



УДК 616.2-08:615.2:577.15

DOI: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148926

Абатуров А.Е.<sup>1</sup>, Волосовец А.П.<sup>2</sup>, Борисова Т.П.<sup>1</sup><sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

## Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 5)

**Резюме.** В обзоре литературы представлены современные данные об антиоксидантном и иммуномодулирующем действии витамина А при заболеваниях органов дыхания.

**Ключевые слова:** заболевания органов дыхания; антиоксидантная система; медикаментозное управление; обзор

### Введение

В предыдущей публикации представлены современные данные о таких антиоксидантных витаминах, как аскорбиновая кислота и токоферол [1]. Данная статья посвящена следующему антиоксидантному витамину — витамину А.

Витамин А был открыт Elmer Verner McCollum и Marguerite Davis из Висконсина-Мэдисона в 1913 году. Они пришли к выводу, что сливочное масло и желток куриного яйца содержат вещество, связанное с липоидами, необходимое для роста животных. Несколько месяцев спустя Thomas Burr Osborne и Lafayette Benedict Mendel из Йельского университета подтвердили и расширили наблюдения доктора Elmer Verner McCollum. Данное вещество первично получило название «жирорастворимый фактор А», а в последующем — «витамин А» [12, 57].

### Витамин А

Витамин А включает ряд близких по структуре соединений: ретинол (истинный витамин А, транс-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонатетраен-7,9,11,13-ол), ретиналь (ретинальдегид), ретиноевую кислоту (полностью трансретиноевую

кислоту (RA), эфиры этих веществ и их пространственные изомеры. В химическом отношении ретинол представляет собой циклический непредельный (ненасыщенный) одноатомный спирт, состоящий из 6-членного β-иононового кольца и боковой цепи из двух остатков изопрена, имеющих первичную спиртовую группу. Дальнейшие метаболиты полностью трансретиноевой кислоты, такие как 4-гидрокси-ретиноевая кислота, 18-гидроксиретиноевая, 4-оксоретиноевая кислота и 5,6-эпоксиретиноевая кислота, являются биологически неактивными соединениями. Содержащиеся в растениях и животных продуктах провитамины А — каротины (α-, β-, γ-изомеры) — в организме человека конвертируются в витамин А. Впервые они были выделены из моркови, с чем и связано их название (лат. carota — «морковь»). Каротин был открыт Рихардом Мартином Вильштеттером в 1831 году. В настоящее время идентифицировано более 750 каротиноидных соединений [53].

Всасывание ретиноидов в пищеварительном тракте происходит преимущественно в проксимальной части тонкой кишки. Ретиноиды поступают с пищей либо в виде преретиноидов, состоящих преимущественно из ретинола и эфиров ретинола,

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребёнка» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2018

© Видавель Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Абатуров Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии 1 и медицинской генетики; ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: alexabatur@i.ua

For correspondence: Oleksandr Abatur, MD, PhD, Professor, Chief of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua



либо в виде проретиноидных каротиноидов, которые могут быть преобразованы в ретиноиды. Так, в сыворотке крови человека из каротиноидов содержатся преимущественно  $\beta$ -каротин,  $\alpha$ -каротин, криптоксантин, ликопин, лютеин и в значительно меньшей концентрации — ксантофиллы (зеаксантин, астаксантин) и полиены (фитофлуен и фитонен). Проретиноидные каротиноиды, в частности  $\beta$ -каротин, попадают в энтероциты при участии скавенджерных рецепторов класса В 1-го типа (SR-B1). Процесс поглощения ретинола энтероцитами не требует участия SR-B1. Оказавшись внутри энтероцитов,  $\beta$ -каротин под действием  $\beta$ -каротин-15, 15'-монооксигеназы (BCMO1) конвертируется в ретиналь, который связывается с клеточным ретинолсвязывающим протеином II типа (CRBPII), или в неизменном виде, взаимодействуя с холестеринном, выделяется из энтероцитов и с хиломикронами попадает в лимфатические сосуды. Ретиналь под действием ретиналь-редуктазы конвертируется в ретинол, который при помощи базолатерального холестеринного АТФ-связывающего кассетного котранспортера ABCA1 секретируется из энтероцитов. В сыворотке крови 95 % ретиноидов находятся в виде ретинола. Остальная часть циркулирующих ретиноидов представлена различными сложными эфирами ретинола, которые связаны с липопротеинами и ретиноевой кислотой. Ретинол циркулирует в сыворотке крови в связке с сывороточным ретинолсвязывающим протеином 4 (RBP4) или с трансиретином. Протеин RBP4 взаимодействует с мембранным рецептором STRA6, в результате чего ретинол поглощается клеткой. Основным депо ретиноидов являются звездчатые клетки (Ito-клетки, перисинусоидальные клетки) печени. Во внутриклеточном пространстве ретинол или этерифицируется лецитинретиналацилтрансферазой (LRAT) и депонируется, или окисляется вначале обратимо ретинолдегидрогеназой (RDH/ADH) до ретиналя (RAL), а затем необратимо ретинальдегид дегидрогеназами (RALDH 1, 2 или 3) до RA, действие которой и обуславливает основные физиологические эффекты витамина А [17, 18, 20]. Ретиноиды являются нестероидными гормонами, которые определяют функционирование различных систем организма, реализуя свое действие через взаимодействие с ядерными рецепторами ретиноидов [11]. В настоящее время различают шесть видов различных ядерных рецепторов ретиноидов: три рецептора ретиноевой кислоты — RAR- $\alpha$  (NR1B1), RAR- $\beta$  (NR1B2), RAR- $\gamma$  (NR1B3) и ретиноидные X-рецепторы — RXR- $\alpha$  (NR2B1), RXR- $\beta$  (NR2B2), RXR- $\gamma$  (NR2B3), которые функционируют как гомо- (RXR/RXR) или гетеродимеры RAR/RXR [48, 61]. Связывание с RA: 1) инициирует изменения во взаимодействии гетеродимеров RAR/RXR с корепрессорами и коактиваторами и активацию транскрипции целевых генов; 2) модулирует эпигенетические сигналы; 3) индуцирует транскрипцию генов, кодирующих транскрипционные факторы и сигнальные про-

теины (например, FOXO3A, Noxa1, Sox9, TRAIL, UBE2D3); 4) приводит к изменениям в сигнальных путях, ассоциированных с рецептором  $\alpha$ -эстрогена [27]. Ретиноевая кислота в организме людей существует в двух различных изомерных формах: в виде RA, которая является наиболее распространенной изоформой, и в значительно меньшей концентрации в виде 9-цис-ретиноевой кислоты. RAR связывается только с RA, а RXR взаимодействует исключительно с 9-цис-ретиноевой кислотой [8]. После связывания с полностью трансретиноевой кислотой RAR/RXR перемещаются в ядро клетки и взаимодействуют с *cis*-чувствительным элементом (RARE), образованным 5'-(A/G)G(G/T)TCA-3' или 5'-(A/G)G(G/T)(G/T)(G/C)A-3' последовательностями, которые присутствуют в более чем 500 генах-мишенях. Взаимодействие RAR/RXR с промоторами целевых генов изменяет уровень их транскрипционной активности [7, 26, 47]. Во взаимодействии ретиноидных рецепторов с RARE также участвуют Sin3a, N-COR1, PRAME, Trim24, NRIP1, Ajuba, Zfp423 и MN1/TEL, которые значительно модулируют эффекты действия индуцированных ретиноидных рецепторов и рассматриваются как возможные цели медикаментозной терапии [27]. Полностью трансретиноевая кислота непосредственно влияет на процесс активации многих факторов транскрипции путем фосфорилирования фактора транскрипции CREB, митогенактивированных протеинкиназ ERK1/2, JNK и p38. Также RA, ингибируя индукцию c-Jun и c-fos, подавляет активацию AP-1 [37, 40]. Витамин А играет ключевую роль во множестве различных физиологических процессов. Он участвует в эмбриональном и постнатальном развитии организма; поддержании окислительно-восстановительного и энергетического гомеостаза; модуляции иммунного ответа; в процессе синтеза зрительного пурпура родопсина; сперматогенезе; синтезе и секреции тестостерона; регуляции гликолиза, адипогенеза и липогенеза; модуляции рецепторов для конечных продуктов гликозилирования; регуляции апоптоза, дифференцировки и пролиферации клеток; функционировании внутриклеточных сигнальных путей и др. [30, 51]. Все эти процессы неразрывно связаны с контролем окислительно-восстановительного состояния. Ретиноиды в респираторном тракте играют полифункциональную роль: они участвуют во внутриутробном образовании альвеол, стимулируют пролиферацию и защищают альвеолоциты 2-го типа от эластазинуцированного повреждения; подавляют цитокинуцированную деградацию внеклеточного матрикса фибробластами; ингибируют активность металлопротеиназы-9 внеклеточного матрикса и индуцируют активность тканевого ингибитора 1 матриксных протеиназ [38, 58].

#### **Антиоксидантное действие**

Каротиноиды с длинными полиненасыщенными цепями являются хорошими скавенджерами свободных катион-радикалов, но их антиоксидант-



ное действие гораздо менее очевидно, так как они не являются донорами электронов. Поэтому каротиноиды в большей степени антирадикальные, чем антиоксидантные вещества [22]. Каротиноиды являются особенно эффективными инактиваторами активных кислородсодержащих метаболитов АКМ при наличии аскорбиновой кислоты. По снижению антирадикальной активности каротиноиды могут быть представлены следующей последовательностью: ликопин, кантаксантин,  $\beta$ -каротин [13]. Ликопин является одним из самых мощных антирадикалов, его способность инактивировать синглетный кислород вдвое выше, чем у  $\beta$ -каротина, который в 10 раз активнее  $\alpha$ -токоферола [35]. Следует отметить, что ликопин характеризуется относительно высокой скоростью окислительно-восстановительных процессов, поэтому он менее эффективен в защите липидов от действия свободных радикалов, чем более гидрофобные каротиноиды (ликопин и  $\beta$ -каротин). Такие каротиноиды, как лютеин, зеаксантин, астаксантин, кантаксантин, инактивируют не только  $1O_2$ , но и активные азотсодержащие радикалы [19]. Астаксантин является самым мощным каротиноидным ингибитором перекисного окисления липидов липидного бислоя мембраны клеток [32, 41], действие которого изучается при аллергических заболеваниях органов дыхания [31] и болезнях сердечно-сосудистой системы [25]. Каротиноиды помимо прямого антирадикального действия оказывают и опосредованное влияние на окислительно-восстановительный статус. Так, установлено, что ликопин модулирует генерацию АКМ, ААМ, активность факторов транскрипции NRF2, NF- $\kappa$ B, AP-1, малых ГТФаз, MAPK, редокс-сенситивных протеинов, участвующих в росте клеток, например p53, и протеинов семейства Bcl-2 и Ku протеинов, связывающихся с концевыми участками двухцепочечных молекул ДНК. Показано, что ликопин и  $\beta$ -каротин подавляют генерацию АКМ, снижая экспрессию NOX2, NOX4, и ААМ, ингибируя iNOS. Ликопин, усиливая активность фактора транскрипции NRF2, способствует увеличению внутриклеточного глутатиона, повышению экспрессии EPHX1, SOD, CAT, HO-1, GST, GCL [35]. Бета-каротин и ликопин активируют цитохром P450 в легочной ткани, препятствуя окислительному действию табачного дыма [23]. Витамин А играет важную физиологическую роль в поддержании окислительно-восстановительного баланса. Показано, что дефицит витамина А у лабораторных крыс сопровождается развитием окислительного повреждения митохондрий. Было сделано предположение, что ретинол непосредственно участвует в переносе электрона от РКС $\delta$  на цитохром С, в результате чего увеличивается поступление ацетил-КоА в цикл Кребса [30]. Функционирование РКС $\delta$ /ретинол сигнасомы осуществляется следующим образом: РКС $\delta$  образует комплекс с ретинолом, адаптерным протеином р66Shc и цитохромом С; данный комплекс получил название РКС $\delta$ /ретинол сигнасомы. РКС $\delta$  свя-

зывается по типу фосфо-Тур/SН<sub>2</sub>, взаимодействуя с N-терминальным регионом, а цитохром С связывается с С-терминальной частью протеина р66Shc, используя гидрофобный глутамат-богатый сайт связывания р66Shc. Активация РКС $\delta$  осуществляется путем окисления домена цинкового пальца. Дальнейший перенос электрона от РКС $\delta$  к цитохрому осуществляется молекулярной структурой ретинола [29]. Ацетил-КоА образуется в результате последовательного процесса окислительного декарбоксилирования пирувата (пировиноградной кислоты), который происходит в матриксе митохондрий, с помощью мультиферментного пируватдегидрогеназного комплекса (PDHC), состоящего из 3 ферментов (пируватдекарбоксилаза (E1), дигидролипоилтрансацилаза (E2), дигидролипоилдегидрогеназа (E3)) и 5 коферментов (тиаминдифосфат, липоевая кислота, ФАД, НАД<sup>+</sup> и КоА). Превращение пирувата в ацетил-КоА представлено следующим образом:  $CH_3-CO-COOH + NAД^+ + HSKoA \rightarrow CH_3-CO-SKoA + NAДH + H^+ + CO_2$ .

В ходе этой реакции происходит окислительное декарбоксилирование пирувата, в результате которого карбоксильная группа удаляется в виде  $CO_2$ , а ацетильная группа включается в состав ацетил-КоА. Основной продукт — КоА-активированный двухуглеродный компонент может конденсироваться с оксалоацетатом в первой реакции цикла трикарбоновых кислот (цикле Кребса) или использоваться для синтеза жирных кислот и холестерина. Основным регулируемым компонентом PDHC является фермент E1, активность которого модулируют киназа пируватдегидрогеназы (PDK) и фосфатаза пируватдегидрогеназы (PDP), инактивируя и активируя ее молекулу соответственно [3]. Активация РКС $\delta$  приводит к дефосфорилированию PDK2, тем самым снижая ее активность и, соответственно, повышая активность PDH, что ведет к увеличению синтеза ацетил-КоА, ускорению процесса потребления кислорода и увеличению синтеза АТФ [42]. Таким образом, участвуя в окислении РКС $\delta$ , ретинол регулирует поток поступления ацетил-КоА в цикл Кребса, модулируя редокс-состояние клетки. Также ретинол усиливает антиоксидантное действие витамина Е. Витамин А способствует поддержанию SH-групп протеинов в восстановленном состоянии, препятствуя их окислению. Вместе с токоферолом и аскорбиновой кислотой он активирует включение селена в состав глутатионпероксидазы [2]. Несмотря на наличие выраженного антиоксидантного действия, установлено, что RA является абсолютно необходимым соединением, которое поддерживает экспрессию DUOX2 в клетках первичного трахеобронхиального эпителия. Под влиянием RA в клетках эпителия респираторного тракта происходит увеличение практически в 6 раз содержания мРНК DUOX2 с одновременным пропорциональным увеличением генерации  $H_2O_2$ . Также продемонстрировано, что индукция DUOX2 риновирусами происходит исключительно при наличии



RA. Но на экспрессию и активность DUOX1 в эпителиоцитах респираторного тракта RA не оказывает достоверного влияния [5].

### **Иммуномодулирующее действие**

Каротиноиды оказывают влияние на иммунную систему независимо от их конвертации в витамин А. Каротиноиды повышают активность пролиферации лимфоцитов. Даже кантаксантин, который не обладает провитаминным свойством, индуцирует пролиферацию лимфоцитов. Каротиноиды, в частности ликопин, стимулируют дифференциацию нулевых Т-лимфоцитов, предопределяя генерацию CD4<sup>+</sup> Т-хелперов. Применение β-каротина в дозе 180 мг/сут на протяжении 7 суток сопровождается увеличением на 30 % содержания CD4<sup>+</sup> в периферической крови у здоровых взрослых людей. Каротиноиды увеличивают количество в периферической крови NK-клеток, а также их цитотоксическую активность. Бета-каротин усиливает синтез макрофагами TNF-β, стимулирует цитотоксическую и бактерицидную активность нейтрофилов, в то время как ретинол и ретиноевая кислота снижают активность фагоцитоза [16, 46]. Было установлено, что ликопин ингибирует функционирование NF-κB и NF-κB-зависимую экспрессию генов IL-8, MMP-9. Ликопин достоверно ингибирует ЛПС-индуцированную активацию ERK, p38, JNK и NF-κB [35, 36, 50, 55]. Витамин А следует рассматривать как иммуномодулятор, применение которого при вакцинации может способствовать повышению уровня синтеза специфических антител, но способно привести к развитию неблагоприятного исхода [9]. Роль витамина А в функционировании иммунной системы невозможно переоценить. Известно, что дефицит витамина А сопровождается повышением количества нейтрофилов и снижением представительства моноцитов в периферической крови, селезенке и костном мозге, уменьшением представительства и активности цитотоксичности NK-клеток, подавлением локомоторной функции фагоцитирующих клеток, ингибированием продукции IgA, IgM и IgG, усилением Th 1-ответа с повышенной секрецией IFN-γ. Показано, что витамин А — необходимый фактор кооперации CD4<sup>+</sup> Т-хелперов и В-клеток. Ретиноевая кислота усиливает экспрессию мембранного рецептора STRA6 дендритных клеток, Т-лимфоцитов. Взаимодействие RBP4 с STRA6 сопровождается усилением экспрессии молекул адгезии (ICAM-1/CD54), хемокинового рецептора CCR7 на CD4<sup>+</sup> Т-клетках и В-клетках, секретирующих IgA, и его лиганда CCL25 на эпителиоцитах. Ретиноевая кислота усиливает цитотоксичность и пролиферацию Т-клеток и может ингибировать пролиферацию В-лимфоцитов. Ретиноевая кислота модулирует процесс презентации антигена, оказывая прямое воздействие на дендритные клетки; предопределяет процесс дифференциации наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в Th<sub>1</sub>-, Th<sub>2</sub>- или Th<sub>17</sub>-клетки.

Данные эффекты обусловлены способностью RA индуцировать экспрессию гена IL-4, который обуславливает Th<sub>2</sub>-направленность процесса дифференцировки Т-клеток, и блокировать активность экспрессии основного регулятора Th<sub>1</sub>-клеток — фактора транскрипции T-bet. Дефицит витамина А коррелирует со снижением уровня активности Th<sub>2</sub>-ассоциированного ответа, и, наоборот, витамин А ингибирует продукцию Th<sub>1</sub>-ассоциированных цитокинов. Ретиноевая кислота подавляет дифференцировку провоспалительных Th<sub>17</sub>-клеток и индуцирует дифференцировку супрессорных регуляторных FOXP3<sup>+</sup>-Т-клеток. Таким образом, RA одновременно оказывает индуцирующее и толерогенное действие на иммунную систему [15, 33, 43, 60]. Дендритные клетки могут метаболизировать ретинол в ретиноевую кислоту, участие которой предeterminирует процессы индукции механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Дендритные клетки происходят из моноцитов и предшественников дендритных клеток. Все зрелые дендритные клетки характеризуются способностью презентировать антиген наивным Т-клеткам, однако субпопуляция дендритных клеток весьма неоднородна по своему происхождению, миграции, локализации, экспрессии маркеров на поверхности клеточной мембраны, спектру цитокиновой продукции. В респираторном тракте идентифицируются четыре основные субпопуляции DC: CD11c high CD11b low MHC II класса high CD207<sup>+</sup> CD103<sup>+</sup>, CD11c int CD11b high MHC II класса high CD103<sup>-</sup>, CD103<sup>-</sup> MHC II класса neg med CD11b high моноцитарного происхождения и небольшая по представительству субпопуляция B220<sup>+</sup>Ly6C<sup>+</sup>MHC II класса low плазмацитоидных DC [21]. В 2004 году Makoto Iwata и соавт. [44] продемонстрировали, что DC слизистых оболочек обладают способностью метаболизировать ретинол в RA. Они показали, что клетки CD11c<sup>+</sup>DC брыжеечных лимфатических узлов высоко экспрессируют фермент RALDH2. Из субпопуляций DC наиболее активными продуцентами RA являются DC, экспрессирующие CD103. CD103<sup>+</sup>DC также экспрессируют протеины плотных контактов: клаудин-1, клаудин-7 и ZO-2, что, вероятно, облегчает их взаимодействие с эпителиоцитами респираторного тракта [21]. Эта субпопуляционная неоднородность является существенным фактором, который определяет ход развития специфического иммунного ответа [28]. Показано, что RA, которая продуцируется DC, стимулирует экспрессию рецепторов самонаведения (α4β7-интегрин и CCR9) к эпителиоцитам слизистой оболочки на Т- и В-лимфоцитах. При наличии TGF-β RA способствует дифференцировке наивных Т-клеток в регуляторные Foxp3<sup>+</sup>Т-клетки, а при высоких концентрациях ингибирует дифференцировку Th<sub>17</sub>-клеток. При наличии IL-6 и IL-5 RA обуславливает переход иммуноглобулинового синтеза на Ig класса А [34, 37, 39, 59]. Необходимо отметить, что RA ингибирует пролиферацию



гладкомышечных клеток сосудов системного и легочного кровообращения. Также RA, модулируя активность пути PI3K/AKT, подавляет миграцию гладкомышечных клеток, которая возникает в ответ на действие тромбоцитарного фактора роста, тем самым, возможно, предупреждая ремоделирование респираторного тракта [14, 45]. В настоящее время на основе ретинола разработано несколько лекарственных средств. Согласно результатам исследования, в котором приняли участие 1194 человека, проведенного Европейским респираторным обществом, снижение концентрации  $\beta$ -каротина в сыворотке крови ассоциировано с уменьшением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) [49], а увеличение концентрации  $\beta$ -каротина и ретинола в сыворотке крови сопровождается улучшением вентиляционной функции легких [10]. Bharat Thyagarajan и соавт. [50], изучив взаимосвязь между концентрацией каротиноидов ( $\beta$ -криптоксантин,  $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин, лютеин, зеаксантин и ликопин) в сыворотке и показателями вентиляционной функции легких, установили вес влияния различных каротиноидов на вентиляцию легких. Авторы, согласно результатам линейной регрессионной модели, в которой было учтено влияние таких факторов, как раса, возраст, рост, индекс массы тела, уровень физической активности и курение, показали, что максимальная форсированная жизненная емкость легких ( $P \leq 0,01$ ) и ОФВ<sub>1</sub> ( $P \leq 0,05$ ) зависят от суммарной концентрации каротиноидных провитаминов А и  $\beta$ -криптоксантина в сыворотке крови. Содержание лютеина, зеаксантина и ликопина не коррелировали с показателями вентиляционной функции легких. Наличие ассоциации обеспечения витамином А с хроническими заболеваниями органов дыхания установлено на основании метаанализа более чем 40 исследований. Показано, что относительно низкое потребление с продуктами питания витамина А достоверно ассоциировано с риском развития бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких [4, 52, 56]. Снижение уровня употребления витамина А особенно увеличивает риск развития бронхиальной астмы у детей [6]. Однако согласно данным метаанализа, проведенного Jinming Gao и соавт. [24], употребление витаминных антиоксидантов, в том числе и  $\beta$ -каротина, не влияет на риск развития бронхиальной астмы. В настоящее время стало очевидным фактом то, что биоконверсия  $\beta$ -каротина в витамин А гораздо менее эффективна и физиологически значима, чем это предполагалось раньше. Несмотря на то, что у многих каротиноидов, в частности астаксантина, ликопина, лютеина и зеаксантина, экспериментально установлено наличие антиоксидантного и иммуномодулирующего действия, а высокий уровень их употребления ассоциирован со снижением риска развития целого ряда хронических заболеваний, до настоящего времени нет прямых доказательных данных, достоверно подтверждающих клиническую эффективность терапии каротиноидами [51].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Абатуров А.Е. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 4) / А.Е. Абатуров, А.П. Волоосев, Т.П. Борисова // *Здоровье ребенка*. — 2018. — Т. 13, № 6. — С. 616-620. DOI: 10.22141/2224-0551.13.6.2018.143169.
2. Витамины как основа иммунометаболической терапии / А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.Е. Кондаков. — Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2011. — 213 с.
3. Струмило С.А. Механизмы быстрой регуляции активности пируватдегидрогеназного комплекса у млекопитающих / С.А. Струмило, Н.П. Канунникова // *Вестник ГрДУ*. — 2010, Сер. 2. — Т. 96, № 2. — С. 146-152.
4. Allen S. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis / S. Allen, J.R. Britton, J.A. Leonardi-Bee // *Thorax*. — 2009. — Vol. 64, № 7. — P. 610-619. doi: 10.1136/thx.2008.101469.
5. All-trans retinoic acid mediates DUOX2 expression and function in respiratory tract epithelium / A.L. Linderholm, J. Onitsuka, C. Xu, M. Chiu, W.M. Lee, R.W. Harper // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2010. — Vol. 299, № 2. — P. 215-221. doi: 10.1152/ajplung.00015.2010.
6. Al Senaidy A.M. Serum vitamin A and beta-carotene levels in children with asthma // *J. Asthma*. — 2009. — Vol. 46, № 7. — P. 699-702. doi: 10.1080/02770900903056195.
7. Balmer J.E. Gene expression regulation by retinoic acid / J.E. Balmer, R. Blomhoff // *J. Lipid Res.* — 2002. — Vol. 43, № 11. — P. 1773-1808; Balmer J.E., Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid // *J. Lipid Res.* — 2002 Nov. — 43(11). — P. 1773-808. PMID: 12401878.
8. Bastien J. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes / J. Bastien, C. Rochette-Egly // *Gene*. — 2004. — Vol. 328. — P. 1-16. DOI: 10.1016/j.gene.2003.12.005.
9. Benn C.S. Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict? // *Dan. Med. J.* — 2012. — Vol. 59, № 1. — P. 4378. PMID: 22239846.
10. Bendich A. From 1989 to 2001: what have we learned about the «biological actions of beta-carotene»? // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134, № 1. — P. 225-230. DOI: 10.1093/jn/134.1.225S.
11. Berbis P. Rétinoïdes: mécanismes d'action // *Ann. Dermatol. Venerol.* — 2010. — Vol. 137, Suppl 3. — P. 97-103. doi: 10.1016/S0151-9638(10)70036-3.
12. Berdanier C. *Advanced Nutrition Micronutrients*. — CRC Press, 1997. — P. 22-39.
13. Böhm F. Interactions of dietary carotenoids with singlet oxygen (1O2) and free radicals: potential effects for human health / F. Böhm, R. Edge, T.G. Truscott // *Acta Biochim. Pol.* — 2012. — Vol. 59, № 1. — P. 27-30. PMID: 22428151.
14. Camoretti-Mercado B. Targeting the airway smooth muscle for asthma treatment // *Transl. Res.* — 2009. — Vol. 154, № 4. — P. 165-174. doi: 10.1016/j.trsl.2009.06.008.
15. CD4+ Foxp3+ regulatory T cells induced by TGF- $\beta$ , IL-2 and all-trans retinoic acid attenuate obliterative bronchiolitis in rat trachea transplantation / Q. Shi, H. Cao, J. Liu // *Int. Immunopharmacol.* — 2011. — Vol. 11, № 11. — P. 1887-1894. doi: 10.1016/j.intimp.2011.07.020.
16. Chew B.P. Carotenoid action on the immune response / B.P. Chew, J.S. Park // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134, № 1. — P. 257-261. DOI: 10.1093/jn/134.1.257S.
17. Clagett-Dame M. Vitamin A in reproduction and development / M. Clagett-Dame, D. Knutson // *Nutrients*. — 2011. — Vol. 3, № 4. — P. 385-428. doi: 10.3390/nu3040385.
18. Clugston R.D. The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism / R.D. Clugston, W.S. Blaner // *Nutrients*. — 2012. — Vol. 4, № 5. — P. 356-371. doi: 10.1002/zoo.21140.
19. Comparative antioxidant effects of lycopene, apo-10'-lycopenic acid and apo-14'-lycopenic acid in human macrophages ex-



- posed to H(2) O(2) and cigarette smoke extract / A. Catalano, R.E. Simone, A. Cittadini, E. Reynaud, C. Caris-Veyrat, P. Palozza // *Food Chem. Toxicol.* — 2013. — Vol. 51C. — P. 71-79. doi: 10.1016/j.fct.2012.08.050.
20. D'Ambrosio D.N. Vitamin A metabolism: an update / D.N. D'Ambrosio, R.D. Clugston, W.S. Blaner // *Nutrients.* — 2011. — Vol. 3, № 1. — P. 63-103. doi: 10.3390/nu3010063.
21. Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells / del M.L. Rio, G. Bernhardt, J.I. Rodriguez-Barbosa, R. Förster // *Immunol. Rev.* — 2010. — Vol. 234, № 1. — P. 268-281. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00874.x.
22. Edge R. The carotenoids as anti-oxidants — a review / R. Edge, D.J. McGarvey, T.G. Truscott // *J. Photochem Photobiol. B.* — 1997. — Vol. 41, № 3. — P. 189-200. PMID:9447718.
23. Effects of dietary carotenoids on mouse lung genomic profiles and their modulatory effects on short-term cigarette smoke exposures / H.H. Aung, V.T. Vasu, G. Valacchi et al. // *Genes Nutr.* — 2009. — Vol. 4, № 1. — P. 23-39. doi: 10.1007/s12263-008-0108-z.
24. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis / F. Gao, V.L. Kinnula, M. Myllärmiemi, T.D. Oury // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 343-354. DOI: 10.1089/ars.2007.1908.
25. Fasset R.G. Astaxanthin in cardiovascular health and disease / R.G. Fasset, J.S. Coombes // *Molecules.* — 2012. — Vol. 17, № 2. — P. 2030-2048. doi: 10.3390/molecules17022030.
26. Genome-wide in silico identification of new conserved and functional retinoic acid receptor response elements (direct repeats separated by 5 bp) / S. Lalevé, Y.N. Anno, A. Chatagnon et al. // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, № 38. — P. 33322-33334. doi: 10.1074/jbc.M111.263681.
27. Gudas L.J. Retinoids regulate stem cell differentiation / L.J. Gudas, J.A. Wagner // *J. Cell. Physiol.* — 2011. — Vol. 226, № 2. — P. 322-330.
28. Haczku A. The dendritic cell niche in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* — 2012. — Vol. 13. — P. 80. doi: 10.1186/1465-9921-13-80.
29. Hiding in plain sight: uncovering a new function of vitamin A in redox signaling / B. Hoyos, R. Acin-Perez, D.A. Fischman et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — Vol. 1821, № 1. — P. 241-247. doi: 10.1016/j.bbali.2011.06.014.
30. Hill G.E. The Vitamin A-Redox Hypothesis: A Biochemical Basis for Honest Signaling via Carotenoid Pigmentation / G.E. Hill, J.D. Johnson // *Am. Nat.* — 2012. — Vol. 180, № 5. — P. 127-150. doi: 10.1086/667861.
31. In vitro suppression of lymphocyte activation in patients with seasonal allergic rhinitis and pollen-related asthma by cetirizine or azelastine in combination with ginkgolide B or astaxanthin / F.F. Mahmoud, D. Haines, R. Al-Awadhi et al. // *Acta Physiol. Hung.* — 2012. — Vol. 99, № 2. — P. 173-184. doi: 10.1556/APhysiol.99.2012.2.11.
32. Kidd P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential // *Altern. Med. Rev.* — 2011. — Vol. 16, № 4. — P. 355-364. PMID: 22214255.
33. Kim C.H. Roles of retinoic acid in induction of immunity and immune tolerance // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* — 2008. — Vol. 8, № 4. — P. 289-294. PMID: 19075782.
34. Lung dendritic cells have a potent capability to induce production of immunoglobulin A / T. Naito, T. Suda, K. Suzuki et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2008. — Vol. 38, № 2. — P. 161-167. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0237OC.
35. Lycopene as a guardian of redox signaling / P. Palozza, A. Catalano, R. Simone, A. Cittadini // *Acta Biochim. Pol.* — 2012. — Vol. 59, № 1. — P. 21-25.
36. Lycopene inhibits NF- $\kappa$ B-mediated IL-8 expression and changes redox and PPAR $\gamma$  signalling in cigarette smoke-stimulated macrophages / R.E. Simone, M. Russo, A. Catalano et al. // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 5. — P. 19652. doi: 10.1371/journal.pone.0019652.
37. Manicassamy S. Retinoic acid-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages / S. Manicassamy, B. Pulendran // *Semin. Immunol.* — 2009. — Vol. 21, № 1. — P. 22-27. doi: 10.1016/j.smim.2008.07.007.
38. Massaro D. Retinoids, alveolus formation, and alveolar deficiency: clinical implications / D. Massaro, G.D. Massaro // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 28, № 3. — P. 271-274. DOI: 10.1165/rcmb.F263.
39. Mouse CD11b<sup>high</sup> lung dendritic cells have more potent capability to induce IgA than CD103<sup>+</sup> lung dendritic cells in vitro / Y. Suzuki, T. Suda, K. Furuhashi et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2012. — Vol. 46, № 6. — P. 773-780. doi: 10.1165/rcmb.2011-0329OC.
40. MyD88 and retinoic acid signaling pathways interact to modulate gastrointestinal activities of dendritic cells / E.J. Villablanca, S. Wang, J. de Calisto et al. // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141, № 1. — P. 176-185. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.010.
41. Pashkow F.J. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease / F.J. Pashkow, D.G. Watumull, C.L. Campbell // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 101, № 10A. — P. 58-68. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.010.
42. Regulation of intermediary metabolism by the PKC $\delta$  signalosome in mitochondria / R. Acin-Perez, B. Hoyos, J. Gong et al. // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24, № 12. — P. 5033-5042. doi: 10.1096/fj.10-166934.
43. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung / Pridgeon C., Bugeon L., Donnelly L. et al. // *Clin Sci (Lond.)* — 2011 Jun. — 120(12). — P. 515-24. doi: 10.1042/CS20100417.
44. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells / M. Iwata, A. Hirakiyama, Y. Eshima, H. Kagechika, C. Kato, S.Y. Song // *Immunity.* — 2004. — Vol. 21, № 4. — P. 527-538. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.08.011.
45. Retinoic acid inhibits airway smooth muscle cell migration / R.M. Day, Y.H. Lee, A.M. Park, Y.J. Suzuki // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 34, № 6. — P. 695-703. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0306OC.
46. Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspectives for old compounds / M. Montrone, D. Martorelli, A. Rosato, R. Dolcetti // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* — 2009. — Vol. 9, № 2. — P. 113-131. PMID: 19519462.
47. Rhinn M. Retinoic acid signalling during development / M. Rhinn, P. Dollé // *Development.* — 2012. — Vol. 139, № 5. — P. 843-858. doi: 10.1242/dev.065938.
48. Rochette-Egly C. Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs) / C. Rochette-Egly, P. Germain // *Nucl. Recept. Signal.* — 2009. — Vol. 7. — P. 005. doi: 10.1621/nrs.07005.
49. Serum carotenoids, vitamins A and E, and 8 year lung function decline in a general population / A. Guènegou, B. Leynaert, I. Pin, G. Le Moël, M. Zureik, F. Neukirch // *Thorax.* — 2006 — Vol. 61, № 4. — P. 320-326. DOI: 10.1136/thx.2005.047373.
50. Serum carotenoid concentrations predict lung function evolution in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / B. Thyagarajan, K.A. Meyer, L.J. Smith et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94, № 5. — P. 1211-1218. doi: 10.3945/ajcn.111.019067.
51. Sommer A. A global clinical view on vitamin A and carotenoids / A. Sommer, K.S. Vyas // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 96, № 5. — P. 1204-1206. doi: 10.3945/ajcn.112.034868.
52. Supplementation with vitamin A early in life and subsequent risk of asthma / W. Checkley, K.P. West Jr, R.A. Wise et al. // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 38, № 6. — P. 1310-1319. doi: 10.1183/09031936.00006911.
53. Takaichi S. Carotenoids in algae: distributions, biosyntheses and functions // *Mar. Drugs.* — 2011. — Vol. 9, № 6. — P. 1101-1118. doi: 10.3390/md9061101. Epub. 2011 Jun 15.
54. Tomato lycopene and inflammatory cascade: basic interactions and clinical implications / P. Palozza, N. Parrone, A. Catalano, R. Simone // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17, № 23. — P. 2547-2563.
55. Tomato lycopene extract prevents lipopolysaccharide-induced NF $\kappa$ B signaling but worsens dextran sulfate sodium-induced colitis in NF- $\kappa$ BEGFP mice / Y.E. Joo, T. Karrasch, M. Mühlbauer et al. // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 4, № 2. — P. 4562. doi: 10.1371/journal.pone.0004562.



56. Tsiligianni I.G. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD / I.G. Tsiligianni, T. van der Molen // *Respir. Res.* — 2010. — Vol. 11. — P. 171. doi: 10.1186/1465-9921-11-171.

57. Wolf G. A history of vitamin A and retinoids // *FASEB J.* — 1996. — Vol. 10, № 9. — P. 1102-1107. PMID: 8801174.

58. Wu L., Ross A.C. Acidic retinoids synergize with vitamin A to enhance retinol uptake and STRA6, LRAT, and CYP26B1 expression in neonatal lung / L. Wu, A.C. Ross // *J. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 51, № 2. — P. 378-387. doi: 10.1017/S0007114512003790.

59. Yamazaki S. Dendritic cells as controllers of antigen-specific Foxp3+ regulatory T cells / S. Yamazaki, R.M. Steinman // *J. Der-*

*matol. Sci.* — 2009. — Vol. 54, № 2. — P. 69-75. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.02.001.

60. Zhao J. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling / J. Zhao, C.M. Lloyd, A. Noble // *Mucosal Immunol.* — 2013. — Vol. 6, № 2. — P. 335-346. doi: 10.1038/mi.2012.76.

61. Ziouzenkova O. Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: New insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex / O. Ziouzenkova, J. Plutzky // *FEBS Lett.* — 2008. — Vol. 582, № 1. — P. 32-38. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.11.081.

Получено 12.06.2018 ■

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Волосовець О.П.<sup>2</sup>, Борисова Т.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Медикаментозне управління окислювально-відновним станом організму при захворюваннях органів дихання (частина 5)

**Резюме.** В огляді літератури наведені сучасні дані щодо антиоксидантної та імуномодулюючої дії вітаміну А при захворюваннях органів дихання.

**Ключові слова:** захворювання органів дихання; антиоксидантна система; медикаментозне управління; огляд

A.E. Abaturov<sup>1</sup>, A.P. Volosovets<sup>2</sup>, T.P. Borysova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 5)

**Abstract.** The review of the literature presents modern data on antioxidant activity and immunomodulatory action of vitamin A in diseases of the respiratory system.

**Keywords:** diseases of the respiratory system; antioxidant system; drug management; review