

Нозоспецифические особенности редокс-процессов при острых респираторных вирусных инфекциях и хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:642-7. doi: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109284

Резюме. В обзоре литературы изложены современные данные о специфических особенностях оксидативного стресса и функциональной активности антиоксидантной системы при острых респираторных вирусных инфекциях и хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания. Показана взаимосвязанность оксидативного стресса и воспаления. Представлен путь развития фиброза легочной ткани, ассоциированный с активированными кислородсодержащими метаболитами.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания; антиоксидантная система

Введение

Чрезмерная генерация активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и активированных азотсодержащих метаболитов (ААМ) установлена при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Хронические воспалительные заболевания органов дыхания также сопровождаются усиленным образованием АКМ, ААМ и сниженной функциональной активностью антиоксидантной системы [36].

Острые респираторные вирусные инфекции

Индукцибельная генерация АКМ и ААК — характерный атрибут течения ОРВИ, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусами и другими вирусами [7, 49]. Вирусы и вирусные РАРП активируют генерацию АКМ и ААК, обуславливая усиление процесса сборки мультипротеинового комплекса НАДФН-оксидазы и экспрессию гена индуцибельной нитрооксидсинтазы (nitric oxide synthase 2 —

NOS2) в эпителиальных и провоспалительных клетках респираторного тракта [11]. Внутриклеточные двуцепочечные РНК, образующиеся при репликации вируса, активируют PKR, которая усиливает экспрессию гена NOS2 [43]. Также IFN- γ , секретуемый в слизистой оболочке респираторного тракта в раннем периоде заболевания (от 24 до 36 часов после начала вирусного инфекционного процесса), активирует фактор транскрипции STAT-1, обуславливая экспрессию NOS2. Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что увеличение экспрессии гена NOS2 является одним из основных механизмов противовирусного эффекта процесса активации STAT-1-ассоциированных сигнальных путей эпителиоцитов респираторного тракта человека [49].

Генерируемые АКМ и ААМ оказывают выраженное противовирусное действие [43]. Усиление генерации АКМ и ААК сопровождается постепенным снижением соотношения восстановленного и окисленного глутатиона (GSH/GSSG) и повы-

шением содержания продуктов перекисного окисления липидов, таких как 8-изопростаны, малоновый диальдегид и 4-HNE. Данные изменения свидетельствуют о том, что ОРВИ сопровождаются развитием оксидативного стресса [7, 24]. Также показано, что предшествующий оксидативный стресс, в частности, вызванный выхлопными газами дизельных двигателей, способствует увеличению восприимчивости эпителиоцитов слизистой оболочки респираторного тракта к инфицированию вирусами гриппа и сопровождается усилением репликации вируса гриппа. Однако выраженность репликации вирусов на фоне оксидативного стресса прямо коррелирует с уровнем продукции IFN- β , IFN- β -ассоциированной экспрессии протеина MxA и обратно пропорционально связана со степенью продукции IFN- γ макрофагами. Попа Jaspers и соавт. [20] предполагают, что АКМ, не подавляя активность продукции IFN- β , редуцируют способность IFN- β -ассоциированного ответа вызывать ингибирование репликации вируса гриппа. Поскольку введение GSH способствует снижению активности вирусной репликации, считают, что нарушение функционирования глутатионовой системы может быть одной из причин тяжелого течения ОРВИ. Высокий уровень GSH ингибирует репликацию как вируса гриппа, так и вируса простого герпеса [45]. Известно, что риновирусная инфекция сопровождается усилением экспрессии ICAM-1, которая является рецептором для 90 % различных серологических типов риновирусов. Показано, что риновирусная инфекция приводит к снижению уровня внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона, в то время как повышение уровня восстановленного глутатиона сопровождается ингибированием экспрессии ICAM-1 и снижением активности риновирусной инфекции [33].

Усиление активности механизмов антиоксидантной защиты происходит в раннем периоде ОРВИ — уже через 6 часов после заражения вирусом наблюдается увеличение экспрессии Mn-супероксиддисмутазы (Mn superoxide dismutase — MnSOD), каталазы (catalase — CAT), глутатионпероксидазы (glutathione peroxidase — GPX) и глутатион-S-трансферазы (glutathione S-transferase — GST) [17, 18]. Глобальное исследование экспрессии генов в эпителиоцитах дыхательных путей человека показало, что за активацией механизмов антиоксидантной защиты раннего периода ОРВИ следует быстрое снижение активности большинства ферментов антиоксидантной системы: каталазы, GPX, GST и пероксиредоксина (peroxiredoxin — PRDX) [7]. Установлено, что респираторно-тропные вирусы способны ингибировать активность фактора транскрипции NRF2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2), тем самым снижая экспрессию антиоксидантных ферментов [12, 19]. Прогрессивное снижение уровня содержания каталазы и GST наблюдается и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Исключение составляют

Cu/ZnSOD и MnSOD. Уровень активности Cu/ZnSOD практически не меняется в различные периоды болезни, а экспрессия MnSOD характеризуется постепенным увеличением на всем протяжении заболевания [1, 42]. По всей вероятности, вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальные вирусы индуцируют транскрипционную активность гена MnSOD [19]. Увеличение каталитической активности MnSOD в сочетании с прогрессирующим снижением экспрессии каталазы, GPX, GST и PRDX создает определенную ситуацию, которая характеризуется достаточным уровнем димутации супероксид анион-радикала с образованием перекиси водорода (H_2O_2) при недостаточности активности ее инактивации. Вероятно, при ОРВИ накопление именно внутриклеточной H_2O_2 предопределяет окислительно-восстановительный статус и вероятность повреждения структурных элементов клетки (рис. 1).

Установлено, что повышение внутриклеточной активности SOD в ответ на инфицирование респираторно-синцитиальным вирусом влияет на модуляцию АКМ-ассоциированных сигнальных путей и последующую вирусно-индуцированную экспрессию генов, в то время как повышение уровня каталазы и/или активности пероксидазы ингибирует экспрессию провоспалительных генов. Таким образом, медикаментозное усиление активности каталазы и пероксидаз может быть эффективным методом предупреждения развития оксидативного стресса при ОРВИ [18]. Применение доноров NO или индукторов iNOS ингибирует репликацию вирусов и является перспективным направлением для разработки новых противовирусных методов лечения [49].

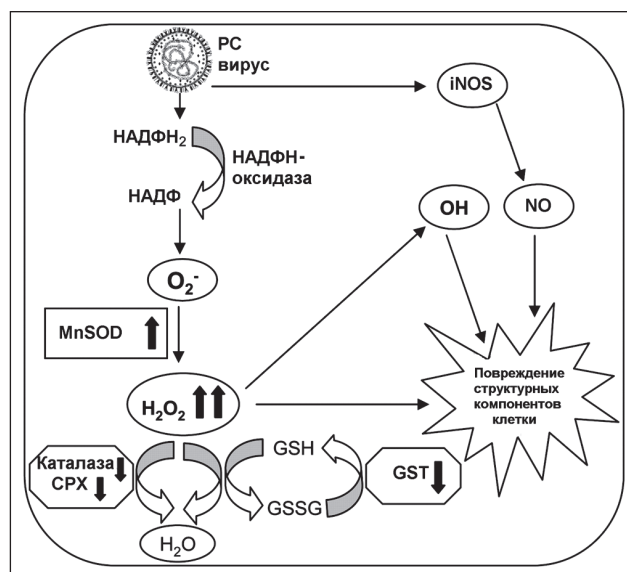


Рисунок 1. Особенности оксидативного и нитрозативного стресса при острых респираторно-вирусных инфекциях (на примере респираторно-синцитиальной инфекции) [18, модификация]

Хронические воспалительные заболевания органов дыхания

В многочисленных экспериментальных и клинических научных работах показано, что снижение уровня содержания GSH в бронхоальвеолярной жидкости сопровождается острым респираторным дистресс-синдром, коррелирует с тяжестью течения муковисцидоза. Считают, что низкий уровень GSH у пациентов с воспалительными заболеваниями органов дыхания способствует пролонгации процесса воспаления и развитию фиброобразования. Однако в бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с легкой тяжестью бронхиальной астмы наблюдалось увеличение общего содержания глутатиона [9, 25].

Показано, что уровень внутриклеточного содержания GSH предопределяет пролиферацию Т-лимфоцитов, дифференциацию наивных CD4⁺-Т-клеток. Снижение уровня содержания GSH в антигенпрезентирующих клетках подавляет продукцию Th₁-ассоциированных цитокинов (IFN- γ , IL-12) и способствует развитию Th₂-ассоциированного гуморального иммунного ответа, который сопровождается синтезом IgG₁, в то время как антигенпрезентирующие клетки с высоким внутриклеточным уровнем содержания GSH секретируют цитокины, способствующие дифференциации Th₁-клеток и продукции IgG_{2a} и IgG_{2b}. Влияние IFN- γ обуславливает увеличение уровня внутриклеточного содержания GSH, а действие IL-4 приводит к снижению внутриклеточной концентрации GSH. Введение глутатиона мышам приводит к увеличению продукции IFN- γ , IL-27 и ингибированию синтеза IL-13 Т-клетками. Таким образом, GSH предопределяет развитие Th₁-ассоциированного иммунного ответа, а его дефицит — Th₂-ассоциированного иммунного ответа. Лекарственные средства, снижающие уровень содержания глутатиона (этанол, циклофосамид, ацетаминофен), ассоциированы с развитием Th₂-зависимых заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы [4, 6, 14, 21]. Нее Yeon Won и соавт. [48] продемонстрировали, что GPX1-дефицитные Т-лимфоциты отличаются более высоким уровнем внутриклеточного содержания глутатиона, продукции АКМ, секреции IL-2 и выраженной склонностью к дифференциации в Th₁- и Th₁₇-клетки. Мыши с нокаутом гена GPx1 были защищены от аллергической реакции на овальбумин, которая наблюдалась у диких мышей в виде эозинофильной инфильтрации, гиперплазии бокаловидных клеток и гиперчувствительности бронхиального дерева.

У пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдается снижение активности SOD, каталазы и GST как в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, так и в эпителиоцитах дыхательных путей [15, 29, 41]. АКМ и ААМ принимают участие в хронизации процесса, поддерживая активность и формируя нозоспецифичность процесса воспаления, а также способствуя развитию фиброза легочной ткани.

Окислительный стресс и воспаление

Окислительный стресс и воспаление являются сопряженными процессами, особенно в респираторном тракте, ткань которого является высоко-АКМ-зависимой. В частности, возбуждение NF- κ B, который является одним из ключевых провоспалительных факторов транскрипции, может быть индуцировано NOX-АКМ-зависимым и NOX-АКМ-независимым способом. Однако в легочной ткани NOX-АКМ-зависимые пути активации NF- κ B играют основную роль в индукции синтеза провоспалительных цитокинов (рис. 2) [31, 50].

АКМ, оказывая влияние на рецепторы, компоненты внутриклеточных сигнальных путей и факторы транскрипции, индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов. В зависимости от заболевания одни и те же цитокины могут выполнять как пато-, так и протекторную роль. Для бронхиальной астмы и ХОБЛ характерны нозоспецифические особенности развития воспалительного процесса бронхиального дерева. При бронхиальной астме наблюдается преимущественно Th₂-ответ, а при ХОБЛ — Th₁-ответ.

Хронический воспалительный процесс респираторного тракта сопровождается увеличением не только генерации ААМ, но и продукции асимметричного NG,NG-диметил-L-аргинина (ADMA), который является естественным ингибитором NOS. Эпителиоциты слизистой оболочки респираторного тракта являются основными продуцентами ADMA. Показано, что при воспалении респираторного тракта повышается активность протеин-аргинина метилтрансферазы I типа PRMT2, которая, метилируя аргининовые остатки, определяет образование ADMA, и снижается активность NG,NG-диметиларгинина диметиламиногидролазы (DDAH2), которая метаболизирует ADMA

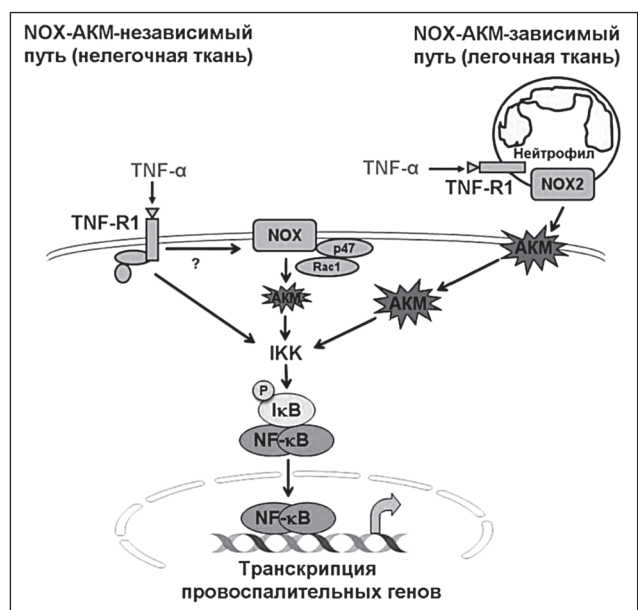


Рисунок 2. NOX-АКМ-независимый и NOX-АКМ-зависимый пути активации NF- κ B [50]

в цитруллин и диметиламин. Асимметричный NG,NG-диметил-L-аргинин конкурентно ингибирует NOS, вытесняя L-аргинин. Повышение уровня концентрации ADMA ведет к снижению генерации NO и увеличению продукции $O_2^{\cdot-}$ и пероксинитрита. Однако ADMA существенно ингибирует генерацию NO только nNOS и eNOS и очень слабо подавляет функциональную активность iNOS, также ADMA индуцирует высвобождение эндотелиоцитами ангиотензина II, который, в свою очередь, активирует генерацию $O_2^{\cdot-}$ НАДФН-оксидазой. В связи с этим высокая концентрация ADMA может усилить и пролонгировать проявления нитрозативного стресса. В состоянии практического здоровья концентрация ADMA в сыворотке крови людей колеблется на уровне 0,35–0,70 мкмоль/л [23, 35, 44]. При бронхиальной астме и ХОБЛ наблюдается высокий уровень продукции ADMA [3, 32]. Избыток ADMA индуцирует синтез коллагена в респираторном тракте, обуславливая ремоделирование бронхиальных стенок, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и несет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 30].

AMK-ассоциированный путь развития фиброза легочной ткани

На протяжении многих лет накапливались доказательства того, что оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе легочного фиброза. Установлено, что АКМ могут активировать некоторые гены, которые связаны с ростом, гибелью клеток и пролиферацией фибробластов. Установлено, что GSH ингибирует, а GSSG не влияет на пролиферацию фибробластов легочной ткани. Поэтому состояния, которые сопровождаются снижением уровня GSH, сопровождаются гиперпролиферацией фибробластов. Сниженный уровень GSH приводит к увеличению продукции TGF- β_1 и коллагена [27, 40]. TGF- β_1 — это цитокин, который обладает выраженными противовоспалительным и профибротическим свойствами. В ткани легкого основными продуцентами TGF- β_1 являются эпителиоциты,

фибробласты, альвеолярные и тканевые макрофаги. Индукторами синтеза TGF- β_1 считают: диоксид кремния, блеомицин, гипероксии и паракват. Профибротическое действие TGF- β_1 преимущественно реализуется через внутриклеточный сигнальный путь, ассоциированный с транскрипционным фактором Smad3 (рис. 3). TGF- β_1 является основным фактором, который несет ответственность за дифференцировку фибробластов. Данный цитокин реализует свое действие через внутриклеточные Smad-ассоциированные сигнальные пути с участием митогенактивируемой протеинкиназы и протеинкиназы В. Активация TGF- β_1 /Smad3-пути в фибробластах обуславливает их трансдифференцировку в миофибробласты и индукцию экспрессии: фибронектина, коллагенов, фактора роста соединительной ткани, тромбоцитарного фактора роста, ингибитора активатора плазминогена 1 и др. Миофибробласты являются специализированными клетками, определяющими развитие фиброза ткани. Возбуждение TGF- β_1 /Smad3-пути в эпителиальных клетках приводит к индукции синтеза коллагена и активации эпителиально-мезенхимального перехода — явления, которое в настоящее время считается ключевым в развитии фиброза легких. Учитывая, что активация PPAR- γ ингибирует проявления эффектов TGF- β_1 /Smad3-сигнального пути, считают, что агонисты PPAR- γ могут быть использованы при лечении процессов, сопровождающихся развитием фиброза легкого [8, 22, 26, 37, 39].

Одним из ранних эффектов действия TGF- β_1 является усиление генерации H_2O_2 фибробластами легочной ткани. Meghna Waghra и соавт. [46] впервые установили наличие генерации H_2O_2 мощностей фибробластами, которые были получены от взрослых пациентов с фиброзирующим альвеолитом. Авторами было показано, что уровень генерации H_2O_2 настолько высок, что может вызвать гибель эпителиальных клеток слизистой оболочки мелких бронхов. H_2O_2 -генерирующие фибробласты характеризуются специфическим, устойчивым к агрессивному действию АКМ фенотипом. В последнее время установлено, что TGF- β_1 селективно индуцирует экспрессию изоформы НАДФН-оксидазы NOX4 в мезенхимальных клетках, в том числе гладкомышечных клетках легочной артерии, фибробластах сердечной, почечной, легочной тканей. TGF- β_1 -индуцированная экс-

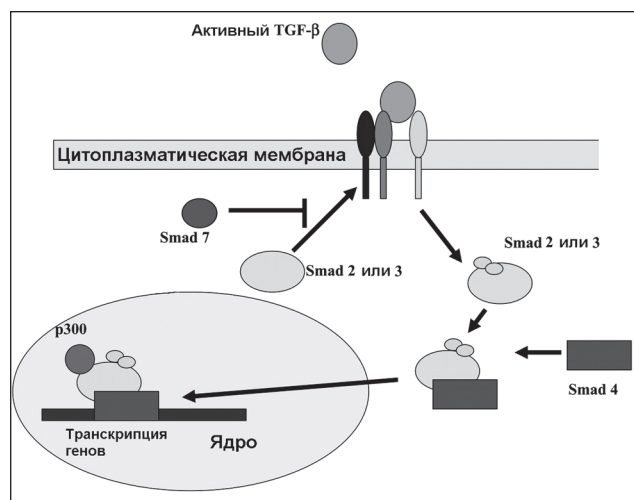


Рисунок 3. TGF- β_1 /Smad-сигнальный путь [47]

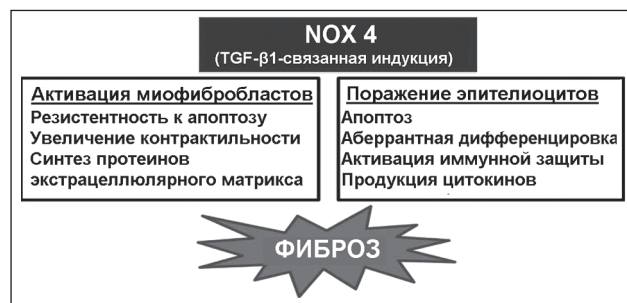


Рисунок 4. Значение NOX4 в развитии фиброза легочной ткани [38, модификация]

прессия NOX4 тесно связана с дифференцировкой фибробластов. Повышенная генерация супероксид-аниона радикала NOX4 сопровождается индукцией синтеза α -актина гладкомышечных клеток и протеинов экстрацеллюлярного матрикса (фактор роста соединительной ткани, фибронектин, коллаген) и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты (рис. 4) [5, 10, 13, 16].

Charalambos Michaeloudes и соавт. [28] показали, что под влиянием TGF- β_1 активизируется Smad-сигнальный путь, который ведет к индукции экспрессии NOX4 и IL-6 и ингибиции экспрессии каталазы и MnSOD. В результате действия АКМ возбуждается и PI3K, которая также способствует экспрессии NOX4 и IL-6. Усиление активности NOX4 может индуцировать экспрессию MnSOD, но не каталазы или IL-6.

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

References

- Afolayan AJ, Eis A, Teng RJ, et al. Decreases in manganese superoxide dismutase expression and activity contribute to oxidative stress in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Nov 15;303(10):L870-9. doi: 10.1152/ajplung.00098.2012.
- Ahmad T, Mabalirajan U, Ghosh B, Agrawal A. Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Jan;42(1):3-8. doi: 10.1165/rcmb.2009-0137RC.
- Ahmad T, Mabalirajan U, Sharma A, et al. Simvastatin improves epithelial dysfunction and airway hyperresponsiveness: from asymmetric dimethyl-arginine to asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Apr;44(4):531-9. doi: 10.1165/rcmb.2010-0041OC.
- Allmers H, Skudlik C, John SM. Acetaminophen use: a risk for asthma? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009 Mar;9(2):164-7. PMID:19210907.
- Amara N, Goven D, Prost F, Muloway R, Crestani B, Boczkowski J. NOX4/NADPH oxidase expression is increased in pulmonary fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and mediates TGF β 1-induced fibroblast differentiation into myofibroblasts. *Thorax.* 2010 Aug;65(8):733-8. doi: 10.1136/thx.2009.113456.
- Ballatori N, Krance SM, Marchan R, Hammond CL. Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology. *Mol Aspects Med.* 2009 Feb-Apr;30(1-2):13-28. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.004.
- Bao X, Sinha M, Liu T, et al. Identification of human metapneumovirus-induced gene networks in airway epithelial cells by microarray analysis. *Virology.* 2008 Apr 25;374(1):114-27. doi: 10.1016/j.virol.2007.12.024.
- Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors.* 2011 Oct;29(5):196-202. doi: 10.3109/08977194.2011.595714.
- Biswas S.K., Rahman I. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. *Mol Aspects Med.* 2009 Feb-Apr;30(1-2):60-76. doi: 10.1016/j.mam.2008.07.001.
- Carneseccchi SI, Deffert C, Donati Y, et al. A key role for NOX4 in epithelial cell death during development of lung fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Aug 1;15(3):607-19. doi: 10.1089/ars.2010.3829.
- Castro SM, Guerrero-Plata A, Suarez-Real G, et al. Antioxidant treatment ameliorates respiratory syncytial virus-induced disease and lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 15;174(12):1361-9. doi:10.1164/rccm.200603-319OC.
- Cho HY, Kleeberger SR. Association of Nrf2 with airway pathogenesis: lessons learned from genetic mouse models. *Arch Toxicol.* 2015 Nov;89(11):1931-57. doi: 10.1007/s00204-015-1557-y.
- Crestani B, Besnard V, Boczkowski J. Signalling pathways from NADPH oxidase-4 to idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011 Aug;43(8):1086-9. doi: 10.1016/j.biocel.2011.04.003.
- Fraternal A, Paoletti MF, Dominici S, et al. The increase in intra-macrophage thiols induced by new pro-GSH molecules directs the Th1 skewing in ovalbumin immunized mice. *Vaccine.* 2010 Nov 10;28(48):7676-82. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.09.033.
- Ghosh S, Janocha AJ, Aronica MA, et al. Nitrotyrosine proteome survey in asthma identifies oxidative mechanism of catalase inactivation. *J Immunol.* 2006 May 1;176(9):5587-97. PMID: 16622028.
- Hecker L, Cheng J, Thannickal VJ. Targeting NOX enzymes in pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Jul;69(14):2365-71. doi: 10.1007/s00018-012-1012-7.
- Hosakote YM, Komaravelli N, Mautemps N, Liu T, Garofalo RP, Casola A. Antioxidant mimetics modulate oxidative stress and cellular signaling in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Dec 1;303(11):L991-1000. doi: 10.1152/ajplung.00192.2012.
- Hosakote YM, Liu T, Castro SM, Garofalo RP, Casola A. Respiratory syncytial virus induces oxidative stress by modulating antioxidant. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009 Sep;41(3):348-57. doi: 10.1165/rcmb.2008-0330OC.
- Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jun 1;183(11):1550-60. doi: 10.1164/rccm.201010-1755OC.
- Jaspers I, Sheridan PA, Zhang W, et al. Exacerbation of allergic inflammation in mice exposed to diesel exhaust particles prior to viral infection. *Part Fibre Toxicol.* 2009 Aug 14;6:22. doi: 10.1186/1743-8977-6-22.
- Kamide Y, Utsugi M, Dobashi K. Intracellular glutathione redox status in human dendritic cells regulates IL-27 production and T-cell polarization. *Allergy.* 2011 Sep;66(9):1183-92. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02611.x.
- Kis K, Liu X, Hagood JS. Myofibroblast differentiation and survival in fibrotic disease. *Expert Rev Mol Med.* 2011 Aug 23;13:e27. doi: 10.1017/S1462399411001967.
- Klein E, Weigel J, Buford MC, Holian A, Wells SM. Asymmetric dimethylarginine potentiates lung inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010 Dec;299(6):L816-25. doi: 10.1152/ajplung.00188.2010.
- Komaravelli N, Tian B, Ivanciu T, et al. Respiratory syncytial virus infection down-regulates antioxidant enzyme expression by triggering deacetylation-proteasomal degradation of Nrf2. *Free Radic Biol Med.* 2015 Nov;88(Pt B):391-403. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.043.
- Kurundkar A, Thannickal VJ. Redox mechanisms in age-related lung fibrosis. *Redox Biol.* 2016 Oct;9:67-76. doi: 10.1016/j.redox.2016.06.005.
- Lakshmi SP, Reddy AT, Reddy RC. Transforming growth factor β suppresses peroxisome proliferator-activated receptor γ expression via both SMAD binding and novel TGF- β inhibitory elements. *Biochem J.* 2017 Apr 24;474(9):1531-46. doi: 10.1042/BCJ20160943.
- Liu RM, Vayalil PK, Ballinger C, et al. Transforming growth factor β suppresses glutamate-cysteine ligase gene expression and induces oxidative stress in a lung fibrosis model. *Free Radic Biol Med.* 2012 Aug 1;53(3):554-63. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.016.
- Michaeloudes C, Sukkar MB, Khorasani NM, Bhavsar PK, Chung KF. TGF- β regulates Nox4, MnSOD and catalase expression, and IL-6 release in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011 Feb;300(2):L295-304. doi: 10.1152/ajplung.00134.2010.
- Missio NL, Thompson PJ. Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet. *Redox Rep.* 2005;10(5):247-55. doi:10.1179/135100005X70233.
- Mohan S, Fung HL. Mechanism of cellular oxidation stress induced by asymmetric dimethylarginine. *Int J Mol Sci.* 2012;13(6):7521-31. doi: 10.3390/ijms13067521.

31. Mroz RM, Noparlik J, Chyczewska E, Braszko JJ, Holownia A. Molecular basis of chronic inflammation in lung diseases: new therapeutic approach. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 2):453-60. PMID:18204158.
32. Nural S, Günay E, Halici B, Celik S, Ünlü M. Inflammatory processes and effects of continuous positive airway pressure (CPAP) in overlap syndrome. *Inflammation*. 2013 Feb;36(1):66-74. doi: 10.1007/s10753-012-9520-z.
33. Papi A, Papadopoulos NG, Stanciu LA, et al. Reducing agents inhibit rhinovirus-induced up-regulation of the rhinovirus receptor intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells. *FASEB J*. 2002 Dec;16(14):1934-6. doi:10.1096/fj.02-0118fje.
34. Perrone LA, Belser JA, Wadford DA, Katz JM, Tumpey TM. Inducible nitric oxide contributes to viral pathogenesis following highly pathogenic influenza virus infection in mice. *J Infect Dis*. 2013 May 15;207(10):1576-84. doi: 10.1093/infdis/jit062.
35. Pope AJ, Karuppiah K, Cardounel AJ. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. *Pharmacol Res*. 2009 Dec;60(6):461-5. doi: 10.1016/j.phrs.2009.07.016.
36. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006 Mar 8;533(1-3):222-39. doi:10.1016/j.ejphar.2005.12.087.
37. Teoh CM, Tan SS, Tran T. Integrins as Therapeutic Targets for Respiratory Diseases. *Curr Mol Med*. 2015;15(8):714-34. PMID:26391549.
38. Thannickal VJ. Mechanisms of pulmonary fibrosis: role of activated myofibroblasts and NADPH oxidase. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012 Jun 6;5(Suppl 1):S23. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S23.
39. Thomas BJ, Kan-O K, Loveland KL, Elias JA, Bardin PG. In the Shadow of Fibrosis: Innate Immune Suppression Mediated by Transforming Growth Factor- β . *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016 Dec;55(6):759-766. PMID: 27603223.
40. Todd NW, Luzina IG, Atamas SP. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012 Jul 23;5(1):11. doi: 10.1186/1755-1536-5-11.
41. Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(5):596-605. Epub 2006 Jul 11. doi:10.1016/j.pupt.2006.06.006.
42. Umasuthan N, Bathige SD, Thulasitha WS, Qiang W, Lim BS, Lee J. Characterization of rock bream (*Oplegnathus fasciatus*) cytosolic Cu/Zn superoxide dismutase in terms of molecular structure, genomic arrangement, stress-induced mRNA expression and anti-oxidant function. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;176:18-33. doi: 10.1016/j.cbpb.2014.07.004.
43. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jan;24(1):210-29. doi: 10.1128/CMR.00014-10.
44. Veresh Z, Racz A, Lotz G, Koller A. ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension*. 2008 Nov;52(5):960-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116731.
45. Vogel JU, Cinatl J, Dauletbaev N, et al. Effects of S-acetylglutathione in cell and animal model of herpes simplex virus type 1 infection. *Med Microbiol Immunol*. 2005 Jan;194(1-2):55-9. doi:10.1007/s00430-003-0212-z.
46. Waghay M, Cui Z, Horowitz JC, et al. Hydrogen peroxide is a diffusible paracrine signal for the induction of epithelial cell death by activated myofibroblasts. *FASEB J*. 2005 May;19(7):854-6. Epub 2005 Feb 16. doi:10.1096/fj.04-2882fje.
47. Weiss CH, Budinger GR, Mutlu GM, Jain M. Poteasomal regulation of pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010 Feb;7(1):77-83. doi: 10.1513/pats.200906-055JS.
48. Won HY, Sohn JH, Min HJ, et al. Glutathione peroxidase 1 deficiency attenuates allergen-induced airway inflammation by suppressing Th2 and Th17 cell development. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Sep 1;13(5):575-87. doi: 10.1089/ars.2009.2989.
49. Xu W, Zheng S, Dweik RA, Erzurum SC. Role of epithelial nitric oxide in airway viral infection. *Free Radic Biol Med*. 2006 Jul 1;41(1):19-28. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.037.
50. Zhang WJ, Wei H, Tien YT, Frei B. Genetic ablation of phagocytic NADPH oxidase in mice limits TNF α -induced inflammation in the lungs but not other tissues. *Free Radic Biol Med*. 2011 Jun 1;50(11):1517-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.027.

Получено 21.08.2016 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Борисова Т.П.¹¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Нозоспецифічні особливості редокс-процесів при гострих респіраторних вірусних інфекціях і хронічних запальних захворюваннях органів дихання

Резюме. В огляді літератури викладені сучасні дані щодо специфічних особливостей оксидативного стресу та функціональної активності антиоксидантної системи при гострих респіраторних вірусних інфекціях і хронічних запальних захворюваннях органів дихання. Показана

взаємопов'язаність оксидативного стресу та запалення. Поданий шлях розвитку фіброзу легеневої тканини, асоційований з активованими кисневмісними метаболітами.

Ключові слова: захворювання органів дихання; антиоксидантна система

A.E. Abaturov¹, A.P. Volosovets², T.P. Borysova¹¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nosospecific features of redox processes in acute respiratory viral infections and chronic inflammatory diseases of the respiratory system

Abstract. The review of the literature presents current data on the specific features of oxidative stress and the functional activity of the antioxidant system in acute respiratory viral infections and chronic inflammatory diseases of the respiratory system.

The conjugation of oxidative stress and inflammation is described. The path of development of pulmonary fibrosis associated with activated oxygen-containing metabolites is presented.

Keywords: diseases of the respiratory system; antioxidant system