

Перспективы использования антиоксидантов для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Таганович А.Д., Девина Е.А., Принькова Т.Ю., Таганович Н.Д.

кафедра биологической химии и кафедра клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет

Активные формы кислорода (АФК), такие как супероксиданион (O_2^-), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), имея в своем составе неспаренные электроны, обладают высокой реакционной способностью к окислению. Эти вещества постоянно присутствуют в легких, поскольку образуются непосредственно в клетках легочной ткани (в результате функционирования в митохондриях цепи переноса электронов или активации фагоцитов) или попадают туда из вдыхаемого воздуха (табачный дым, отходы производства). Образование АФК имеет прямое отношение к окислению белков, ДНК и липидов. Продукты такого окисления могут непосредственно вызывать повреждение легких или опосредованно, через стимуляцию образования в клетках вторичных активных радикалов, других биологически активных соединений.

АФК могут разрушать внеклеточный матрикс и кровеносные сосуды, стимулировать слизееобразование, ингибировать антипротеазы, вызывать апоптоз клеток, оказывать регуляторное воздействие на клеточную пролиферацию [3]. Установлено, что повышенный уровень АФК имеет прямое отношение к формированию воспалительной реакции в легких за счет активации таких факторов транскрипции как ядерный фактор-каппаВ (NF- κ B) и активаторный белок-1 (AP-1), перестройки хроматина и экспрессии генов, кодирующих структуру провоспалительных медиаторов (рис.1) [4].

Исходя из того, что оксиданты, свободные радикалы и альдегиды в качестве продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) принимают участие в патогенезе ХОБЛ, проводятся интенсивные исследования, посвященные возможности использования антиоксидантов в качестве средств эффективного лечения этого заболевания. В данной статье обсуждаются подходы к использованию антиоксидантов в терапии ХОБЛ.

Вдыхаемые оксиданты и сигаретный дым

ХОБЛ – медленно прогрессирующее заболевание, для которого характерно, большей частью, необратимое ограничение воздушного потока через легкие. Основным этиологическим фактором развития этого состояния является табачный дым. Среди больных ХОБЛ более 90% - курильщики. Однако заболевание развивается только у 15%-20% курильщиков. При этом у них быстро уменьшается объем форсированного выдоха (FEV_1)

[5]. За один вдох с сигаретным дымом в организм поступает более чем 10^{17} молекул оксидантов - свободных радикалов и более 4700 химических соединений [6].

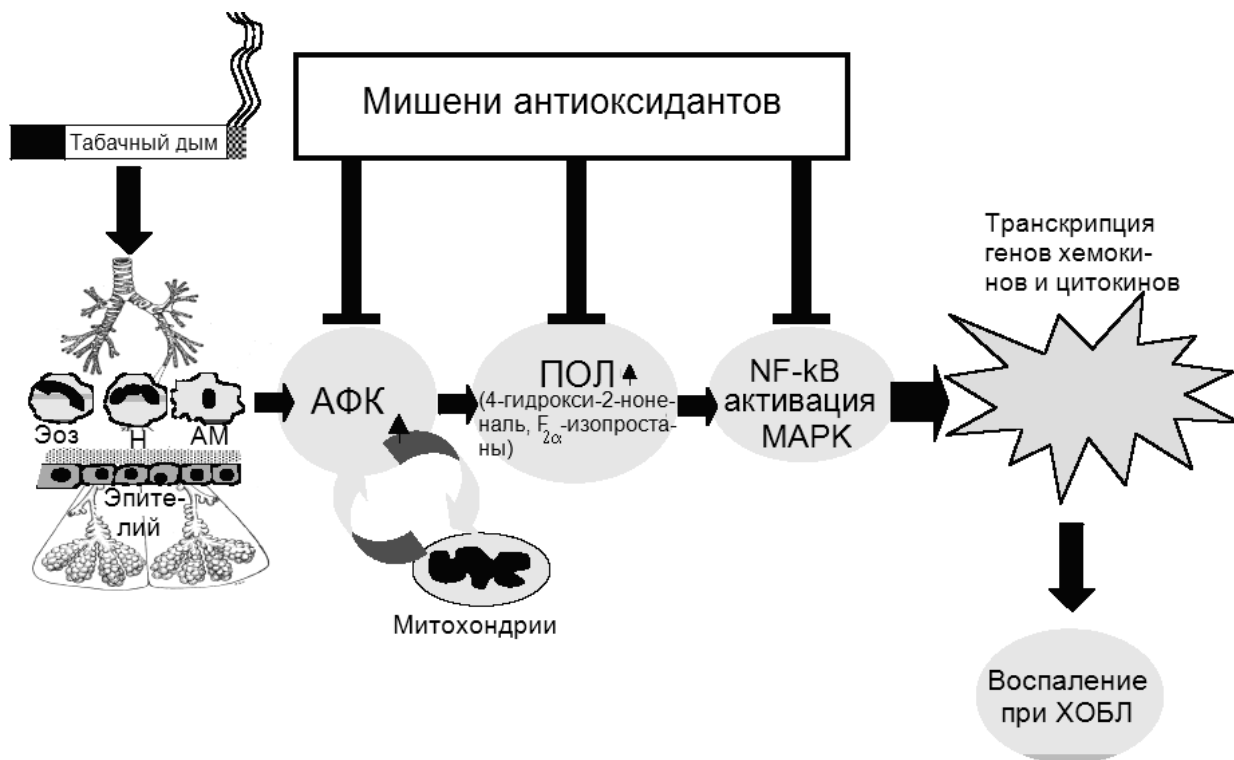


Рис. 1. Механизм развития воспалительной реакции в легких, вызванной АФК. Воспаление развивается в ответ на попадание АФК в легкие с вдыхаемым воздухом, или они продуцируются активными нейтрофилами (Н), альвеолярными макрофагами (АМ), эозинофилами (Эоз) и эпителиальными клетками. АФК вызывают перекисное окисление липидов (ПОЛ). В формировании воспалительного ответа легочной ткани у больных ХОБЛ вовлекаются усиленная транскрипция генов, кодирующих структуру провоспалительных цитокинов и хемокинов, следовательно, повышенное образование адгезионных молекул, провоспалительных медиаторов.

Клеточные АФК

Характерной чертой ХОБЛ является развитие воспалительной реакции, в ходе которой активируются эпителиальные клетки, макрофаги, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, моноциты и лимфоциты [3]. Активированные макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы образуют O_2^- , который быстро превращается в H_2O_2 под влиянием супероксид дисмутазы (СОД). OH образуется неферментативным путем в присутствии железа (Fe^{2+}). Образование АФК может происходить внутри клеток различными путями. Основным ферментом, принимающим участие в образовании АФК, является НАДФН⁺ оксидаза. Она представляет собой комплексную ферментативную систему, которая присутствует в

фагоцитах и эпителиальных клетках. В клетках фагоцитарного ряда, помимо НАДФНН⁺ оксидазы, в образовании АФК участвуют и другие ферменты. Работа некоторых включает действие гем пероксидазы (миелопероксидаза в нейтрофилах, эозинофильная пероксидаза в эозинофильных лейкоцитах). Супероксид анион и пероксид водорода (H₂O₂) могут образовываться в митохондриях в реакции, катализируемой ксантин оксидазой. Получены экспериментальные данные, согласно которым ксантин оксидазная активность, наряду с уровнем O₂⁻ и продуктов ПОЛ, была увеличена в составе бесклеточной бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и плазме крови больных ХОБЛ [7].

Маркеры окислительного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха

Обнаружение маркеров окислительного стресса при использовании неинвазивных методов обследования больных является той желанной и важной задачей, решив которую, можно следить за эффективностью проводимого лечения. Сравнительно недавно внимание исследователей привлек поиск таких биомаркеров в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), собранного у больных ХОБЛ. В КВВ при этом заболевании, как и у курильщиков, обнаружен повышенный уровень H₂O₂, который был наиболее высоким в период обострения ХОБЛ [8,9]. Концентрация 8-изо-простагландина F_{2α} (8-изопростана) была выше в КВВ здоровых курильщиков, по сравнению с некурящими людьми. Еще более высокой она была у больных ХОБЛ, отражая степень развития окислительного стресса [10]. Концентрация продуктов ПОЛ, в частности, тех, которые реагируют с тиобарбитуровой кислотой, также была обнаружена повышенной в КВВ и легких больных со стабильной ХОБЛ [8].

Антиоксидантная терапия

Антиоксидантная система и антиоксидантные витамины

Для курения и ХОБЛ в период обострения характерно снижение мощности компонентов антиоксидантной системы в плазме крови и количества сульфгидрильных групп в составе белков плазмы крови [11]. Уменьшение антиоксидантной активности у курильщиков наблюдается пока они курят. Отказ от курения быстро приводит к восстановлению антиоксидантной активности. При обострении ХОБЛ, однако, антиоксидантная активность остается низкой в течение нескольких дней после приступа, проявляя тенденцию к нормализации в период ремиссии [12].

Наблюдаемое снижение антиоксидантной активности, по крайней мере частично, можно объяснить увеличенным высвобождением АФК из нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Об этом, в частности, свидетельствует обнаруженная сильная обратная коррелятивная связь между высвобождением нейтрофилами супероксид аниона и антиоксидантной активностью плазмы крови [13]. Если исходить из важной роли баланса

оксиданты/антиоксиданты в патогенезе ХОБЛ, логично допустить, что индивидуальные различия в антиоксидантной способности у людей ответственны за вероятность развития ХОБЛ у курильщиков.

Имеются различные предложения по проведению рациональной антиоксидантной терапии, направленной на ликвидацию или ослабление окислительного стресса и, соответственно, воспалительной реакции при ХОБЛ: 1) использование тиоловых соединений – N-ацетил-L-цистеина, N-ацистелина, эфиров глутатиона, тиоредоксина, процистеина, ердостеина, N-изобутирилцистеина; 2) использование индукторов синтеза глутатиона; 3) использование антиоксидантных витаминов (А, Е, С), β-каротина, Ко Q₁₀; 4) использование полифенолов – куркумина, резвератрола, кверцетина и катехинов зеленого чая; 5) использование аналогов супероксид дисмутазы и глутатион пероксидазы; 6) использование эбселена и порфиринов.

В ряде исследований было показано, что снижение антиоксидантной активности у курильщиков сопряжено с низким уровнем основных антиоксидантов плазмы крови. Так, в сыворотке крови, лейкоцитах и БАЛЖ курильщиков и больных ХОБЛ наблюдали снижение концентрации витамина С, витамина Е, β-каротина, селена [14]. Аскорбиновая кислота считается важнейшим антиоксидантом в плазме крови. Видимо, поэтому, как бы в попытке восстановить антиоксидантный баланс, альвеолярные макрофаги у курящих людей помимо того, что были насыщены витамином С, проявляли повышенную способность к поглощению аскорбата из окружающей среды [15].

Самый простой подход к увеличению защитной способности антиоксидантной системы – добавить витамины С, Е и β-каротин в пищу. Действительно, обследуя людей в общей популяционной группе, обнаружено положительная взаимосвязь между потреблением антиоксидантных витаминов с пищей и функцией легких [16]. В то же время, проведенные эпидемиологические исследования показали отрицательную взаимосвязь потребления антиоксидантов с пищей и легочной функцией, а также с обструктивной болезнью легких []. Еще в одной работе получены аргументы в пользу того, что содержание антиоксидантов в пище объясняет разницу в уровне смертности от ХОБЛ в различных популяциях [17]. Установлено, что добавление в пищу антиоксидантных витаминов способствовало снижению продуктов ПОЛ в воздухопроводящих путях, уровня 8-изопростана в плазме крови курильщиков [18].

Обобщая, можно констатировать, что приведенные результаты исследований подтверждают концепцию о добавлении антиоксидантов в пищу в качестве возможной терапии, направленной на предотвращение или ослабление окислительного стресса и воспалительной реакции – ключевых звеньев в развитии ХОБЛ.

Меры, направленные на усиление продукции антиоксидантов в легких

Еще одним подходом к исправлению оксидантного дисбаланса при ХОБЛ может быть усиление образования антиоксидантов в самих легких.

Тиол-содержащие вещества легких: глутатион и его биосинтез

Серусодержащий антиоксидант - глутатион (Г-SH) в значительном количестве сосредоточен в жидкости, прилежащей к эпителиальной выстилке воздухопроводящих путей, и обладает важной защитной функцией в прилежащем пространстве и клетках. Снижение концентрации Г-SH в эпителиальных клетках приводит к потере барьерной функции и усилению проницаемости [19]. У длительно курящих людей уровень Г-SH в жидкости, прилежащей к эпителиальной выстилке, был выше, чем у некурящих [20]. По мнению Narju T. с сотр., превышение концентрации Г-SH в составе БАЛЖ даже в 2 раза у хронических курильщиков может быть недостаточно, чтобы справиться с избыточным количеством оксидантов во время курения [21]. В этой же работе приведены данные о том, что иммунореактивность глутамат цистеин лигазы, ключевого фермента синтеза Г-SH, была снижена в воздухопроводящих путях курильщиков по сравнению с некурящими. Чуть позже было показано, что сниженный уровень Г-SH в клетках БАЛЖ у курильщиков взаимосвязан с более слабой экспрессией легкой субъединицы (полипептидной цепи) этого фермента [22]. В связи с этим, в качестве перспективного средства, направленного против хронического воспаления и повреждения легочной ткани оксидантами, рассматривается генная терапия глутамат цистеин лигазы.

Логично было бы предположить, что повышения антиоксидантного потенциала при лечении ХОБЛ можно было бы достигнуть прямым увеличением концентрации Г-SH. В попытке реализовать такой подход были проведены исследования, в ходе которых Г-SH вводили внутривенно, *per os*, а также в виде аэрозольных ингаляций [23]. Однако желаемого эффекта не было достигнуто. Наоборот, проявлялись нежелательные побочные эффекты из-за образования токсичных промежуточных метаболитов. Отсюда исследователи пришли к заключению о том, что данный подход бесперспективен.

N-ацетил-L-цистеин (АЦЦ)

АЦЦ благодаря цистеину в своем составе является хорошим восстановителем и предшественником Г-SH. В кишечнике АЦЦ деацетилируется, в результате высвобождается цистеин. АЦЦ может также восстанавливать аминокислоту цистин до цистеина за счет насыщения водородами дисульфидной связи. Это служит важным механизмом для увеличения внутриклеточного Г-SH в легких. Он способен напрямую связываться с оксидантами. АЦЦ используется также в качестве муколитического средства, регулируя вяз-

кость слизи и облегчая ее выведение. Использование муколитиков у больных ХОБЛ снижает частоту обострений на 29% в расчете на одного больного в год.

Попытки применить АЦЦ для увеличения уровня Г-SH у больных ХОБЛ принесли неоднозначные результаты. Согласно данным рандомизированного двойного слепого исследования прием внутрь дважды в день по 600 мг АЦЦ в течение 6-12 месяцев уменьшал концентрацию маркеров окислительного стресса в плазме крови, БАЛЖ или КВВ у курильщиков и больных со стабильным течением ХОБЛ [24]. Нормализация оксидантных биомаркеров сопровождалась улучшением клинического состояния больных, в частности, снижением бронхиальной гиперсекреции, меньшим падением FEV₁, уменьшением риска обострений [25].

Есть сведения, что после приема внутрь АЦЦ усиливалась фагоцитарная активность макрофагов в составе БАЛЖ у здоровых курильщиков [26]. Этого не наблюдалось у больных ХОБЛ, как предполагалось, вследствие недостигнутой активной концентрации АЦЦ в легких. Однако проведенное, приблизительно, в тот же период полицентровое исследование показало, что дозированное ингаляционное введение АЦЦ больных с хроническим кашлем не вызывало улучшения их состояния здоровья, функции внешнего дыхания, не снижало кашля, чувства затрудненного дыхания [27]. Казалось бы на вопрос об эффективности АЦЦ при лечении ХОБЛ должно было бы ответить проведенное впоследствии масштабное исследование под названием «BRONCUS (Bronchitis randomized on NAC cost-utility study)». Результаты его III фазы, доложенные в 2005 году, сводились к отсутствию эффекта, направленного против снижения FEV₁. При этом уменьшались величина избыточного давления в легких и тяжесть обострения у больных с тяжелым ХОБЛ, для лечения которых не использовались глюкокортикоиды [28]. Таким образом, вопрос о том, в какой степени прием АЦЦ обеспечивает улучшение состояния больных ХОБЛ, остается открытым.

N-ацистелин

Этот препарат, подобно АЦЦ, обладает муколитическим и антиоксидантным (восстанавливающим) действием. По структуре он представляет АЦЦ, связанный с аминокислотой – лизином. Преимуществом этого препарата является то, что его раствор имеет нейтральный pH (раствор АЦЦ - кислый). Будучи введенный в легкие в виде аэрозоля, N-ацистелин не вызывает побочного действия. По механизму действия он схож с АЦЦ. Так, в литературе встречаются данные, согласно которым N-ацистелин способствовал увеличению концентрации Г-SH в альвеолярных эпителиальных клетках и ингибировал образование пероксида водорода и O₂⁻ полиморфноядерными лейкоцитами курильщиков с ХОБЛ. Впоследствии было обнаружено, что препарат ингибировал опосредованное окси-

дантами образование интерлейкина-8 в культуре альвеолярных эпителиальных клеток, что свидетельствовало о противовоспалительном действии N-ацистелина [29].

N-изобутирилцистеин

Препарат также содержит в своем составе SH-группы и был предложен для лечения ХОБЛ в качестве альтернативы АЦЦ. Его отличительной особенностью является меньшая подверженность внутриклеточному гидролизу. Тем самым, расчет был на большую эффективность в качестве антиоксиданта, по сравнению с АЦЦ, длительность жизни которого в качестве донатора SH-групп в клетках невелика. Однако проведенные клинические испытания не оправдали таких надежд [30].

Эрдостеин

Тиол-содержащее соединение, обладающее антиоксидантным действием, которое сравнительно недавно стали исследовать в качестве лекарственного препарата для лечения ХОБЛ [30]. Установлено, что прием его в течение 8 месяцев существенно уменьшает частоту обострений, улучшает функцию внешнего дыхания и качество жизни больных. Остается неясным, благодаря чему достигается такой положительный эффект, поскольку помимо антиоксидантного действия (присутствие SH-групп), препарат уменьшает адгезивные свойства бактерий.

Аналоги антиоксидантных ферментов

В альвеолярных макрофагах людей с непродолжительным стажем курения активность антиоксидантных ферментов была повышена [31]. Однако позже было показано, что в альвеолярных макрофагах у «старых» курильщиков, по сравнению с некурящими людьми, увеличенному образованию супероксид аниона сопутствует сниженная активность антиоксидантных ферментов (CuZn супероксид дисмутаза – СОД, глутатион-S-трансферазы и глутатион пероксидазы) [32]. Экспериментальные исследования продемонстрировали увеличенную активность СОД, глутатион пероксидазы в легких крыс, в альвеолярных макрофагах хомячков после вдыхания животными табачного дыма [31]. Между тем, механизм влияния табачного дыма на антиоксидантные ферменты остается неизвестным.

В качестве аналога СОД исследуется активность так называемых спиновых ловушек, которые напрямую реагируют с активными формами кислорода и азота в местах воспаления. Smith K.R. с сотр. было обнаружено, что внутритрахеальное введение одной из таких ловушек, Mg(III) мезотетраakis (N,N'-диэтил-1,3-имдазол-2-ил) порфирина (AEOL 10150, AEOL 10113) ингибировало воспалительную реакцию (уменьшилось количество нейтрофилов и макрофагов) у крыс, которые подвергались воздействию табачного дыма в период от 2 суток (6 часов в сутки) до 8 недель (3 суток в неделю) [33]. Эти соединения

действовали не только аналогично СОД, нейтрализуя перекиси липидов и пероксинитрит, но и были эффективны в лечении различных экспериментальных моделей заболеваний легких.

Аналог СОД - М40419 блокировал развитие эмфиземы у экспериментальных животных, эффективно снижал уровень маркеров окислительного стресса [34]. Наконец, было показано, что рекомбинантная СОД препятствует скоплению нейтрофилов в просвете воздухопроводящих путей у экспериментальных животных после воздействия табачного дыма, а также образованию интерлейкина-8 посредством ингибирования NF- κ B [35].

С другой стороны, в настоящее время на стадии изучения находятся небольшие молекулы с ферментативной активностью, подобной глутатион пероксидазе. В частности, одно из них содержит в своем составе селен, поэтому получило название «эбселен». Эбселен, как было установлено, усиливает эффективность глутатиона в качестве антиоксиданта. Он успешно снижает интенсивность воспаления в бронхах экспериментальных животных (об этом судили по нейтрофильной реакции и экспрессии хемокинов), вызванного липополисахаридом [36]. Пока нет сведений относительно аналогичного действия эбселе-на при табакокурении.

Приведенные результаты дают основание полагать, что соединения со свойствами антиоксидантных ферментов могли бы использоваться в качестве новых противовоспалительных препаратов, способных регулировать молекулярные события при ХОБЛ.

Модуляция чувствительных к оксидантам факторов транскрипции и путей формирования воспалительной реакции

В регуляцию генов, кодирующих структуру белков – участников воспалительной реакции, вовлечено множество факторов транскрипции. Так, окислительный стресс активирует NF- κ B и AP-1 [37]. NF- κ B представляет гетеродимерный белковый комплекс, который состоит из субъединиц, получивших название p50 и p65. Активация NF- κ B приводит к увеличенному образованию в клетках провоспалительных медиаторов.

В бронхиальном эпителии у курильщиков и больных ХОБЛ была обнаружена увеличенная экспрессия белка p65. Причем, у последних она коррелировала с выраженностью затруднения дыхания [38]. Вскоре продемонстрировали клеточную специфичность активации NF- κ B. Увеличение концентрации субъединицы p65 имело место в макрофагах, выделенных из мокроты больных ХОБЛ в период обострения заболевания, но не в нейтрофилах [39]. Параллельно в макрофагах и моноцитах нарастало образование провоспалительных медиаторов, под влиянием которых происходила мобилизация нейтрофилов в воздухопроводящих путях. Активацию NF- κ B ингибировала совместная инкубация клеток

с АЦЦ [40]. Это является прямым свидетельством стимуляции факторов транскрипции вследствие окислительного стресса у больных ХОБЛ.

Заманчиво было бы прервать цепь событий, которая приводит к активации NF-κB. В частности, внимание исследователей привлекают ингибиторы фермента, который стимулирует фосфорилирование ингибитора NF-κB. Дело в том, что пока ингибитор присоединен к NF-κB, тот не может проникнуть в ядро и влиять на синтез РНК, а значит, на образование белков. Как только ингибитор подвергнется фосфорилированию, он отщепляется от NF-κB, связывается убиквитином и разрушается. Таким образом, задача состоит в том, чтобы не допустить фосфорилирования ингибитора, подавив активность соответствующей киназы, тем самым воспрепятствовать активации NF-κB. Вещества, обладающие подобными свойствами, в настоящее время находятся на стадии доклинического исследования, причем, сразу в нескольких крупных фармацевтических компаниях.

Несмотря на перспективность такого подхода в лечении ХОБЛ, существует опасение, что путь активации NF-κB является общим для регуляции синтеза самых разных белков. Поэтому использование ингибиторов может привести к нежелательным последствиям, в том числе, к нарушению механизмов защиты от инфекции.

Окислительный стресс и эффективность стероидной терапии при ХОБЛ

Есть предположение, что окислительный стресс имеет значение для формирования устойчивости к кортикостероидам при ХОБЛ.

Целый ряд исследований был посвящен важной роли оксидантов в регуляции активности гистон деацетилазы, фермента, имеющего прямое отношение к транскрипции генов провоспалительных цитокинов. Механизм действия глюкокортикоидов включает присоединение к рецептору для глюкокортикоида этого фермента, точнее, гистон деацетилазы 2. Далее гормон-рецепторный комплекс с ферментом поступает в ядро. Там фермент катализирует деацетилирование гистонов, что приводит к снижению транскрипции «воспалительных» генов.

Имеется множество свидетельств тому, как в альвеолярных макрофагах курильщиков уменьшенному уровню деацетилазы гистонов – 2 сопутствует увеличение образования провоспалительных цитокинов и сниженная чувствительность к глюкокортикоидам [41,42]. Такую же, по сути дела, направленность изменений наблюдали другие исследователи в альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками. Если суммировать полученные сведения, то возможный механизм ацетилирования гистонов при окислительном стрессе у курильщиков и больных ХОБЛ становится нечувствительным к глюкокортикоидам из-за все тех же оксидантов, которые ингибируют ак-

тивность деацетилазы гистонов – 2. В таком случае антиоксиданты должны были бы препятствовать этому за счет увеличения экспрессии фермента.

Полифенолы

Полифенолы, содержащиеся в продуктах питания, обладают антиоксидантным и противовоспалительным действием [43]. Куркумин содержится в многолетнем травянистом растении *Curcuma longa* (более известным под названием куркума). Куркума традиционно используется в восточных странах при разных недугах, в особенности в качестве противовоспалительного средства. Сравнительно недавно было установлено, что куркумин ингибирует экспрессию/активацию NF- κ B, образование интерлейкина-8, циклооксигеназы -2, гем оксигеназы-1, цитокинов и накопление нейтрофилов в легких. Куркумин оказывает многообразное влияние, направленное против окислительного стресса, вызванного табачным дымом [23]. Он нейтрализует АФК, увеличивает образование глутатиона за увеличения активности глутамат цистеин лигазы, а также обладает противовоспалительным действием посредством ингибирования образования NF- κ B и интерлейкина-8.

Резвератрол – это флавоноид, выделенный из красного вина. Как оказалось, он эффективно ингибирует образование провоспалительных цитокинов в макрофагах больных ХОБЛ [44]. Такая же способность резвератрола была продемонстрирована в легких крыс после введения им липополисахарида [45].

Полагают, что противовоспалительная активность резвератрола обусловлена его способностью индуцировать образование соединений, катализирующих деацетилирование гистонов. Однако до настоящего времени молекулярный механизм противовоспалительного действия полифенолов при окислительном стрессе, развившемся в результате вдыхания табачного дыма, не изучен. Согласно одной точке зрения, полифенолы восстанавливают чувствительность к глюкокортикоидам за счет увеличения активности деацетилаз гистонов в моноцитах/макрофагах. Повышенная наработка или восстановленная активность I, II и III его изоферментных форм приводит к усиленному их комплексированию с p65 и глюкокортикоидным рецептором. В результате NF- κ B становится неэффективным. Согласно другому возможному механизму, опосредованное полифенолами угнетение воспалительной реакции происходит за счет прямого обезвреживания оксидантов и альдегидов и угнетения процесса транскрипции за счет ингибирования гистон деацетилазной активности [41, 46].

Катехины зеленого чая (эпигаллокатехин-3-галлат) вместе с теофиллином так же рассматриваются в качестве перспективных средств, способных устранить или ослабить окислительный стресс и воспалительную реакцию, развившиеся в результате курения [47]. Однако опровергнуть или подтвердить такое предположение не представляется возмож-

ным, поскольку экспериментальных исследований подобного рода ни *in vitro*, ни *in vivo* не проводилось.

Возникает естественный вопрос, в какой степени биофлавоноиды могли бы быть полезны в лечении ХОБЛ. Группа исследователей, возглавляемая доктором Tabak С., изучала влияние приема внутрь катехинов, флавонолов и флавонов на легочную функцию 13651 жителей Дании с симптомами ХОБЛ [48]. Была обнаружена положительная взаимосвязь катехинов (в частности, полифенолов зеленого чая, эпигаллокатехина галлата), флавонола (в частности, кверцетина и кэмпферола) и флавона (апигенина и лютеолина) с FEV₁, и обратная взаимосвязь с хроническим кашлем и затруднением дыхания, но не с образованием мокроты.

Данные этого исследования получили свое развитие в другой работе [49]. В ней на основании наблюдения за 20 лет в Финляндии, Италии и Дании было показано защитное действие полифенолов из фруктов в сочетании с витамином Е, направленное против симптомов ХОБЛ и смертности от этого заболевания. Эти важные результаты, безусловно, могут служить основанием для дальнейших экспериментальных, клинических, эпидемиологических исследований, которые бы привнесли дополнительные доказательства успешного использования пищевых добавок в виде полифенолов, биофлавоноидов в лечении ХОБЛ.

Литература

1. Ito K., Yamamura S., Essilfie-Quaye S. et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression // *J. Experim. Med.* – 2006.- Vol. 203, N 1.- P. 7-13
2. Yang Se-Ran, Chida A.S., Bauter M.R. et al. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF- κ B and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006.- Vol. 291. – P. L46-L57.
3. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // *Eur. Respir. J.* 2006.- Vol.28.- P. 219–242
4. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmacological reviews.*- 2004.- Vol.56, N4.- P. 515-548
5. Yoshida T., Tuder R.M. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease // *Physiol. Rev.*- 2007.- Vol.87.- P.1047-1082
6. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.*- 1997.- Vol. 156.- P. 341–357
7. Pinamonti S., Leis M., Barbieri A. Detection of xanthine oxidase activity products by EPR and HPLC in bronchoalveolar lavage fluid from patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Free Radic Biol Med.*- 1998.- Vol. 25.- P. 771-779.
8. Mercken EM, Gosker HR, Rutten EP, Wouters EF. et al. Systemic and Pulmonary Oxidative Stress After Single-Leg Exercise in COPD // *Chest*, 2009 Aug 20. [Epub ahead of print]
9. Rysz J, Stolarek RA, Luczynski R, Sarniak A, Włodarczyk A. et al. Increased hydrogen peroxide concentration in the exhaled breath condensate of stable COPD patients after nebulized N-acetylcysteine // *Pulm Pharmacol Ther.* -2007. Vol. 20, N3.- P.281-289.
10. Montuschi, P., Corradi, M., Ciabattini, G., van Rensen E.L. et al. Breath condensate analysis of 8-isoprostane: a new approach for assessment of oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*, 1999.- Vol. 159, A798.
11. Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Vol.12, N4.- P. 368-74
12. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease // *Inflammation*, 2005.- Vol..29, N 1.- P.23-32
13. Rahman I., Morrison D., Donaldson K. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers // *Am J Respir Crit Care Med*, 1996.- Vol. 154.- P. 1055-1060
14. Tug T., Karatas F., Terzi S.M. Antioxidant vitamins (A,C and E) and malondialdehyde levels in acute exacerbation and stable periods of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Clin Invest Med*, 2004.- Vol. 27.- P. 123-128.

15. Rahman I, MacNee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*, 1996.- Vol. 51.- P. 348-350
16. Britton J.R., Pavord I.D., Richards K.A. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population // *Am J Respir Crit Care Med*, 1995.- Vol. 151.- P. 1383-1387
17. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Taniguchi H. Dietary supplementation by Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Inhal Toxicol*, 2009.- Vol.21, N 3.- P. 173-81
18. Dietrich M., Block G., Hudes M. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker F(2)-isoprostanes in plasma of smokers // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2002.- Vol. 11.- P. 7-13
19. Fitzpatrick AM, Teague WG, Holguin F, Yeh M, Brown LA; Severe Asthma Research Program. Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress // *J Allergy Clin Immunol.*, 2009.- Vol.123, N1.- P.146-152..
20. Rahman I, MacNee W. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease // *Am J Physiol.*, 1999 Vol. 277, N 6 .- P. L1067-1088
21. Harju T., Kaarteenaho-Wiik R., Soini Y. Diminished immunoreactivity of gamma-glutamylcysteine synthetase in the airways of smokers' lung // *Am J Respir Crit Care Med*, 2002.- Vol. 166.- P. 754-759
22. Neurohr C., Lenz A-G., Ding I. Glutamate-cysteine ligase modulatory subunit in BAL alveolar macrophages of healthy smokers // *Eur Respir J.*, 2003.- Vol. 22.- P. 82-87
23. Rahman I. Antioxidant therapeutic advances in COPD // *Ther Adv Respir Dis.* 2008.- Vol. 2, N 6.- P.351-374
24. Dekhuijzen PN, van Beurden WJ. The role for N-acetylcysteine in the management of COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*, 2006.- Vol.1, N 2.- P. 99-106
25. Stey C., Steurer J., Bachmann S., Medici T.C., Tramer M.R. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // *Eur Respir J*, 2000.- Vol. 16.- P. 253-262
26. Linden M., Rasmussen J.B., Piitulainen E. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis // *Am Rev Respir Dis.*, 1993.- Vol. 148.- P. 1226-1232
27. Dueholm M, Nielson C, Thorshauge H et al. N-acetylcysteine by metered dose inhaler in the treatment of chronic bronchitis: a multicentre study // *Respir Med*, 1992.- Vol. 86.- P. 89-92
28. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al.. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-

Utility Study, BRONCUS); a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005.- Vol. 365.- P. 1552–1560

29. Rahman I. Antioxidant therapies in COPD // *International Journal of COPD*, 2006.- Vol. 1, N 1.- P. 15-29

30. Ekberg-Jansson A, Larson M, MacNee W, et al. N-isobutyrylcysteine, a donor of systemic thiols, does not reduce the exacerbation rate in chronic bronchitis. *Eur Respir J*, 1999.- Vol. 13.- P. 829–34.

31. McCusker K, Hoidal J. Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophages from cigarette smokers and smoke exposed hamsters. *Am Rev Respir Dis*, 1990.- Vol. 141.- P. 678–682.

32. Kondo T, Tagami S, Yoshioka A, et al.. Current smoking of elderly men reduces antioxidants in alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994.- Vol.149.- P.178–182.

33. Smith KR, Uyeminami DL, Kodavanti UP, et al. 2002. Inhibition of tobacco smoke-induced lung inflammation by a catalytic antioxidant. *Free Radic Biol Med*, Vol.33.- P.1106–1114.

34. Tudor RM, Zhen L, Cho CY, et al.. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003.- Vol. 29.- P. 88–97.

35. Nishikawa M, Kakemizu N, Ito T, et al. Superoxide mediates cigarette smoke-induced infiltration of neutrophils into the airways through nuclear factor-kappaB activation and IL-8 mRNA expression in guinea pigs in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999.- Vol. 20.- P.189–198.

36. Haddad el B, McCluskie K, Birrell MA, et al. Differential effects of ebselen on neutrophil recruitment, chemokine, and inflammatory mediator expression in a rat model of lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation. *J Immunol*, 2002.- Vol.169.- P.974–982.

37. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmacological Reviews*, 2004.- Vol. 58, N 4.- P. 515-548

38. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, Ioli F, Chung KF, Donner CF, Barnes PJ, Adcock IM. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD // *Eur Respir J*. 2002 Vol. 20, N 3.- P. 556-563.

39. Caramori G, Romagnoli M, Casolari P, et al. Nuclear localization of p65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations. // *Thorax*, 2003.- Vol. 58.- P.348–351.

40. Schreck R, Albermann K, Baeuerle PA. Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells. *FreeRadic Res Commun*, 1992.- Vol. 17 P. 221–237.
41. Se-Ran Y., Chida A., Bauter M., Shafiq N. et al. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006.- Vol. 291.- P. L46-L57.
42. Walters M., Paul-Clark M., McMaster S., Ito K. et al. Cigarette smoke activates human monocytes by an oxidant-AP-1 signalling pathway: implications for steroid resistance // *Mol. Pharmacol.*, 2005.- Vol. 68.- P. 1343-1353.
43. Rahman I. Dietary polyphenols mediated regulation of oxidative stress and chromatin remodeling in inflammation // *Nutr Rev*, 2008.- Vol. 66(Suppl 1).- P. S42-S45
44. Donnelly L., Newton R., Kennedy G., Fenwick P. et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004.- Vol. 287.- P. L774-L783
45. Birrell M., McCluskie K., Wong S., Donnelly L. et al. Resveratrol, an extract of red wine, inhibits lipopolisaccharide induced airway neutrophilia and inflammatory mediators through an NF-kB-independent mechanism // *The FASEB Journal* express article 10.1096/fj. 04-2691 fje. Published online February 25, 2005.- 22 p.
46. Ito K., Yamamura S., Essilfie-Quaye S., Cosio B., Ito M. et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kB suppression // *The Journal of Experimental Medicine*, 2006.- Vol. 203, N 1.- P. 7-13.
47. Schwartz JL, Baker V, Larious E, et al. Molecular and cellular effects of green tea on oral cells of smokers: a pilot study. *Mol Nutr Food Res*, 2005. – Vol. 49.- P. 43–51.
48. Tabak C, Ilja C, Arts CW, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001.- Vol. 164.- P. 61–64.
49. Walda IC, Tabak C, Smit HA, et al. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr*, 2002.- Vol. 56.- P. 638–643.