



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)

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(7):710-716. doi: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148926

**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,

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 фитоен). 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 (CRBP2), или в неизменном виде, взаимодействуя с холестерином, выделяется из энтероцитов и с хиломикронами попадает в лимфатические сосуды. Ретиналь под действием ретиналь-редуктазы конвертируется в ретинол, который при помощи базолатерального холестеринового 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 трансретинолом. 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 оксидантному 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 p66Shc и цитохромом С; данный комплекс получил название РКС $\delta$ /ретинол сигнасомы. РКС $\delta$  свя-

зывается по типу фосфо-Тур/SH2, взаимодействуя с N-терминальным регионом, а цитохром С связывается с С-терминальной частью протеина p66Shc, используя гидрофобный глутамат-богатый сайт связывания p66Shc. 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].

### **Иммунomodулирующее 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 иммунomodулятор, 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>-, Treg- 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 РА, модулируя активность пути РІЗК/АКТ, 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 β-каротина в сыворотке крови ассоциировано с уменьшением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) [49], а увеличение концентрации β-каротина и ретинола в сыворотке крови сопровождается улучшением вентиляционной функции легких [10]. Bharat Thyagarajan и соавт. [50], изучив взаимосвязь между концентрацией каротиноидов (β-криптоксантин, α-каротин, β-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 ≤ 0,01) и ОФВ<sub>1</sub> (P ≤ 0,05) зависят от суммарной концентрации каротиноидных провитаминов А и β-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 β-каротина, не влияет на риск развития бронхиальной астмы. В настоящее время стало очевидным фактом то, что биоконверсия β-каротина в витамин А гораздо менее эффективна и физиологически значима, чем это предполагалось раньше. Несмотря на то, что у многих каротиноидов, в частности атаксантина, 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.

## References

1. Abaturov AE, Volosovets AP, Borysova TP. Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 4). *Zdorov'e rebenka*. 2018;13(6):616-620. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143169. (in Russian).
2. Savchenko AA, Anisimova EN, Borisov AG, Kondakov AE. *Vitaminy kak osnova immunometabolicheskoj terapii [Vitamins as the basis of immunometabolic therapy]*. Krasnoyarsk: Publishing house KrasSMU; 2011. 213 p. (in Russian).
3. Strumilo SA, Kanunnikova NP. Mechanisms for the rapid regulation of the activity of the pyruvate dehydrogenase complex in mammals. *Vesnik Grodzenskago dzarzaunaga universiteta ima Anki Kupaly: Serya 2*. 2010; 96(2):146-152. (in Russian).
4. Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009 Jul;64(7):610-9. doi: 10.1136/thx.2008.101469.
5. Linderholm AL, Onitsuka J, Xu C, Chiu M, Lee WM, Harper RW. All-trans retinoic acid mediates DUOX2 expression and function in respiratory tract epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010 Aug;299(2):L215-21. doi: 10.1152/ajplung.00015.2010.
6. Al Senaidy AM. Serum vitamin A and beta-carotene levels in children with asthma. *J Asthma*. 2009 Sep;46(7):699-702. doi: 10.1080/02770900903056195.
7. Balmer JE, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *J Lipid Res*. 2002 Nov;43(11):1773-808.
8. Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*. 2004 Mar 17;328:1-16. doi:10.1016/j.gene.2003.12.005.
9. Benn CS. Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict? *Dan Med J*. 2012 Jan;59(1):B4378.
10. Bendich A. From 1989 to 2001: what have we learned about the "biological actions of beta-carotene"? *J Nutr*. 2004 Jan;134(1):225S-230S. doi:10.1093/jn/134.1.225S.
11. Berbis P. Retinoids: mechanisms of action. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 Nov;137 Suppl 3:S97-103. doi: 10.1016/S0151-9638(10)70036-3. (in French).
12. Berdanier C. *Advanced Nutrition Micronutrients*. CRC Press; 1997. 256 p.
13. Böhm F, Edge R, Truscott TG. Interactions of dietary carotenoids with singlet oxygen (1O<sub>2</sub>) and free radicals: potential effects for human health. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(1):27-30.
14. Camoretti-Mercado B. Targeting the airway smooth muscle for asthma treatment. *Transl Res*. 2009 Oct;154(4):165-74. doi: 10.1016/j.trsl.2009.06.008.
15. Shi Q, Cao H, Liu J, et al. CD4+ Foxp3+ regulatory T cells induced by TGF-β, IL-2 and all-trans retinoic acid attenuate obliterative bronchiolitis in rat trachea transplantation. *Int Immunopharmacol*. 2011 Nov;11(11):1887-94. doi: 10.1016/j.intimp.2011.07.020.
16. Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr*. 2004 Jan;134(1):257S-261S. doi:10.1093/jn/134.1.257S.
17. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients*. 2011 Apr;3(4):385-428. doi: 10.3390/nu3040385.
18. Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A (retinoid) metabolism and actions: What we know and what we need to know about amphibians. *Zoo Biol*. 2014 Nov-Dec;33(6):527-35. doi: 10.1002/zoo.21140.

19. Catalano A, Simone RE, Cittadini A, Reynaud E, Caris-Veyrat C, Palozza P. Comparative antioxidant effects of lycopene, apo-10'-lycopenoic acid and apo-14'-lycopenoic acid in human macrophages exposed to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and cigarette smoke extract. *Food Chem Toxicol*. 2013 Jan;51:71-9. doi: 10.1016/j.fct.2012.08.050.
20. D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism--an update. *Nutrients*. 2011 Jan;3(1):63-103. doi: 10.3390/nu3010063.
21. del Rio ML, Bernhardt G, Rodriguez-Barbosa JI, Förster R. Development and functional specialization of CD103+dendritic cells. *Immunol Rev*. 2010 Mar;234(1):268-81. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00874.x.
22. Edge R, McGarvey DJ, Truscott TG. The carotenoids as antioxidants--a review. *J Photochem Photobiol B*. 1997 Dec;41(3):189-200.
23. Aung HH, Vasu VT, Valacchi G, et al. Effects of dietary carotenoids on mouse lung genomic profiles and their modulatory effects on short-term cigarette smoke exposures. *Genes Nutr*. 2009 Mar;4(1):23-39. doi: 10.1007/s12263-008-0108-z.
24. Gao F, Kinnula VL, Myllärniemi M, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Feb;10(2):343-54. doi:10.1089/ars.2007.1908.
25. Fassett RG, Coombes JS. Astaxanthin in cardiovascular health and disease. *Molecules*. 2012 Feb 20;17(2):2030-48. doi: 10.3390/molecules17022030.
26. Lalevée S, Anno YN, Chatagnon A, et al. Genome-wide in silico identification of new conserved and functional retinoic acid receptor response elements (direct repeats separated by 5 bp). *J Biol Chem*. 2011 Sep 23;286(38):33322-34. doi: 10.1074/jbc.M111.263681.
27. Gudas LJ, Wagner JA. Retinoids regulate stem cell differentiation. *J Cell Physiol*. 2011 Feb;226(2):322-30. doi: 10.1002/jcp.22417.
28. Haczku A. The dendritic cell niche in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2012 Sep 19;13:80. doi: 10.1186/1465-9921-13-80.
29. Hoyos B, Acin-Perez R, Fischman DA, Manfredi G, Hammerling U. Hiding in plain sight: uncovering a new function of vitamin A in redox signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1821(1):241-7. doi: 10.1016/j.bbali.2011.06.014.
30. Hill GE, Johnson JD. The vitamin A-redox hypothesis: a biochemical basis for honest signaling via carotenoid pigmentation. *Am Nat*. 2012 Nov;180(5):E127-50. doi: 10.1086/667861.
31. Mahmoud FF, Haines D, Al-Awadhi R, et al. 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. *Acta Physiol Hung*. 2012 Jun;99(2):173-84. 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 Dec;16(4):355-64.
33. Kim CH. Roles of retinoic acid in induction of immunity and immune tolerance. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008 Dec;8(4):289-94.
34. Naito T, Suda T, Suzuki K, et al. Lung dendritic cells have a potent capability to induce production of immunoglobulin A. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008 Feb;38(2):161-7. doi:10.1165/rcmb.2007-0237OC.
35. Palozza P, Catalano A, Simone R, Cittadini A. Lycopene as a guardian of redox signalling. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(1):21-5.
36. Simone RE, Russo M, Catalano A, et al. Lycopene inhibits NF- $\kappa$ B-mediated IL-8 expression and changes redox and PPAR $\gamma$  signalling in cigarette smoke-stimulated macrophages. *PLoS One*. 2011;6(5):e19652. doi: 10.1371/journal.pone.0019652.
37. Manicassamy S, Pulendran B. Retinoic acid-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages. *Semin Immunol*. 2009 Feb;21(1):22-7. doi: 10.1016/j.smim.2008.07.007.
38. Massaro D, Massaro GD. Retinoids, alveolus formation, and alveolar deficiency: clinical implications. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003 Mar;28(3):271-4. doi:10.1165/rcmb.F263.
39. Suzuki Y, Suda T, Furuhashi K, et al. Mouse CD11bhigh lung dendritic cells have more potent capability to induce IgA than CD103+ lung dendritic cells in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Jun;46(6):773-80. doi: 10.1165/rcmb.2011-0329OC.
40. Villablanca EJ, Wang S, de Calisto J, et al. MyD88 and retinoic acid signaling pathways interact to modulate gastrointestinal activities of dendritic cells. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):176-85. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.010.
41. Pashkow FJ, Watumull DG, Campbell CL. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008 May 22;101(10A):58D-68D. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.010.
42. Acin-Perez R, Hoyos B, Gong J, et al. Regulation of intermediary metabolism by the PKC $\delta$  signalosome in mitochondria. *FASEB J*. 2010 Dec;24(12):5033-42. doi: 10.1096/fj.10-166934.
43. Pridgeon C, Bugeon L, Donnelly L, et al. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung. *Clin Sci (Lond)*. 2011 Jun;120(12):515-24. doi: 10.1042/CS20100417.
44. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, Kagechika H, Kato C, Song SY. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity*. 2004 Oct;21(4):527-38. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.011.
45. Day RM, Lee YH, Park AM, Suzuki YJ. Retinoic acid inhibits airway smooth muscle cell migration. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 Jun;34(6):695-703. doi: 10.1165/rcmb.2005-0306OC.
46. Montrone M, Martorelli D, Rosato A, Dolcetti R. Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspectives for old compounds. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009 Jun;9(2):113-31.
47. Rhinn M, Dollé P. Retinoic acid signalling during development. *Development*. 2012 Mar;139(5):843-58. doi: 10.1242/dev.065938.
48. Rochette-Egly C, Germain P. Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs). *Nucl Recept Signal*. 2009 May 8;7:e005. doi: 10.1621/nrs.07005.
49. Guénérou A, Leynaert B, Pin I, Le Moël G, Zureik M, Neukirch F. Serum carotenoids, vitamins A and E, and 8 year lung function decline in a general population. *Thorax*. 2006 Apr;61(4):320-6. doi: 10.1136/thx.2005.047373.
50. Thyagarajan B, A Meyer K, Smith LJ, et al. Serum carotenoid concentrations predict lung function evolution in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr*. 2011 Nov;94(5):1211-8. doi: 10.3945/ajcn.111.019067.
51. Sommer A, Vyas KS. A global clinical view on vitamin A and carotenoids. *Am J Clin Nutr*. 2012 Nov;96(5):1204S-6S. doi: 10.3945/ajcn.112.034868.
52. Checkley W, West KP Jr, Wise RA, et al. Supplementation with vitamin A early in life and subsequent risk of asthma. *Eur Respir J*. 2011 Dec;38(6):1310-9. doi: 10.1183/09031936.00006911.
53. Takaichi S. Carotenoids in algae: distributions, biosyntheses and functions. *Mar Drugs*. 2011;9(6):1101-18. doi: 10.3390/md9061101.
54. Palozza P, Parrone N, Catalano A, Simone R. Tomato Lycopene and Inflammatory Cascade: Basic Interactions and Clinical Implications. *Curr Med Chem*. 2010;17(23):2547-63.
55. Joo YE, Karrasch T, Mühlbauer M, et al. Tomato lycopene extract prevents lipopolysaccharide-induced NF- $\kappa$ B signaling but worsens dextran sulfate sodium-induced colitis in NF- $\kappa$ BEGFP mice. *PLoS One*. 2009;4(2):e4562. doi: 10.1371/journal.pone.0004562.

56. Tsiligianni IG, van der Molen T. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respir Res.* 2010 Dec 6;11:171. doi: 10.1186/1465-9921-11-171.

57. Wolf G. A history of vitamin A and retinoids. *FASEB J.* 1996 Jul;10(9):1102-7.

58. Wu L, Ross AC. Inflammation induced by lipopolysaccharide does not prevent the vitamin A and retinoic acid-induced increase in retinyl ester formation in neonatal rat lungs. *Br J Nutr.* 2013 May 28;109(10):1739-45. doi: 10.1017/S0007114512003790.

59. Yamazaki S, Steinman RM. Dendritic cells as controllers of antigen-specific Foxp3+ regulatory T cells. *J Dermatol Sci.* 2009 May;54(2):69-75. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.02.001.

60. Zhao J, Lloyd CM, Noble A. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling. *Mucosal Immunol.* 2013 Mar;6(2):335-46. doi: 10.1038/mi.2012.76.

61. Ziouzenkova O, Plutzky J. Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: New insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex. *FEBS Lett.* 2008 Jan 9;582(1):32-8. 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 імуномодуючої 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