478]*	406 [289; 435]
Каталаза, мкмоль/Нв*мин	Исходно	60,1 [48,7; 63,6]	61,4 [48,9; 68,5]
	Через 24 недели	55,2 [39,1; 57,8]	50,0 [33,2; 67,2]

* — достоверность различий между 1-м и последним визитом $p < 0,05$.

Полученные нами данные неоднозначны. Снижение уровня СОД может свидетельствовать об уменьшении уровня оксидативного стресса, и тогда мы должны признать, что МДА не является оптимальным маркером оксидативного стресса при приеме статинов у пациентов с ХОБЛ. Либо аторвастатин обладает прямым ингибирующим влиянием на СОД, что не совсем логично с патобиохимической точки зрения. Кроме того, в период 24 недель прирост уровня МДА все-таки был несколько выше у пациентов группы сравнения, не принимавших аторвастатин. Поэтому мы полагаем, что наши данные поддерживают точку зрения о благоприятном эффекте аторвастатина на оксидативный стресс у пациентов с ХОБЛ.

Е. Rytel и соавторы [15] отметили снижение показателей перекисного окисления липидов, в частности, МДА у пациентов с ИБС на фоне интенсивной статинотерапии. В то же время Т. Nikolic и соавторы [16] показали, что антиоксидантная активность аторвастатина зависит от диеты (уровня метионина и дефицита витаминов группы В). Пациенты, включенные в наше исследование, не придерживались специальной диеты, кроме того, доза аторвастатина была невысокой, однако полученные результаты, по нашему мнению, подтверждают благоприятное влияние препарата на оксидативный стресс у пациентов с ХОБЛ.

Полученные нами результаты подтверждают исследования Т. S. Ferreira и соавторов [17], которые изучали воздействие статинов на уровни маркеров оксидативного стресса, вызванного курением. Все статины в разной степени снижали уровень СОД, активность же КАТ снижалась избирательно только при назначении симвастатина.

Возможно, существуют другие, неизвестные еще факторы, влияющие на эффект статинов в отношении оксидативного стресса. Так, А. С. Melo с соавторами [18] показал в эксперименте, что при токсическом повреждении легкого (введение липополисахаридов клеточной стенки бактерий интраперитонеально) применение аторвастатина после введения повреждающего агента значительно снижало патологически повышенный уровень СОД. В то же время уровень каталазы снижался, только если аторвастатин вводился до введения повреждающего агента.

Заключение

Прием аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких может оказаться полезным за счет плейотропного эффекта препарата, в частности, влияния на окислительный стресс. У пациентов с ХОБЛ прием аторвастатина в дозе 20 мг в сутки на протяжении 24 недель приводит к снижению уровня супероксиддисмутазы с 949 [608; 1042] ед/мл исходно до 406 [319; 478] ед/мл через 24 недели ($p = 0,035$), что можно трактовать, как уменьшение уровня оксидативного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. GOLD, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Electronic resource]. [cited 2015 April 12]. Available from: <http://goldcopd.org/>.
2. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, Cullinan P, Custovic A, Ducharme FM, Fahy JV, Frey U, Gibson P, Heaney LG, Holt PG, Humbert M, Lloyd CM, Marks G, Martinez FD, Sly PD, von Mutius E, Wenzel S, Zar HJ, Bush A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):350-400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
3. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 2;10:261-76. doi: 10.2147/COPD.S10770
4. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Aug;17(8):1104-9. doi: 10.5588/ijtld.12.0512.

5. Zuo L, He F, Sergakis GG, Koozehchian MS, Stimpfl JN, Rong Y, Diaz PT, Best TM. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):L205-18. doi:10.1152/ajplung.00330.2013.
 6. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013 Jul;144(1):266-273. doi: 10.1378/chest.12-2664.
 7. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Sep 11;5(9):e007824. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007824. [Electronic resource]. [cited 2018 March 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362660>.
 8. Yorulmaz H, Ozkok E, Kaptan E, Ates G, Tamer S. Therapeutic effects of simvastatin on Galectin-3 and oxidative stress parameters in endotoxemic lung tissue. *Biosci Rep*. 2018 Jun 27;38(3). pii: BSR20180308. doi: 10.1042/BSR20180308. [Electronic resource]. [cited 2019 January 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019383/>
 9. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 10;20(8):1198-215. doi: 10.1089/ars.2013.5430.
 10. Attalla DM, Ahmed LA, Zaki HF, Khattab MM. Paradoxical effects of atorvastatin in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: Role of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2018 Aug;104:542-49. doi:10.1016/j.biopha.2018.05.005.
 11. Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, Yagin NL. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology*. 2018 Jun;26(3):667-674. doi: 10.1007/s10787-018-0469-x
 12. Asakawa T, Matsushita S. Coloring Condition of Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides. *Lipids Lipids*. 1979;15(3):137-140.
 13. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(6):631-39. doi: 10.6515/ACS20160611A.
 14. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J*. 2011;75(6):1493-505. doi:10.1253/circj.CJ-10-1281.
 15. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Kubalcyk P, Broncel M. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68(2):344-8. doi: 10.1016/j.pharep.2015.08.019.
 16. Nikolic T, Zivkovic V, Srejsovic I, Stojic I, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem*. 2018 Jan;437(1-2):109-18. doi: 10.1007/s11010-017-3099-5.
 17. Ferreira TS, Lanzetti M, Barroso MV, Rueff-Barroso CR, Benjamim CF, de Brito-Gitirana L, Porto LC, Valença SS. Oxidative stress and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin on lungs from mice exposed to cigarette smoke. *Inflammation*. 2014 Oct;37(5):1355-65. doi: 10.1007/s10753-014-9860-y.
 18. Melo AC, Valença SS, Gitirana LB, Santos JC, Ribeiro ML, Machado MN, Magalhães CB, Zin WA, Porto LC. Redox markers and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin or simvastatin administered before endotoxin-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2013 Sep;17(1):57-64. doi.org/10.1016/j.intimp.2013.05.016.
- REFERENCES**
1. GOLD, the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Electronic resource]. [cited 2015 April 12]. Available from: <http://goldcopd.org/>.
 2. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, Cullinan P, Custovic A, Ducharme FM, Fahy JV, Frey U, Gibson P, Heaney LG, Holt PG, Humbert M, Lloyd CM, Marks G, Martinez FD, Sly PD, von Mutius E, Wenzel S, Zar HJ, Bush A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):350-400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
 3. Fischer BM, Vaynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 2;10:261-76. doi: 10.2147/COPD.S10770.
 4. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Aug;17(8):1104-9. doi: 10.5588/ijtld.12.0512.
 5. Zuo L, He F, Sergakis GG, Koozehchian MS, Stimpfl JN, Rong Y, Diaz PT, Best TM. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):L205-18. doi: 10.1152/ajplung.00330.2013.
 6. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013 Jul;144(1):266-273. doi: 10.1378/chest.12-2664.
 7. Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, Quint JK. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Sep 11;5(9):e007824. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007824. [Electronic resource]. [cited 2018 March 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362660>.
 8. Yorulmaz H, Ozkok E, Kaptan E, Ates G, Tamer S. Therapeutic effects of simvastatin on Galectin-3 and oxidative stress parameters in endotoxemic lung tissue. *Biosci Rep*. 2018 Jun 27;38(3). pii: BSR20180308. doi: 10.1042/BSR20180308. [Electronic resource]. [cited 2019 January 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019383/>
 9. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 10;20(8):1198-215. doi: 10.1089/ars.2013.5430.
 10. Attalla DM, Ahmed LA, Zaki HF, Khattab MM. Paradoxical effects of atorvastatin in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: Role of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2018 Aug;104:542-49. doi:10.1016/j.biopha.2018.05.005.
 11. Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, Yagin NL. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology*. 2018 Jun;26(3):667-674. doi: 10.1007/s10787-018-0469-x.
 12. Asakawa T, Matsushita S. Coloring Condition of Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides. *Lipids Lipids*. 1979;15(3):137-140.
 13. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(6):631-39. doi: 10.6515/ACS20160611A.
 14. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J*. 2011;75(6):1493-505. doi:10.1253/circj.CJ-10-1281.
 15. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Kubalcyk P, Broncel M. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68(2):344-8. doi: 10.1016/j.pharep.2015.08.019.
 16. Nikolic T, Zivkovic V, Srejsovic I, Stojic I, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem*. 2018 Jan;437(1-2):109-18. doi: 10.1007/s11010-017-3099-5.
 17. Ferreira TS, Lanzetti M, Barroso MV, Rueff-Barroso CR, Benjamim CF, de Brito-Gitirana L, Porto LC, Valença SS. Oxidative stress and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin on lungs from mice exposed to cigarette smoke. *Inflammation*. 2014 Oct;37(5):1355-65. doi: 10.1007/s10753-014-9860-y.
 18. Melo AC, Valença SS, Gitirana LB, Santos JC, Ribeiro ML, Machado MN, Magalhães CB, Zin WA, Porto LC. Redox markers and inflammation are differentially affected by atorvastatin, pravastatin or simvastatin administered before endotoxin-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2013 Sep;17(1):57-64. doi.org/10.1016/j.intimp.2013.05.016.