



Перспективы применения веществ флавоноидного ряда при фиброзе легкого (обзор экспериментальных исследований)

Е. А. Губарева[✉], А. Л. Семенов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ gubareva1984@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Фиброз легкого развивается как спонтанно, так и вследствие воздействия повреждающих факторов, включая лучевую и химиотерапию, инфекционные заболевания, вдыхание вредных веществ и твердых частиц. При этом происходит нарушение нормальной репарации тканей: вместо регенерации нормальных клеток легкого происходит замещение поврежденной ткани фиброзной, состоящей из плотных коллагеновых волокон. Этот процесс ведет к утрате эластичности легочной ткани и нарушению ее функции, что существенно снижает качество жизни пациентов. Поиск средств для лечения интерстициальных фиброзирующих заболеваний легкого остается актуальной задачей, т. к. существующие антифибротические препараты лишь замедляют их прогрессирование и обладают побочными эффектами, существенно снижающими качество жизни пациентов. Считается, что природные вещества полифенольной природы, в частности, флавоноиды, могут применяться для лечения фиброза легкого. Флавоноиды, присутствующие в различных фруктах, овощах, чае и вине, демонстрируют широкий спектр биологических активностей. Они обладают антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что делает их перспективными для лечения различных заболеваний, включая фиброз легкого. Некоторые исследования показали, что флавоноиды могут ингибировать активацию миофибробластов и продукцию коллагена, что непосредственно связано с процессом фиброобразования. Флавоноиды нетоксичны и способны регулировать процессы, связанные с развитием фиброза: окислительный стресс, воспаление, пролиферацию и дифференцировку клеток. На сегодняшний день накоплено большое количество экспериментальных данных, подтверждающих антифибротическое действие флавоноидов. В последние годы проводятся клинические исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности флавоноидов у пациентов с фиброзом легкого. Например, исследуются кверцетин и куркумин, которые показали обнадеживающие результаты в снижении маркеров воспаления и фиброза в легких. Однако основным препятствием для широкого внедрения флавоноидных веществ в клиническую практику остается их низкая биодоступность при пероральном применении и быстрый метаболизм. В данной работе проанализированы данные литературы о влиянии флавоноидов на развитие фиброза легкого в экспериментах и в клинических исследованиях, обсуждаются перспективы улучшения их биодоступности с помощью современных систем доставки (наночастицы, липосомы и др.), или использования лекарственных форм для местного применения.

Ключевые слова: фиброз легкого, флавоноиды, экспериментальные модели

Для цитирования: Губарева Е. А., Семенов А. Л. Перспективы применения веществ флавоноидного ряда при фиброзе легкого (обзор экспериментальных исследований). Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 46-57. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-6>, <https://elibrary.ru/hfikew>

Для корреспонденции: Губарева Екатерина Александровна – к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Адрес: 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

E-mail: gubareva1984@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-6086>

SPIN: 5556-8242, AuthorID: 895429

ResearcherID: AAD-2072-2020

Scopus Author ID: 56909987000

Финансирование: финансирование работа была поддержана грантом РНФ № 22-25-20177 и грантом РНФ (Санкт-Петербургский научный фонд) № 50/2022

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 07.11.2023; одобрена после рецензирования 20.07.2024; принята к публикации 28.10.2024

© Губарева Е. А., Семенов А. Л., 2024

Prospects for the use of flavonoid substances in pulmonary fibrosis (review of experimental studies)

E. A. Gubareva[✉], A. L. Semenov

N. N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

✉ gubareva1984@gmail.com

ABSTRACT

Pulmonary fibrosis develops both spontaneously and as a result of lung damage by radiotherapy and chemotherapy, infectious diseases, and inhalation of harmful substances and particulate matter. In this case, normal tissue repair is disturbed: instead of regeneration of normal lung cells, the damaged tissue is replaced by fibrotic one consisting of dense collagen fibers. This leads to loss of lung tissue elasticity and impairment of its function, which significantly reduces the quality of patients' lives. The search for drugs for interstitial fibrotic lung diseases remains an urgent task, since the existing antifibrotic drugs only slow down disease progression and have side effects that significantly reduce the patients' quality of life. It is believed that natural polyphenolic substances, in particular flavonoids, can be used for the treatment of pulmonary fibrosis. Flavonoids present in various fruits, vegetables, tea and wine show a wide range of biological activities. They have antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, making them promising for the treatment of various diseases, including pulmonary fibrosis. Some studies have shown that flavonoids can inhibit myofibroblast activation and collagen production, which is directly related to the fibrotic process. Flavonoids are safe and can influence the hallmarks of fibrosis: oxidative stress, inflammation, cell proliferation and differentiation. To date, a large amount of experimental data confirming the antifibrotic effect of flavonoids has been accumulated. In recent years, clinical studies have been conducted to investigate the efficacy and safety of flavonoids in patients with pulmonary fibrosis. For example, quercetin and curcumin are being explored and have shown encouraging results in reducing markers of inflammation and fibrosis in the lung. However, the main obstacle to the widespread introduction of flavonoid substances into clinical practice remains their low oral bioavailability and rapid metabolism. The experimental data on the effect of flavonoids on the development of pulmonary fibrosis is analyzed in this review. The perspectives for improving their bioavailability using modern delivery systems (nanoparticles, liposomes, etc.), as well as dosage forms for topical application, are discussed in this paperwork.

Keywords: pulmonary fibrosis, flavonoids, experimental models

For citation: Gubareva E. A., Semenov A. L. Prospects for the use of flavonoid substances in pulmonary fibrosis (review of experimental studies). South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 46-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-6>, <https://elibrary.ru/hfikew>

For correspondence: Ekaterina A. Gubareva – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, N. N. Petrov National Medicine Research Center for Oncology, St. Petersburg, Russian Federation
Address: 68 Leningradskaya str., Pesochny settlement, Saint Petersburg 197758, Russian Federation
E-mail: gubareva1984@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-6086>
SPIN: 5556-8242, AuthorID: 895429
ResearcherID: AAD-2072-2020
Scopus Author ID: 56909987000

Funding: the project was supported by RSF grant No. 22-25-20177 and RSF (St. Petersburg Science Foundation) grant No. 50/2022

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 07.11.2023; approved after reviewing 20.07.2024; accepted for publication 28.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Спектр интерстициальных фиброзирующих заболеваний легкого достаточно широк, но все они приводят к постепенному снижению дыхательной функции, существенному снижению качества жизни пациентов и преждевременной смерти [1]. Продолжительность жизни после постановки диагноза при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) в среднем составляет 3–5 лет [2], а усредненная пятилетняя выживаемость при этом заболевании – 45,6 % [3]. Существующие методы лечения и зарегистрированные антифибротические препараты несколько замедляют прогрессирование заболевания и снижают уровень смертности, но имеют противопоказания и побочные действия, поэтому их длительное применение не всегда возможно [4, 5]. Поскольку заболевание может протекать в течение нескольких лет, поиск средств, способных затормозить или остановить прогрессирование фиброза легкого (ФЛ) и безопасных при долговременном применении, является актуальной задачей. В последние годы большое внимание в этой связи уделяется природным веществам полифенольной природы, в частности, флавоноидам.

Эти вещества содержатся в различных частях растений и являются важным компонентом средств традиционной медицины и функционального питания [6]. Флавоноиды нетоксичны и способны регулировать процессы, вовлеченные в развитие фиброза: окислительный стресс, воспаление, пролиферацию и дифференциацию клеток (в частности, эпителиально-мезенхимальный переход), межклеточные взаимодействия [7, 8]. На сегодняшний день накоплена существенная экспериментальная доказательная база, обосновывающая применение флавоноидов в качестве антифибротических агентов; кроме того, проведено несколько пилотных клинических испытаний на пациентах с ИЛФ [9, 10], однако широкому внедрению флавоноидных веществ в клиническую практику препятствует их низкая биодоступность. В связи с этим рассматриваются перспективы использования лекарственных форм для местного применения.

Цель исследования: проанализировать данные литературы о влиянии флавоноидных веществ на развитие фиброза легкого в экспериментах на лабораторных животных и в клинических исследованиях, обозначить перспективы повышения их биодоступности с помощью современных систем доставки.

Фиброз легкого: факторы риска, встречаемость, основные механизмы патогенеза

ФЛ может возникать как проявление некоторых системных заболеваний (системный склероз, ревматоидный артрит и др.), интерстициальных болезней легкого (неспецифическая интерстициальная пневмония, хронический пневмонит на фоне гиперчувствительности), как следствие вирусных и бактериальных инфекций. Эти заболевания обозначают как хронические интерстициальные фиброзирующие заболевания легкого с прогрессирующим течением [11]. Как отдельное заболевание выделяют ИЛФ – интерстициальную пневмонию без выясненных этиологических факторов [1]. К факторам риска развития ИЛФ относят курение, вдыхание твердых частиц, вирусные инфекции, синдром гастроэзофагеального рефлюкса, генетическую предрасположенность, применение некоторых лекарственных препаратов, ионизирующее излучение [2, 12].

В данной работе мы будем использовать термин «фиброз легкого» применительно ко всем прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеваниям легкого с уточнениями при необходимости.

Частота заболеваний, при которых происходит фибротизация легочной ткани, относительно невелика – согласно исследованию 2021 г., заболеваемость ИЛФ (на 100 000 населения в год) варьировала от 3,5 до 13 в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, от 0,9 до 4,9 в Европе и от 7,5 до 9,3 в Северной Америке [11]. В России по данным на 2018 г. в среднем регистрировалось 7 новых случаев ИЛФ на 100 000 человек в год у женщин и 11 – у мужчин [2].

Частота прочих фиброзирующих интерстициальных болезней легкого в США составляет порядка 52 пациентов на 100 000 человек в год, из которых 33 случая – с прогрессирующим фенотипом [14]. Предполагается, что после эпидемии SARS-CoV19 эти цифры могут возрасти: после излечения коронавирусной инфекции у части пациентов наблюдается снижение дыхательной функции и изменения рентгенологической картины легких, сходных с таковой при ФЛ [15].

В норме повреждение эпителия репарируются за счет альвеолоцитов 2-го порядка, способных пролиферировать и дифференцироваться в альвеолоциты 1-го порядка, которые выстилают большую часть поверхности альвеол и осуществляют газообмен. При этом в очагах повреждений эпителиальные клетки выделяют профибротические фак-

торы, которые вызывают активацию резидентных фибробластов и дифференциацию их в миофибробласты [16]. Также миофибробласты образуются из циркулирующих костномозговых предшественников, эпителиальных и эндотелиальных клеток [17]. Основная функция данных клеток – синтез межклеточного матрикса, который необходим для восстановления ткани в месте повреждения, после чего в норме они подвергаются апоптозу, а избыточный внеклеточный матрикс расщепляется [18]. В литературе описывают несколько механизмов, которые могут препятствовать нормальному разрешению репаративного процесса.

Многие авторы считают избыточную активацию иммунной системы и хроническое воспаление основными факторами развития ФЛ [2, 19]. Показано, что различные клетки иммунной системы – нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты – вносят вклад в развитие ФЛ за счет активации окислительного стресса и продукции профибротических ростовых факторов, цитокинов и хемокинов [2, 20]. Предполагается, что активация иммунного ответа вносит весомый вклад в развитие ФЛ, ассоциированного с COVID-19 [15].

Также описан механизм развития ФЛ, при котором основную роль играет хроническое повреждение эпителия, приводящее к повышению уровня активных форм кислорода, апоптозу, активации клеточного старения, истощению пула стволовых клеток и т. н. «фенотипическому репрограммированию» альвеолоцитов 2-го порядка [16, 21] – aberrантной активации путей нормальной репарации и выделению медиаторов, активирующие фибробласты [22, 23].

Рассматривают еще один механизм фибротизации ткани за счет положительной обратной связи от внеклеточного матрикса [24]. Показано, что при избыточном отложении матрикса происходит его уплотнение, что приводит к гипоксии ткани и повреждению эпителия; уплотненный матрикс создает профибротическую среду и промотирует клеточное старение [25, 26]. Таким образом создается т. н. «фиброгенная ниша», и фибротический процесс самоподдерживается [24]. Shochet и соавт. [27] показали, что при культивировании нормальных фибробластов на «фибротическом» матриксе, полученном после культивирования фибробластов пациентов с ИЛФ, активируется экспрессия генов, связанных с сигнальным путем HIF1, который способствует дифференцировке миофибробластов и прогрессии фиброза.

Лечение фиброза легкого

Для лечения ФЛ применяют медикаментозные и немедикаментозные методы. К последним относятся трансплантация легкого и применение паллиативных способов (кислородотерапия, физические упражнения и т. д.) [28].

Изначально для лечения ИЛФ использовались противовоспалительные средства, кортикостероиды и иммуносупрессивные препараты, исходя из гипотезы, что хроническое воспаление является основным механизмом развития этого заболевания. Эти препараты не улучшали выживаемость и легочную функцию, а комбинированная терапия преднизолоном, азатиоприном и N-ацетилцистеином повышала смертность и частоту госпитализаций [4]. Для лечения ИЛФ зарегистрировано два препарата: нинтеданиб – пероральный ингибитор внутриклеточных тирозинкиназ, и пирфенидон – пиридоновое соединение, обладающее противовоспалительными, антифибротическими и антиоксидантными свойствами [4]. Оба препарата снижают риск смертности почти в 2 раза, а нинтеданиб также статистически значимо снижает риск острых осложнений по сравнению с пациентами, не принимающими препараты [29]. Нинтеданиб и пирфенидон признаны эффективными и для других фибротизирующих заболеваний легкого [1, 11]. Тем не менее длительное применение этих препаратов зачастую становится невозможным в связи с отказом от лечения из-за отсутствия эффекта и/или побочных явлений [4, 5, 28].

На сегодняшний день в качестве потенциальных антифибротических препаратов исследуются антитела к фактору роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF), пентраксин-2, антагонист рецептора эндотелина, новые малые молекулы (ингибиторы аутоксина фосфодиэстеразы, интегринов и др.), и другие (подробно см. обзоры [4, 30]).

Обсуждаются перспективы применения веществ природного происхождения, в частности флавоноидов, поскольку такие соединения обладают противовоспалительным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием, а также низкой токсичностью и могут применяться в течение длительного времени. Кроме этого, флавоноиды (и полифенолы вообще) снижают токсичность цитостатиков, например, циклофосфида, который применяется у пациентов с ФЛ в качестве иммуносупрессанта.

В пилотном исследовании на пациентах с ИЛФ было показано, что после 14 дней применения EGCG (галлат эпигаллокатехина, наиболее распространенный катехин в чае) в сыворотке крови было снижено содержание двух биомаркеров, продуцируемых фибробластами, – хрящевого олигомерного матрикспротеина (cartilage oligomeric matrixprotein, COMP) и периостина, а в биоптатах легкого – коллагена I, SNAI1, фосфорилированного SMAD3 [9]. Тем же коллективом авторов показано, что в ткани легкого *ex vivo*, полученной от пациентов, проходивших трансплантацию легкого, EGCG подавляет сигнальный каскад TGF- β 1 и накопление коллагена, а также активирует его MMP-зависимый распад [31].

В пилотных испытаниях на пациентах с ИЛФ показано, что в группе лиц, принимающих комбинацию дасатиниба и кверцетина, улучшились физические показатели. Кроме того, отмечено снижение уровня содержания некоторых маркеров клеточного старения в крови [10].

Применение флавоноидов в экспериментах на лабораторных животных

Для изучения ФЛ у лабораторных животных используется широкий спектр моделей, которые воспроизводят действие основных этиологических факторов развития болезни – генетическая предрасположенность, применение лекарственных препаратов, радиация, ингаляция твердых частиц [19, 32]. Если эксперименты с генетически модифицированными или иммунодефицитными мышами помогают лучше понять молекулярно-генетические механизмы развития ФЛ, то для скрининга потенциальных антифибротических препаратов чаще всего выбирают более дешевые и удобные модели индукции фиброза с помощью повреждающих ткань легких химических агентов, твердых частиц или облучения [32]. Наиболее часто используется хорошо охарактеризованная модель ФЛ с использованием блеомицина, системное введение которого приводит к повреждению эндотелия легких, воспалению, апоптозу эпителиальных клеток и запуску репаративных процессов, а локальное – непосредственно в дыхательные пути – вызывает непосредственное повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия, затем выраженное воспаление и фибротизацию ткани [33].

Релевантность этих моделей обсуждается, тем не менее, они воспроизводят основные аспекты

фибротизирующих заболеваний легкого у человека на тканевом (избыточное отложение внеклеточного матрикса, уменьшение дыхательного объема), клеточном (повреждение эпителия, пролиферация фибробластов, эпителиально-мезенхимальный переход) и молекулярном (окислительный стресс, секреция профибротических факторов) уровне.

В таблице 1 приведены исследования за последние 5 лет, в которых изучали влияние индивидуальных соединений флавоноидного ряда на развитие экспериментального фиброза легкого у мышей и крыс. Практически во всех проанализированных работах было показано, что применение веществ флавоноидного ряда снижает выраженность ФЛ на морфологическом уровне; в двух исследованиях не было выявлено статистически значимого снижения гистопатологического индекса [34] и относительной массы легких [35] при применении кверцетина, однако препарат влиял на другие изучаемые показатели.

По сравнению с животными, не получавшими лечения, при применении флавоноидов в легких снижается синтез белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [34, 36–38], содержание маркера миофибробластов α -SMA и маркеров эпителиально-мезенхимального перехода [37, 39, 40]. Также в экспериментах было выявлено, что флавоноидные препараты способствуют уменьшению выработки в легком профибротических цитокинов: TGF- β [41–43] и цитокинов провоспалительного спектра [35, 39, 42, 44]. Обнаружено положительное действие исследуемых веществ на активность ферментов системы антиоксидантной защиты и снижение маркеров окислительного стресса [35, 36, 43, 44]. Несмотря на то, что антифибротическое действие флавоноидов изучалось на нескольких экспериментальных моделях, а спектр используемых методик и оцениваемые показатели различались, результаты приведенных работ показывают, что флавоноиды способны воздействовать на основные механизмы/аспекты фиброгенеза *in vivo*. Результаты опытов на животных подкрепляются данными, полученными в экспериментах с использованием флавоноидов *in vitro*. Так, было показано, что байкалин снижает пролиферацию крысиных легочных фибробластов, индуцированную блеомицином [45].

Флавоноиды оказывают протективное действие также на моделях хронической обструктивной бо-

Таблица 1. Вещества флавоноидного ряда с доказанной *in vivo* антифибротической активностью

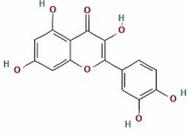
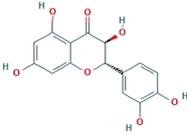
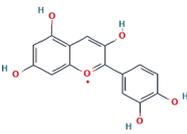
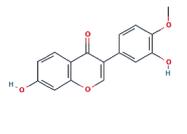
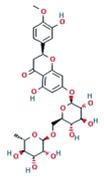
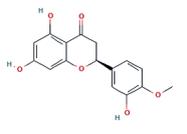
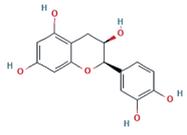
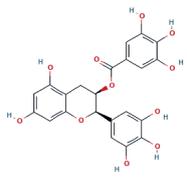
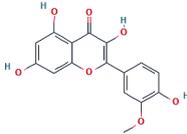
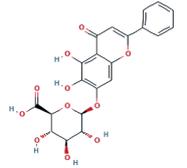
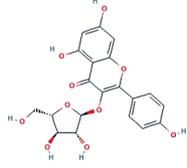
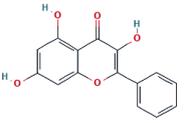
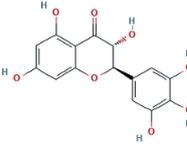
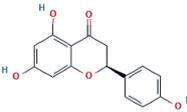
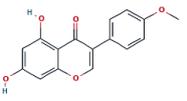
Формула вещества	Вещество	Модель	Источник
	Кверцетин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИТ	[34]
		Мыши, SiO ₂	[47]
		Крысы Wistar; блеомицин ИТ	[35]
	Дигидрокверцетин	Мыши C57BL/6; SiO ₂ ИТ	[48]
	Цианидин	Мыши C57BL/6; SiO ₂ ИТ	[49]
	Каликозин	Мыши C57BL/6, блеомицин ИТ	[36]
	Гесперидин	Крысы Sprague-Dawley; блеомицин ИП	[42]
	Гесперетин	Крысы Wistar; SiO ₂ ИТ	[44]
	Эпикатехин	Мыши NMRI; блеомицин ИТ	[43]
	Эпигаллокатехин галлат	Мыши C57BL/6; твердые частицы интраназально	[50]
		Крысы Wistar; SiO ₂ ИТ	[51]

Таблица 1 (окончание). Вещества флавоноидного ряда с доказанной *in vivo* антифибротической активностью

Формула вещества	Вещество	Модель	Источник
	Изорамнетин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИП	[37]
	Байкалин	Крысы Wistar; блеомицин ИТ	[45]
	Югланин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИТ	[40]
	Галангин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИТ	[52]
	Дигидромирицетин	Мыши C57BL/6; блеомицин ИТ	[39]
	Нарингенин	Мыши Balb/c; инфекция Mycoplasma	[53]
	Биоханин А	Крысы Wistar; блеомицин ИТ	[38]

Примечания: ИТ – интратрахеально, ИП – интраперитонеально

лезни легкого, индуцированной сигаретным дымом или его компонентами. Наблюдаемые эффекты флавоноидов согласуются с результатами, полученными на моделях ФЛ: эти вещества снижают воспаление, активируют механизмы антиоксидантной защиты, препятствуют клеточному старению и гибели клеток альвеолярного эпителия [46].

Тем не менее, подобные экспериментальные исследования ведутся уже более 10 лет, а клинические исследования остаются единичными.

Таким образом, наблюдается существенный разрыв между этапами доклинической разработки и клинических исследований для данного класса соединений.

Перспективы применения флавоноидов для лечения фиброза легкого

Вероятной причиной медленного внедрения флавоноидных препаратов в клиническую практику, кроме сложностей стандартизации и коммерческой составляющей, может быть ограниченная биодоступность флавоноидов.

В отличие от других молекул, входящих в состав лекарственных препаратов, флавоноиды в неизменном виде при пероральном применении не достигают органов-мишеней. При поступлении внутрь в виде агликонов флавоноиды подвергаются метаболической трансформации в кишечнике (в т. ч. при участии микроорганизмов) и печени; в плазме крови практически не обнаруживаются исходные формы [54]. Антиоксидантная активность конъюгированных продуктов, поступающих в системную циркуляцию после метилирования, сульфатирования и глюкуронизации, существенно снижена по сравнению с таковой у соответствующих агликонов [7]; метаболиты быстро выводятся из организма. Более вероятно, что флавоноиды, точнее, продукты их метаболизма, способны активировать систему антиоксидантной защиты через путь KEAP1-NRF2, который регулирует адаптивный ответ на клеточный стресс [8].

Очевидно, для повышения активности флавоноидов необходимо предусмотреть пути и формы введения, которые позволят избежать или минимизировать метаболическую трансформацию в кишечнике и печени. Для терапии ФЛ это могут быть варианты ингаляционного применения или прием флавоноидов в комплексах с носителями. Такие системы доставки включают фитосомы (комплексы растительных веществ с фосфолипидами),

липидные наночастицы, полимерные наночастицы, неорганические наночастицы [7].

В частности, после введения мышам кверцетина в составе катионных липидных носителей наблюдалось его более высокое содержание в легком, печени и почках по сравнению с контрольной группой, которая получала свободный кверцетин [55]. Было показано, что апигенин более эффективно тормозил развитие индуцированного блеомицином ФЛ у крыс, когда его вводили животным в составе полимерных наночастиц, по сравнению с веществом в свободной форме [56].

Применение лекарственных форм для ингаляции обладает рядом преимуществ, таких как доставка активных веществ непосредственно в легкое, относительно низкое содержание веществ в системном кровотоке, удобство применения [57]. У крыс с индуцированным ФЛ ингаляции пирфенидона или нинтеданиба давали такой же терапевтический эффект, как пероральное применение, при этом доза при местном применении и, соответственно, проявления побочных эффектов были значительно ниже (Rasooli и соавт., 2018; Surber и соавт., 2020, цит. по [57]).

In vivo была изучена биодоступность комплексов нарингенина с гидроксипропил- β -циклодекстрином. Было обнаружено, что растворимость флавоноида в составе комплекса повышается, а при интратрахеальном применении нарингенин накапливается преимущественно в легком [58]. Также было показано, что биодоступность нарингенина в составе твердых липидных частиц в 2,5 раза выше, чем в свободной форме, при интратрахеальном введении [59]. На модели острого поражения легких у крыс была продемонстрирована эффективность нагруженных нарингенином фитосом на основе компонента сурфактанта дипальмитоилфосфатидилхолина [60].

Таким образом, применение флавоноидов в составе наночастиц, липосом и других носителей, в т. ч. в виде ингаляционных лекарственных форм позволяет улучшить их биодоступность, а также обеспечить доставку в легкое исходных веществ, а не продуктов их метаболизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ФЛ остается актуальной проблемой, т. к. существующие препараты лишь замедляют прогрессирование этого смертельного заболевания, а их долговременное применение часто со-

пряжено с серьезными побочными эффектами. В качестве альтернативной или сопроводительной терапии в последние годы исследуются природные вещества, в частности, флавоноиды. Множество исследований на животных и *in vitro* доказывает, что флавоноиды обладают антифибротическими свойствами. При этом из-за особенностей метабо-

лизма этих веществ в организме млекопитающих при пероральном применении флавоноидов они попадают в легкое лишь в небольшом количестве в виде вторичных метаболитов. Решением этой проблемы может стать разработка систем доставки, таких как липосомы, а также лекарственных форм для местного применения.

Список источников

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):958–968. <https://doi.org/10.1056/nejmra2005230>
2. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Крупин В.А. Фиброз легких и стволовые клетки: новые подходы лечения. Москва: Издательство РАН, 2018, 200 с.
3. Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, Xia Q, Otahal P, de Graaff B, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2022 Jan;8(1):00591–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00591-2021>
4. Thong L, McElduff EJ, Henry MT. Trials and Treatments: An Update on Pharmacotherapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Life (Basel)*. 2023 Feb 10;13(2):486. <https://doi.org/10.3390/LIFE13020486>
5. Kato M, Sasaki S, Tateyama M, Arai Y, Motomura H, Sumiyoshi I, et al. Clinical Significance of Continuable Treatment with Nintedanib Over 12 Months for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Real-World Setting. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:223–230. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S284819>
6. Zhou F, Gu K, Zhou Y. Flavonoid intake is associated with lower all-cause and disease-specific mortality: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010 and 2017-2018. *Front Nutr*. 2023;10:1046998. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1046998>
7. Zverev YF, Rykunova AY. Modern Nanocarriers as a Factor in Increasing the Bioavailability and Pharmacological Activity of Flavonoids. *Appl Biochem Microbiol*. 2022;58(9):1002–1020. <https://doi.org/10.1134/S0003683822090149>
8. Голубев А. Г., Губарева Е. А., Федорос Е. И., Анисимов В. Н. Полифенолы природного происхождения против возрастных нарушений тканевого гомеостаза. *Успехи геронтологии*, 2023;36(4):555–568. <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.4.014>, EDN: UKTAJY
9. Chapman HA, Wei Y, Montas G, Leong D, Golden JA, Trinh BN, et al. Reversal of TGFβ1-Driven Profibrotic State in Patients with Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 12;382(11):1068–1070. <https://doi.org/10.1056/NEJMC1915189>
10. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019 Feb;40:554–563. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.052>
11. Авдеев С. Н., Чикина С. Ю., Тюрин И. Е., Белевский А. С., Терпигорев С. А., Ананьева Л. П. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021;31(4):505–510. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>, EDN: OKQQCQ
12. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci (Basel)*. 2018 Nov 29;6(4):110. <https://doi.org/10.3390/MEDSCI6040110>
13. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2021 Jul 7;22(1):197. <https://doi.org/10.1186/S12931-021-01791-Z>
14. Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv Ther*. 2021 Jul;38(7):4100–4114. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8>
15. Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q, Huynh-Anh T, Vo-Van T, Vu-Tran-Thien Q, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther*. 2023 Sep;9(3):295–307. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00226-y>
16. Parimon T, Yao C, Stripp BR, Noble PW, Chen P. Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 25;21(7):2269. <https://doi.org/10.3390/IJMS21072269>

17. Hung C. Origin of Myofibroblasts in Lung Fibrosis. *Curr Tissue Microenviron Rep*. 2020 Dec 1;1(4):155–162. <https://doi.org/10.1007/s43152-020-00022-9>
18. Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jan;16(1):11–31. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0324-5>
19. Miles T, Hoyne GF, Knight DA, Fear MW, Mutsaers SE, Prêle CM. The contribution of animal models to understanding the role of the immune system in human idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(7):e1153. <https://doi.org/10.1002/CTI2.1153>
20. Liu T, De Los Santos FG, Phan SH. The Bleomycin Model of Pulmonary Fibrosis. *Methods Mol Biol*. 2017;1627:27–42. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_2
21. Confalonieri P, Volpe MC, Jacob J, Maiocchi S, Salton F, Ruaro B, et al. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells*. 2022 Jun 30;11(13):2095. <https://doi.org/10.3390/CELLS11132095>
22. Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, Volckaert T, De Langhe SP, Thannickal VJ. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med*. 2019 Feb;65:56–69. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2018.08.004>
23. Parimon T, Yao C, Habel DM, Ge L, Bora SA, Brauer R, et al. Syndecan-1 promotes lung fibrosis by regulating epithelial reprogramming through extracellular vesicles. *JCI Insight*. 2019 Aug 8;5(17):e129359. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.129359>
24. Herrera J, Henke CA, Bitterman PB. Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis. *J Clin Invest*. 2018 Jan 2;128(1):45–53. <https://doi.org/10.1172/JCI93557>
25. Selman M, Pardo A. Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology. *Ageing Res Rev*. 2021 Sep;70:101393. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101393>
26. Mebratu YA, Soni S, Rosas L, Rojas M, Horowitz JC, Nho R. The aged extracellular matrix and the profibrotic role of senescence-associated secretory phenotype. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023 Sep 1;325(3):C565–C579. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00124.2023>
27. Shochet G, Bardenstein-Wald B, McElroy M, Kukuy A, Surber M, Edelstein E, et al. Hypoxia Inducible Factor 1A Supports a Pro-Fibrotic Phenotype Loop in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 24;22(7):3331. <https://doi.org/10.3390/ijms22073331>
28. Saito S, Alkhatib A, Kolls JK, Kondoh Y, Lasky JA. Pharmacotherapy and adjunctive treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *J Thorac Dis*. 2019 Sep;11(Suppl 14):S1740–S1754. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.62>
29. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2021 Nov;160(5):1751–1763. <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2021.06.049>
30. Pitre T, Mah J, Helmecki W, Khalid MF, Cui S, Zhang M, et al. Medical treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2022 Dec;77(12):1243–1250. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2021-217976>
31. Wei Y, Dong W, Jackson J, Ho TC, Le Saux CJ, Brumwell A, et al. Blocking LOXL2 and TGFβ1 signalling induces collagen I turnover in precision-cut lung slices derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2021 Jul;76(7):729–732. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2020-215745>
32. Moore BB, Lawson WE, Oury TD, Sisson TH, Raghavendran K, Hogaboam CM. Animal models of fibrotic lung disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013 Aug;49(2):167–117. <https://doi.org/10.1165/RCMB.2013-0094TR>
33. Gul A, Yang F, Xie C, Du W, Mohammadtursun N, Wang B, et al. Pulmonary fibrosis model of mice induced by different administration methods of bleomycin. *BMC Pulm Med*. 2023 Mar 21;23(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02349-z>
34. Boots AW, Veith C, Albrecht C, Bartholome R, Driittij MJ, Claessen SMH, et al. The dietary antioxidant quercetin reduces hallmarks of bleomycin-induced lung fibrogenesis in mice. *BMC Pulm Med*. 2020 Apr 29;20(1):112. <https://doi.org/10.1186/S12890-020-1142-X>
35. Mehrzadi S, Hosseini P, Mehrabani M, Siahpoosh A, Goudarzi M, Khalili H, et al. Attenuation of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Wistar Rats by Combination Treatment of Two Natural Phenolic Compounds: Quercetin and Gallic Acid. *Nutr Cancer*. 2021;73(10):2039–2049. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1820053>
36. Liu H, Bai X, Wei W, Li Z, Zhang Z, Tan W, et al. Calycosin Ameliorates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via Suppressing Oxidative Stress, Apoptosis, and Enhancing Autophagy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:9969729. <https://doi.org/10.1155/2022/9969729>
37. Zheng Q, Tong M, Ou B, Liu C, Hu C, Yang Y. Isorhamnetin protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress and epithelial-mesenchymal transition. *Int J Mol Med*. 2019 Jan;43(1):117–126. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2018.3965>

38. Andugulapati SB, Gourishetti K, Tirunavalli SK, Shaikh TB, Sistla R. Biochanin-A ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing the TGF- β mediated EMT, myofibroblasts differentiation and collagen deposition in in vitro and in vivo systems. *Phytomedicine*. 2020 Nov;78:153298. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2020.153298>
39. Xiao T, Wei Y, Cui M, Li X, Ruan H, Zhang L, et al. Effect of dihydromyricetin on SARS-CoV-2 viral replication and pulmonary inflammation and fibrosis. *Phytomedicine*. 2021 Oct;91:153704. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2021.153704>
40. Sun SC, Han R, Hou SS, Yi HQ, Chi SJ, Zhang AH. Juglanin alleviates bleomycin-induced lung injury by suppressing inflammation and fibrosis via targeting sting signaling. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110119. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2020.110119>
41. Ma C, Lyu M, Deng C, Liu X, Cui Y, Shen Y, et al. Cyanidin-3-galactoside ameliorates silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast differentiation via Nrf2/p38/Akt/NOX4. *Journal of Functional Foods*. 2022 May 1;92:105034. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105034>
42. Zhou Z, Kandhare AD, Kandhare AA, Bodhankar SL. Hesperidin ameliorates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis via inhibition of TGF-beta1/Smad3/AMPK and IkappaBalpha/NF-kappaB pathways. *EXCLI J*. 2019;18:723–745. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1094>
43. Shariati S, Kalantar H, Pashmforoosh M, Mansouri E, Khodayar MJ. Epicatechin protective effects on bleomycin-induced pulmonary oxidative stress and fibrosis in mice. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jun;114:108776. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2019.108776>
44. Li S, Shao L, Fang J, Zhang J, Chen Y, Yeo AJ, et al. Hesperetin attenuates silica-induced lung injury by reducing oxidative damage and inflammatory response. *Exp Ther Med*. 2021 Apr;21(4):297. <https://doi.org/10.3892/ETM.2021.9728>
45. Zhao H, Li C, Li L, Liu J, Gao Y, Mu K, et al. Baicalin alleviates bleomycin induced pulmonary fibrosis and fibroblast proliferation in rats via the PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2020 Jun;21(6):2321–2334. <https://doi.org/10.3892/MMR.2020.11046>
46. Yang Y, Jin X, Jiao X, Li J, Liang L, Ma Y, et al. Advances in Pharmacological Actions and Mechanisms of Flavonoids from Traditional Chinese Medicine in Treating Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:8871105. <https://doi.org/10.1155/2020/8871105>
47. Geng F, Xu M, Zhao L, Zhang H, Li J, Jin F, et al. Quercetin Alleviates Pulmonary Fibrosis in Mice Exposed to Silica by Inhibiting Macrophage Senescence. *Front Pharmacol*. 2022;13:912029. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.912029>
48. Yuan L, Sun Y, Zhou N, Wu W, Zheng W, Wang Y. Dihydroquercetin Attenuates Silica-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Ferroptosis Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2022;13:845600. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.845600>
49. Cui Y, Zhao J, Chen J, Kong Y, Wang M, Ma Y, et al. Cyanidin-3-galactoside from *Aronia melanocarpa* ameliorates silica-induced pulmonary fibrosis by modulating the TGF- β /mTOR and NRF2/HO-1 pathways. *Food Sci Nutr*. 2022 Aug;10(8):2558–2567. <https://doi.org/10.1002/FSN3.2861>
50. Zhongyin Z, Wei W, Juan X, Guohua F. Epigallocatechin Gallate Relieved PM2.5-Induced Lung Fibrosis by Inhibiting Oxidative Damage and Epithelial-Mesenchymal Transition through AKT/mTOR Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:7291774. <https://doi.org/10.1155/2022/7291774>
51. Adamcakova J, Balentova S, Barosova R, Hanusrichterova J, Mikolka P, Prso K, et al. Effects of Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-Gallate on Markers of Inflammation and Fibrosis in a Rat Model of Pulmonary Silicosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 17;24(3):1857. <https://doi.org/10.3390/ijms24031857>
52. Wang L, Liu H, He Q, Gan C, Li Y, Zhang Q, et al. Galangin ameliorated pulmonary fibrosis in vivo and in vitro by regulating epithelial-mesenchymal transition. *Bioorg Med Chem*. 2020 Oct 1;28(19):115663. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2020.115663>
53. Lin Y, Tan D, Kan Q, Xiao Z, Jiang Z. The Protective Effect of Naringenin on Airway Remodeling after Mycoplasma Pneumoniae Infection by Inhibiting Autophagy-Mediated Lung Inflammation and Fibrosis. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:8753894. <https://doi.org/10.1155/2018/8753894>
54. Thilakarathna SH, Rupasinghe HPV. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients*. 2013 Aug 28;5(9):3367–3387. <https://doi.org/10.3390/NU5093367>
55. Liu L, Tang Y, Gao C, Li Y, Chen S, Xiong T, et al. Characterization and biodistribution in vivo of quercetin-loaded cationic nanostructured lipid carriers. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 Mar 1;115:125–131. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.11.029>
56. Zhang J, Chao L, Liu X, Shi Y, Zhang C, Kong L, et al. The potential application of strategic released apigenin from polymeric carrier in pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res*. 2017;43(9–10):359–369. <https://doi.org/10.1080/01902148.2017.1380086>
57. Xie X-F, Lu Y, Chen X-S, Muhetaer G, Tao H, Li H, Liu H-J. Inhalation therapy for pulmonary fibrosis: chemical medicines and herbal medicines. *TMR Modern Herb Med*. 2023;6(3):14. <https://doi.org/10.53388/MHM2023014>

58. Guan M, Shi R, Zheng Y, Zeng X, Fan W, Wang Y, et al. Characterization, in Vitro and in Vivo Evaluation of Naringenin-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Inclusion for Pulmonary Delivery. *Molecules*. 2020 Jan 28;25(3):554. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25030554>
59. Ji P, Yu T, Liu Y, Jiang J, Xu J, Zhao Y, et al. Naringenin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, controlled delivery, cellular uptake, and pulmonary pharmacokinetics. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:911–925. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97738>
60. Yu Z, Liu X, Chen H, Zhu L. Naringenin-Loaded Dipalmitoylphosphatidylcholine Phytosome Dry Powders for Inhaled Treatment of Acute Lung Injury. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2020 Aug;33(4):194–204. <https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1569>

Информация об авторах:

Губарева Екатерина Александровна ✉ – к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-6086>, SPIN: 5556-8242, AuthorID: 895429, ResearcherID: AAD-2072-2020, Scopus Author ID: 56909987000

Семенов Александр Леонидович – к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>, SPIN: 4301-8679, AuthorID: 900704, ResearcherID: S-1484-2016, Scopus Author ID: 16307589600

Вклад авторов:

Губарева Е. А. – концепция статьи, написание исходного текста, сбор материала, оформление статьи;
Семенов А. Л. – доработка текста, научное и техническое редактирование.