

Абатуров А.Е.¹, Волосовец А.П.², Борисова Т.П.¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Механизмы инактивации активированных кислородсодержащих метаболитов антиоксидантной системой респираторного тракта

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:408-15. DOI: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104235

Резюме. В обзоре литературы изложены современные данные о вкладе различных механизмов антиоксидантной системы респираторного тракта в процесс инактивации активированных кислородсодержащих метаболитов и дана характеристика окислительно-восстановительных реакций. Подробно рассмотрены развитие оксидантного стресса в ткани респираторного тракта, распределение потоков генерации радикальных и нерадикальных активированных кислородсодержащих метаболитов, скорость инактивации перекиси водорода различными механизмами антиоксидантной системы. Представлено значение стандартного редокс-потенциала биологически значимых окислительно-восстановительных пар. Описаны молекулярные пути оксидантного стресса.

Ключевые слова: антиоксидантная система; респираторный тракт; механизмы инактивации активированных кислородсодержащих метаболитов

Введение

Окислительно-восстановительное равновесие тканей респираторного тракта поддерживается функционированием антиоксидантной системы, уровень активности которой соответствует генерации оксидантов. Развитие острых и хронических заболеваний органов дыхания сопровождается изменением продукции активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и активированных азотсодержащих метаболитов (ААМ) и нарушением функционирования антиоксидантной системы, что может привести к развитию оксидантного стресса с повреждением нуклеиновых кислот и структурных компонентов клетки (рис. 1) [5].

Различные механизмы антиоксидантной системы отличаются по мощности инактивации АКМ. Если супероксид анион-радикал ферментативно инактивируется только супероксиддисмутазами, то в нейтрализации H_2O_2 как основной

сигнальной молекулы АКМ участвует не менее четырех субсистем.

Молекулы H_2O_2 свободно перемещаются через цитоплазматическую мембрану и между различными компартментами клетки. Трансмембранная диффузия H_2O_2 является важным фактором, определяющим градиент H_2O_2 в экстрацеллюлярном и внутриклеточном пространстве. Во внутриклеточном пространстве H_2O_2 нейтрализуется рядом реакций, которые отличаются по уровню скорости утилизации H_2O_2 . Различают четыре основных варианта нейтрализации H_2O_2 . Первый вариант инактивации, который характерен для внутреннего пространства пероксисом, осуществляется каталазой. Второй вариант обеспечивается деятельностью глутатионпероксидазами, функционирование которых сопряжено с глутатионом, глутатионредуктазой и никотинамидадениндинуклеотидфосфатом (НАДФ). Глутатионпероксидазы катализируют реакцию

H_2O_2 с глутатионом, что ведет к образованию окисленной формы глутатиона дисульфида (GSSG). Впоследствии глутатион дисульфид восстанавливается в результате действия глутатионредуктазы и НАДФ. Третий вариант обеспечивается пероксиредоксинами, работающими в сочетании с тиоредоксинами, тиоредоксинредуктазой и НАДФ. Четвертый вариант представляет неферментативную инактивацию H_2O_2 в результате окисления цистеиновых остатков внутриклеточных протеинов (протеин-SH/протеин-(SH)₂). Цистеиновые остатки внутриклеточных белков содержат тиольные группы, которые высокочувствительны к окислению. Активность процесса окисления цистеиновых остатков белков контролируется антиоксидантной системой (рис. 2) [3].

Nnenna J. Adimora и соавт. [3], используя данный сценарий развития окислительно-восстановительных событий, создали кинетическую модель инактивации H_2O_2 тиол-дисульфидными редокс-компонентами клетки. Результаты модельных расчетов показали, что при низком и высоком уровне генерации H_2O_2 основной вклад в инактивацию H_2O_2 вносят системы глутатионпероксидазы и пероксиредоксины со скоростью инактивации $7,7-6,0 \cdot 10^{-6}$ и $5,6-4,4 \cdot 10^{-6}$ моль/с соответственно. Каталаза инактивирует менее 1 % H_2O_2 . Авторы подчеркивают, что каталаза вносит особенно низкий вклад в инактивацию H_2O_2 , которая попадает в клетку из внеклеточного пространства. Основная ее ферментативная активность проявляется в пероксисомах. Усиление уровня генерации H_2O_2 сопровождается привлечением в окислительно-восстановительные реакции протеинов, содержащих две тиольные группы (протеин-(SH)₂). В условиях быстрой гене-

рации H_2O_2 скорость ее потока, в инактивации которого принимают участие дитиольные протеины, достигает $3,1 \cdot 10^{-6}$ моль/с, что составляет примерно 23 % от общего объема нейтрализуемой перекиси водорода в клетке, в то время как вклад монотиольных протеинов составляет менее 1 % (табл. 1).

Интерпретируя полученные результаты, авторы считают, что большинство внутриклеточных протеинов реагируют с H_2O_2 сравнительно медленными темпами, и только некоторые протеины, способные образовывать дисульфидные связи, быстро вступают в реакцию с H_2O_2 . Альтернативным объяснением данного результата кинетической модели является то, что во время оксидантного стресса тиоредоксины претерпевают более выраженное и устойчивое окисление по сравнению с глутатионом.

Между различными механизмами антиоксидантной системы существуют достаточно сложные взаимоотношения. Так, антиоксидантная роль глутатионпероксидазы и пероксиредоксинов напрямую зависит от редукционной мощности своих партнеров по субстрату — глутатиона и тиоредоксинов [14].

Окислительно-восстановительные сети

Реакции окисления и восстановления — это реакции, которые характеризуются переходом электронов от одного атома/иона (восстановителя) к другому атому/иону (окислителю). Таким образом, окисление сопровождается потерей электронов, а восстановление — присоединением электронов. Наличие атомов, у которых в ходе реакции изменяется степень окисления, — характерный признак реакций окисления и восстановления. Окисление — процесс,

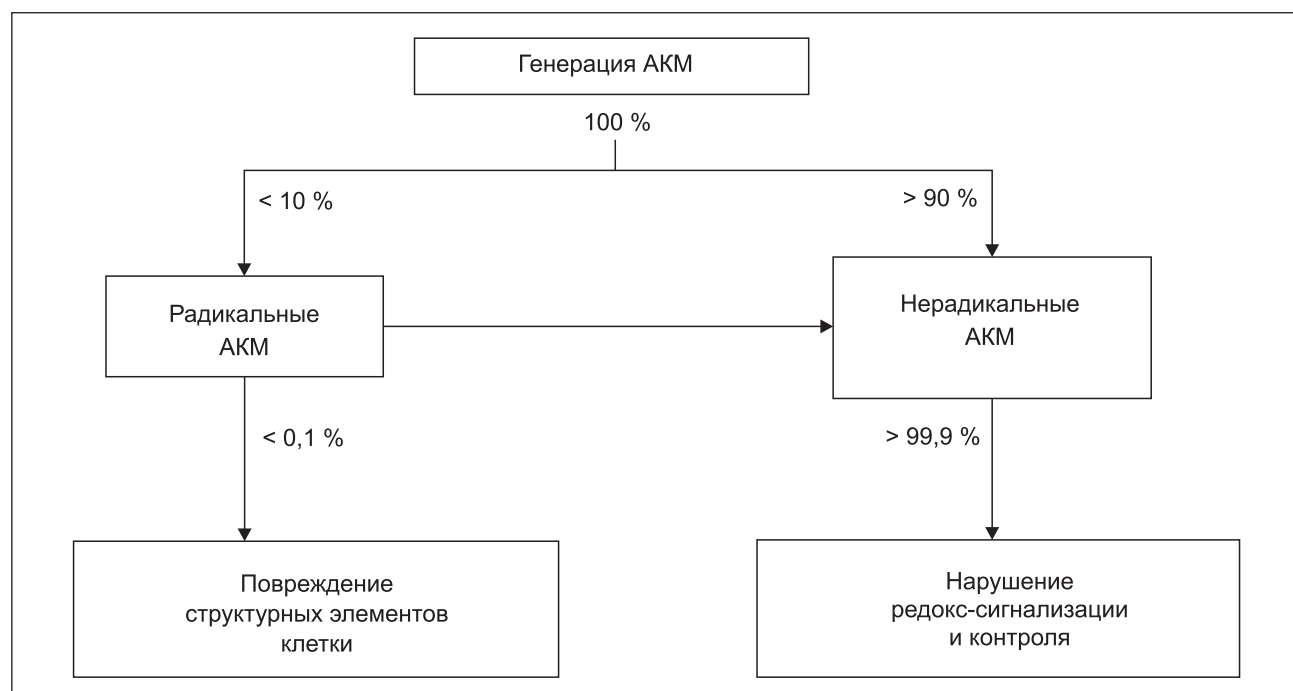


Рисунок 1. Распределение потоков генерации радикальных и нерадикальных АКМ и ААМ [11]

в ходе которого восстановитель отдает электроны и переходит в сопряженную окисленную форму. Восстановление — процесс, при котором окислитель приобретает электроны и переходит в сопряженную восстановленную форму. При окислении степень окисления повышается, при восстановлении — понижается. Окислительно-восстановительную реакцию можно разделить на полуреакцию окисления и полуреакцию восстановления. Вещества, входящие в полуреакцию, образуют окислительно-восстановительную пару, или редокс-пару. То есть в любой окислительно-восстановительной реакции всегда принимают участие две пары, конкурирующие за электроны сопряженных окислителей и восстано-

вителей. Один из компонентов этой пары (с высшей степенью окисления) называют окисленной формой, другой (с низшей степенью окисления) — восстановленной формой. Окисленная форма каждой окислительно-восстановительной пары является окислителем, восстановленная — восстановителем. Поэтому если реакция окисления и восстановления обратима, то в растворе всегда будут находиться в балансном положении две равновесные системы — окислительная и восстановительная. Состояние равновесия окислительно-восстановительной реакции характеризуется величиной окислительно-восстановительного потенциала — редокс-потенциала. Редокс-потенциал характеризует способность веще-

Таблица 1. Скорость инактивации H₂O₂ различными механизмами антиоксидантной системы [3]

Отделение	Скорость инактивации (моль/с)	Процент инактивируемой H ₂ O ₂	Скорость инактивации H ₂ O ₂ (моль/с)	Процент инактивируемой H ₂ O ₂
	Низкий уровень генерации H ₂ O ₂ (медленная модель)		Высокий уровень генерации H ₂ O ₂ (быстрая модель)	
Пероксиредоксины (PRX)	5,6 • 10 ⁻⁶	42	4,4 • 10 ⁻⁶	32
Глутатионпероксидаза (GPX)	7,7 • 10 ⁻⁶	57	6,0 • 10 ⁻⁶	44
Каталаза	4,6 • 10 ⁻⁸	< 1	3,7 • 10 ⁻⁸	< 1
Протеин-SH	1,1 • 10 ⁻⁸	< 1	7,0 • 10 ⁻⁹	< 1
Протеин-(SH) ₂	1,1 • 10 ⁻⁸	< 1	3,1 • 10 ⁻⁶	23

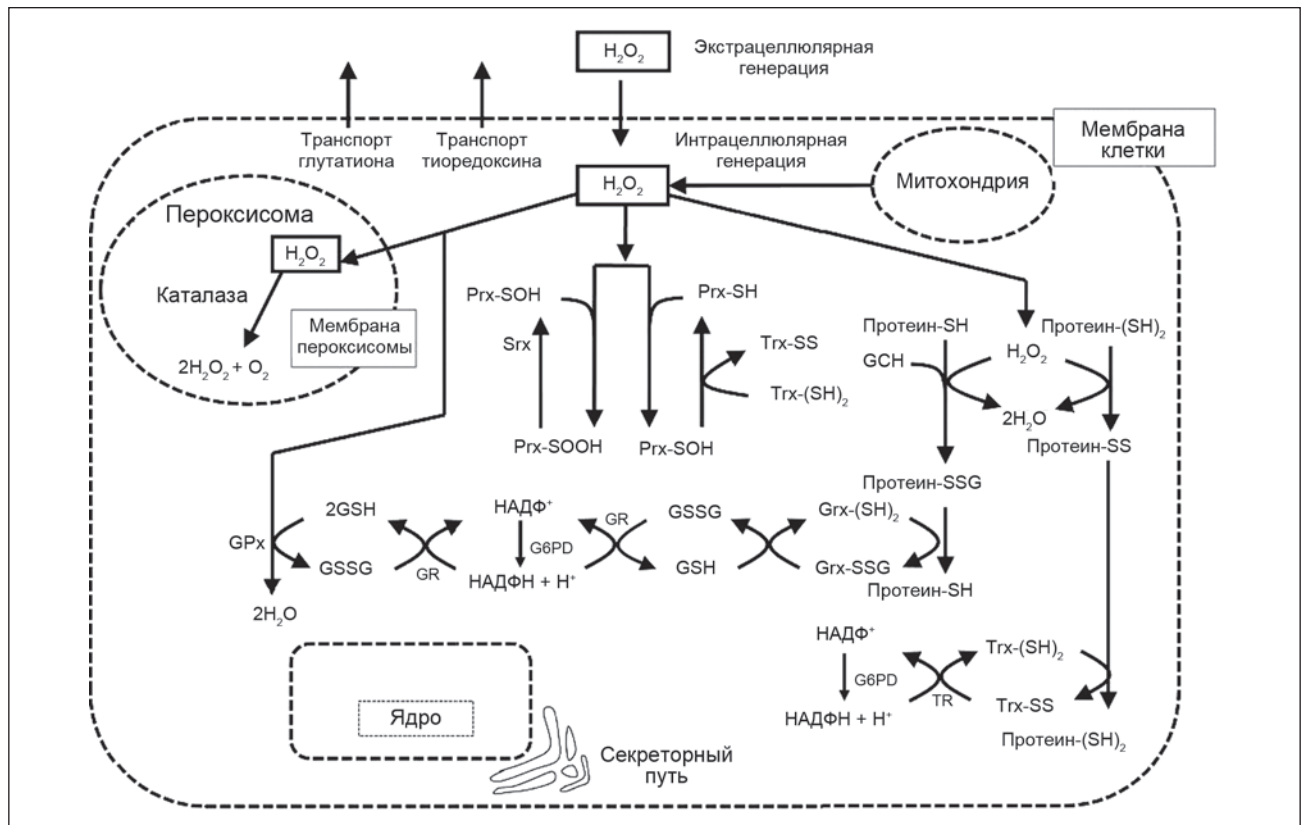


Рисунок 2. Модель утилизации H₂O₂ тиол-дисульфидными редокс-компонентами (на примере T-клеток линии Jurkat) [3]

ства присоединять или отдавать электроны и состоит из двух составляющих — окислительного потенциала и восстановительного потенциала сокращения: $E^\circ = E^\circ_{\text{окис}} + E^\circ_{\text{восстан}}$. Разница в потенциалах ЕВ (ΔE_h) между двумя парами является электродвижущей силой для переноса электрона ($\Delta G = n \cdot F \cdot \Delta E_h$, где n — число электронов, F — константа Фарадея). Значение редокс-потенциала измеряют относительно какой-либо стандартной пары, в качестве которой принята пара при концентрации H^+ -ионов, равной 1 моль/л, и давлении газообразного водорода, равном 1 атм. Это так называемый стандартный (нормальный) водородный электрод. Его потенциал условно принят за ноль. При 25 °С и концентрации окисленной и восстановленной форм 1 моль/л результатом измерения электродвижущей силы гальванического элемента является стандартный окислительно-восстановительный потенциал (E°), который выражается в милливольтгах. При нестандартных состояниях окислительно-восстановительный потенциал (E_h) рассчитывается по формуле Нернста: $E_h = E^\circ + (RT/nF) \cdot \ln ([\text{окисленная форма}]/[\text{редуцированная форма}])$, где R — газовая постоянная, T — абсолютная температура по Кельвину, n — число электронов, участвующих в реакции, F — константа Фарадея. Положительный знак потенциала указывает на то, что окисленная форма измеряемой редокс-пары является более сильным окислителем, чем ион водорода. Отрицательный знак потенциала означает, что восстановленная форма данной редокс-пары является более сильным восстановителем, чем молекулы H_2 . Чем выше его способность приобретать электроны, тем больше его положительное значение и тем эффективнее химическое вещество в качестве окислителя, а чем выше его способность отдавать электроны, тем больше его отрицательное значение и тем эффективнее химическое вещество в качестве восстановителя [1, 2].

Разные значения стандартного редокс-потенциала (E°) различных молекулярных пар определяют существование иерархии окислителей, в связи с чем качество одного реагента — окислитель или восстановитель — зависит от взаимодействующего с ним другого реагента (табл. 2). Например, гидроксильный радикал (HO^\bullet) будет практически всегда являться окислителем, в то время как NO^\bullet или H_2O_2 могут функционировать как в качестве окислителей, так и восстановителей в зависимости от того, вступают они в реакцию с молекулами, обладающими более низкой или более высокой степенью окисления. Однако измерение всех связанных редокс-пар в клетках является нецелесообразным и, вероятно, невозможным [9].

В естественных условиях реальные значения редокс-потенциала пар раствора (E_h) отличаются от стандартного и зависят от температуры, активности окисленной и восстановленной форм, числа электронов, участвующих в полуреакции. Так, в условиях клетки значение E_h для НАДФН/НАДФ⁺ колеблется от -380 до -405 мВ, а для GSSG/GSH —

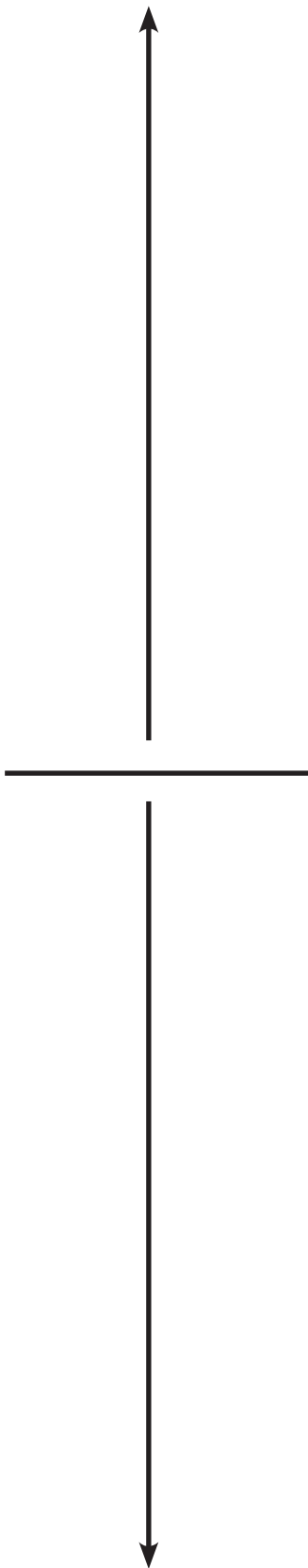
от -200 до -260 мВ. Также в клетках уровень активности окислительно-восстановительных реакций характеризуется высокой степенью регионализации — состояние редокс-системы соответствует функциям определенных органелл. Показано, что компоненты редокс-системы с различной внутриклеточной локализацией отличаются редокс-потенциалом. Так, в митохондриях, которые являются наиболее активными в переносе электронов, такие компоненты редокс-системы, как TRX2 и GSH, поддерживают относительно высокое отрицательное значение E_h и более подвержены процессу окисления. Внутри-ядерно расположенные TRX1 и GSH характеризуются более низким отрицательным значением E_h и относительной устойчивостью к окислению, а у расположенных в эндоплазматическом ретикулуме, эндосомах и лизосомах значение E_h почти в два раза ниже, чем в ядре клетки (рис. 3) [12, 13].

Результаты исследований показывают, что тиолдисульфидные редокс-компоненты в субклеточных и внеклеточных регионах находятся в неравновешенном состоянии и организуют сети передачи электронов, которые имеют региональные отличия [10, 12]. Так, Young-Mi Go и соавт. [21] при исследовании электронного потока в пределах тиол-дисульфидной системы показали, что согласно окислительно-восстановительному градиенту фракционная редукция в цитоплазме клетки имеет следующую последовательность: НАДФ → TRXR1 → TRX1 → APEX1/Ref-1 → NF-κB (p50), в то время как в ядре клетки перенос электронов в звене TRX1 → APEX1/Ref-1 был заблокирован.

Окислительно-восстановительные сети тиолдисульфидных редокс-компонентов функционально специализированы, в частности глутатионовая и тиоредоксиновая системы отличаются схемами передачи электронов. Таким образом, H_2O_2 через окислительно-восстановительные сети тиолдисульфидных редокс-компонентов регулирует жизнедеятельность клетки [12].

Тиольные группы цистеиновых остатков не только протеинов антиоксидантной системы являются высокочувствительными элементами к действию АКМ [17]. Цистеиновые остатки присутствуют в большом количестве протеинов млекопитающих и являются критически важными компонентами, определяющими функционирование данных белков. Тиольные группы цистеиновых остатков участвуют в клеточной сигнализации, активации транскрипции, выживаемости и апоптозе клеток. Окисление и другие химические модификации тиольных групп цистеиновых остатков определяют развитие и течение многих заболеваний [19]. Считают, что в клетке от 21 000 до 42 000 протеинов, содержащих тиольные группы, претерпевают обратимое окисление/восстановление каждую минуту, тем самым регулируя и координируя разнообразные функции клеток [12].

Таблица 2. Значения стандартного редокс-потенциала биологически значимых окислительно-восстановительных пар [9]

Редокс-пары	Милливольт (мВ)	Восстанавливающие
CO ₂ /CO ₂ ⁻	-1800	
CO ₂ /CO	-520	
Ацетил-КоА/пируват	-500	
Сукцинил-КоА/2-оксоглутарат	-491	
CO ₂ /HCOO ⁻	-421	
H ⁺ /H ²	-414	
НАД ⁺ /НАДН	-316	
НАДФ ⁺ /НАДФН	-315	
CO ₂ /ацетат	-291	
TrxC [TrxSS/Trx (SH ₂)]	-269	
TrxB [TrxSS/Trx (SH ₂)]	-262	
TrxA [TrxSS/Trx (SH ₂)]	-248	
GSSG/2GSH ⁻ (глутатион)	-250	
2H ⁺ /2Cys-SH (цистеин)	-230	
ФАД ⁺ /ФАДН ₂	-219	
ФМН ⁺ /ФМНН ₂	-219	
Пируват, H ⁺ /лактат	-183	
Оксалоацетат, 2H ⁺ /малат	-166	
Менаквинон	-74	
ESSE/2ESH (эрготионеин)	-60	
Коэнзим Q/коэнзим Q [*]	-36	
Фумарат/сукцинат	32	
Убихинон/убихинол	45	
Fe ³⁺ /Fe ²⁺	110	
Аскорбат ⁻ /аскорбат ⁻	282	
O ₂ /H ₂ O ₂	295	
Цитохром a ₃ (Fe ³⁺)/цитохром a ₃ (Fe ²⁺)	350	
NO ₃ ⁻ /NO ₂ ⁻	421	
α-токофероксил [*] /α-токоферол	500	
O ₂ /H ₂ O	818	
RS [*] /RS ⁻ (цистеин)	920	
NO ₂ [*] /NO ₂ ⁻	990	
POO [*] , H ⁺ /ROOH (алкильные перекисные радикалы)	1000	
HO ₂ [*] H ⁺ /H ₂ O ₂	1060	
ONOO ⁻ /NO ₂	1400	
RO [*] , H ⁺ /RON (алифатические алкоксильные радикалы)	1600	
NO ₂ ⁺ /NO ₂ [*]	1600	
CO ₃ ⁻ , H ⁺ /HCO ₃ ⁻	1780	
HO [*] , H ⁺ /H ₂ O	2310	
	Окисляющие	

Dean P. Jones [12] постулировал, что 1) все биологические системы состоят из редокс-элементов, которые участвуют во внутриклеточной сигнализации и физиологической регуляции жизнедеятельности клетки; 2) сетевая организация и координация функционирования редокс-элементов происходят за счет

окислительно-восстановительных реакций и зависят от общих контролирующих компонентов, таких как глутатион, тиоредоксины; 3) редокс-сенситивные элементы пространственно и кинетически изолированы, и для активации «закрытых» редокс-систем необходимы транслокация, агрегация элементов и/или участие каталитических механизмов; 4) оксидантный стресс является нарушением функции этих редокс-систем и индуцируется специфическими реакциями с редокс-сенситивными тиольными элементами, изменениями путей переноса электрона или нарушением работы управляющих механизмов.

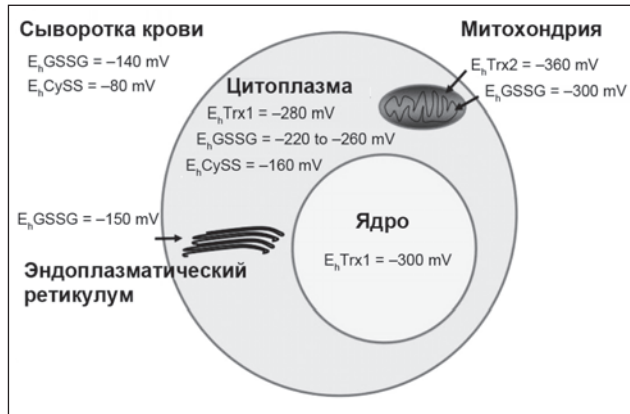


Рисунок 3. Редокс-потенциал окислительно-восстановительных компонентов в различных регионах клетки [13]

В развитии оксидантного стресса участвует множество генов, которые кодируют протеины, принимающие участие в продукции и нейтрализации АКМ, непосредственной регуляции экспрессии генераторов АКМ и антиоксидантов, функционировании внутриклеточных сигнальных каскадов, ассоциированных с окислительно-восстановительными реакциями, или ключевых генов в каскадах, вызванных окислительным стрессом. В настоящее время выделено 14 молекулярных путей, связанных с оксидантным стрессом (табл. 3) [6].

Таблица 3. Молекулярные пути оксидантного стресса [6]

Молекулярный путь	Гены
Метаболизма арахидоновой кислоты	ALOX12, CYP1A1, CYP1A2, DHRS2, EPHX2, GPX1–GPX8, GSTK1, GSTT1, GSTZ1, MGST2, MGST3, PLA2G4A, PRDX6, PTGS1, PTGS2
Сигнальный путь арилгидрокарбонатного рецептора	ARNT, CDKN1A, CYP1A1, CYP1A2, EP300, FOS, GSTK1, GSTM1–GSTM5, GSTO1, GSTO2, GSTP1, GSTT1, GSTT2, JUN, MGST1–MGST3, NFE2L2, NFKB1, NQO1, NQO2, RELA, TP53
Сигнальный путь формилпептидного рецептора нейтрофилов	MAP2K1, NCF2, NFKB1, NOX3, NOX4, PLCB1, PRKCA, RAC1, RELA
Метаболизма глутатиона	GCLC, GCLM, GLRX, GPX1–GPX8, GSR, GSS, GSTK1, GSTM1–GSTM5, GSTO1, GSTO2, GSTP1, GSTT1, GSTT2, GSTZ1, IDH1, MGST1–MGST3, PRDX6
IL-6-ассоциированный сигнальный путь	CHUK, COL1A1, FOS, GRB2, JAK2, JUN, MAP2K1, MAPK14, NFKB1, RELA
Метаболизма ксенобиотиков (путь цитохромов P ⁴⁵⁰)	AKR1A1, CYP1A1, CYP1A2, DHRS2, EPHX1, GSTK1, GSTM1–GSTM5, GSTO1, GSTO2, GSTP1, GSTT1, GSTT2, GSTZ1, MGST1–MGST3
Метаболизма метана	CAT, EPX, LPO, MPO, PRDX1, PRDX2, PRDX5, PRDX6, TPO
Митохондриальной дисфункции	CAT, GLRX2, GPX4, GPX7, GSR, NDUFA12, NDUFA13, NDUFA6, NDUFS1–NDUFS4, NDUFS8, PARK2, PARK7, PRDX3, PRDX5, PSEN1, SNCA, SOD2, TXN2, TXNRD2, UCP2
NF-κB-ассоциированный сигнальный путь	CHUK, EGFR, EP300, INSR, NFKB1, RAC1, RAC2, RELA, RIPK1, TGFB2, TLR4
NRF2-ассоциированный сигнальный путь	ABCC1, AKR1A1, AKR7A2, AKR7A3, AOX1, CAT, EP300, EPHX1, FOS, FOSL1, GCLC, GCLM, GPX2, GSR, GSTK1, GSTM1–GSTM5, GSTO1, GSTO2, GSTP1, GSTT1, GSTT2, HMOX1, JUN, KEAP1, MAP2K1, MAPK14, MGST1, MGST2, MGST3, NFE2L2, NQO1, NQO2, PRDX1, PRKCA, SOD1–SOD3, TXN, TXNRD1
Окислительного фосфорилирования	NDUFA12, NDUFA13, NDUFA6, NDUFS1–NDUFS4, NDUFS8
Генерации АКМ и ААМ макрофагами	CAT, CHUK, CYBA, FOS, JAK2, JUN, MAP2K1, MAPK14, MPO, NCF2, NFKB1, NOS2, PLCG1, PPP2CB, PRKCA, RAC1, RAC2, RELA, STAT1, TLR4
Сигнальный путь метаболизма ксенобиотиков	ARNT, CAT, CYP1A1, CYP1A2, EP300, FMO2, GCLC, GSTK1, GSTM1–GSTM5, GSTO1, GSTO2, GSTP1, GSTT1, GSTT2, HMOX1, KEAP1, MAP2K1, MAPK14, MGST1, MGST2, MGST3, NFE2L2, NFKB1, NOS2, NQO1, NQO2, PPP2CB, PRKCA, RELA, SOD3
Гены, не связанные с определенными путями	AATF, AGT, AGTR1, ATOX1, CCL5, CP, CRISP2, CYGB, DHCR24, DUSP1, ERCC1, GLRX3, GLRX5, GSTCD, HMOX2, HP, MSRA, MT2A, NAPRT1, NOS1, NOS3, NOX5, NOXO1, OGG1, OXR1, PNKP, PSMB5, PTK2B, PXDN, PYCR1, SCARA3, SEPP1, SLC23A2, SRXN1, STK25, TXNIP

В связи с этим современные представления об оксидантном стрессе, развивающемся во время заболевания, претерпели радикальные изменения. Если раньше считали, что в основе оксидантного стресса лежит простой дисбаланс прооксидантов и антиоксидантов, то в настоящее время стало понятно, что оксидантный стресс обусловлен нарушениями функционирования некоторых нерадикальных окислительно-восстановительных механизмов и девиациями окислительно-восстановительных сигнальных путей [7, 11].

У экспериментальных мышей с нокаутным геном PRX6 LPS-индуцированное воспаление сопровождается выраженным поражением легких [20]. Полагают, что PRX6 играет центральную роль в восстановлении пероксидов в альвеолоцитах II типа и других эпителиальных клеток респираторного тракта. Кроме того, PRX6 в органах дыхания эмулирует функционирование глутатионпероксидазы и ингибирует экспрессию ICAM-1/CD54 и VCAM-1, которые рекрутируют макрофаги в очаг поражения [8]. С другой стороны, PRX6 участвует в активации НАДФН оксидазы 2 (NOX2) человеческих нейтрофилов, облегчая сборку NOX2-комплекса, который генерирует супероксид анион-радикал. По всей вероятности, данное действие PRX6 представляет собой один из механизмов защиты респираторного тракта от инфекционных агентов [18]. Человеческие бронхиальные эпителиальные клетки (BEAS2B) с нокаутом гена PRX6 также продуцируют провоспалительные цитокины (IL-1 β) в достоверно сниженных объемах. Данные клетки высокорезистентны к апоптозу, индуцированному TNF- α , и чувствительны к апоптозу, индуцированному АКМ [15]. PRX₆ играет важную роль в деградации легочного сурфактанта и синтезе дипальмитоилфосфатидилхолина [4].

Повышенная экспрессия PRX₆ во время воспалительного процесса респираторного тракта, вызванного бактериальными инфекционными агентами, индуцирует активный хемотаксис лейкоцитов [16].

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

Reference

1. Morozov IV, Boltalin AI, Karpova EV. *Okislitel'no-восстановitel'nye processy. Uchebnoe posobie [Oxidative and reparative processes. Textbook]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 2003. 79 p. (In Russian).*
2. Sutiagina GN, Dubova NM, Chernova EE. *Analiticheskaja himija. Uchebnoe posobie [Analytical chemistry. Textbook]. Moscow Society of Professional Education of RF. Tomsk: Politehnicheskij universitet; 1998. Vol. 1. 123 p.*
3. Adimora NJ, Jones DP, Kemp ML. *A model of redox kinetics implicates the thiol proteome in cellular hydrogen peroxide responses. Antioxid Redox Signal. 2010;13(6):731-43. doi: 10.1089/ars.2009.2968.*
4. Fisher AB, Dodia C, Feinstein SI, Ho YS. *Altered lung phospholipid metabolism in mice with targeted deletion of lysosomal-type phospholipase A2. J Lipid. Res. 2005;46(6):1248-56. doi: 10.1194/jlr.M400499-JLR200.*

5. Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. *Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. J Allergy Clin. Immunol. 2008;122(3):456-68. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.004.*

6. Curjuric I, Imboden M, Nadif R, et al. *Different genes interact with particulate matter and tobacco smoke exposure in affecting lung function decline in the general population. One. 2012;7(7):e40175. doi: 10.1371/journal.pone.0040175. Epub 2012 Jul 6.*

7. Morris AA, Zhao L, Patel RS, et al. *Differences in Systemic Oxidative Stress Based on Race and the Metabolic Syndrome: The Morehouse and Emory Team up to Eliminate Health Disparities (META-Health) Study. Metab Syndr Relat Disord. 2012;10(4):252-9. doi: 10.1089/met.2011.0117. Epub 2012 Mar 2.*

8. Balakrishna S, Saravia J, Thevenot P, et al. *Environmentally persistent free radicals induce airway hyperresponsiveness in neonatal rat lungs. Part Fibre Toxicol. 2011;8:11. doi: 10.1186/1743-8977-8-11.*

9. Kumar C, Igarria A, D'Autreaux B, et al. *Glutathione revisited: a vital function in iron metabolism and ancillary role in thiol-redox control. EMBO J. 2011;30(10):2044-56. doi: 10.1038/emboj.2011.105. Epub 2011 Apr 8.*

10. Go YM, Jones DP. *Redox compartmentalization in eukaryotic cells. Biochim Biophys Acta. 2008;1780(11):1273-90. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.01.011. Epub 2008 Jan 26.*

11. Go YM, Jones DP. *Redox control systems in the nucleus: mechanisms and functions. Antioxid Redox Signal. 2010;13(4):489-509. doi: 10.1089/ars.2009.3021.*

12. Jones D.P. *Radical-free biology of oxidative stress. Am J Physiol Cell Physiol. 2008;295(4):C849-C868. doi: 10.1152/ajp-cell.00283.2008. Epub 2008 Aug 6.*

13. Jones DP, Go YM. *Redox compartmentalization and cellular stress. Diabetes Obes. Metab. 2010;12(Suppl 2):116-25. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01266.x.*

14. Kemp M, Go YM, Jones DP. *Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: a perspective on redox systems biology. Free Radic Biol Med. 2008;44(6):921-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.008.*

15. Kim SY, Chun E, Lee KY. *Phospholipase A(2) of peroxiredoxin 6 has a critical role in tumor necrosis factor-induced apoptosis. Cell Death Differ. 2011;18(10):1573-83. doi: 10.1038/cdd.2011.21. Epub 2011 Mar 18.*

16. Krutilina RI, Kropotov AV, Leutenegger C, Serikov VB. *Migrating leukocytes are the source of peroxiredoxin V during inflammation in the airways. J Inflamm (Lond). 2006;3:13. doi: 10.1186/1476-9255-3-13.*

17. Moran LK, Gutteridge JM, Quinlan GJ. *Thiols in cellular redox signalling and control. Curr Med Chem. 2001;8(7):763-72. PMID: 11375748.*

18. Chatterjee S, Feinstein SI, Dodia C, et al. *Peroxiredoxin 6 phosphorylation and subsequent phospholipase A2 activity are required for agonist-mediated activation of NADPH oxidase in mouse pulmonary microvascular endothelium and alveolar macrophages. J Biol Chem. 2011 Apr;286(13):11696-706. doi: 10.1074/jbc.M110.206623. Epub 2011 Jan 24.*

19. Go YM, Duong DM, Peng J, Jones DP. *Protein Cysteines Map to Functional Networks According to Steady-state Level of Oxidation. J Proteomics Bioinform. 2011;4(10):196-209. doi: 10.4172/jpb.1000190.*

20. Yang D, Bai CX, Wang X, et al. *Roles of peroxiredoxin 6 in the regulation of oxidative stress to lipopolysaccharide-induced acute lung injury. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2011;34(9):679-83. (In Chinese). PMID:22177494.*

21. Go YM, Ziegler TR, Johnson J, et al. *Selective protection of nuclear thioredoxin-1 and glutathione redox systems against oxidation during glucose and glutamine deficiency in human colonic epithelial cells. Free Radic Biol Med. 2007;42(3):363-70. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.11.005.*

Получено 23.05.2017 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Борисова Т.П.¹

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

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Механізми інактивації активованих кисневмісних метаболітів антиоксидантною системою респіраторного тракту

Резюме. В огляді літератури викладені сучасні дані щодо внеску різних механізмів антиоксидантної системи респіраторного тракту в процес інактивації активованих кисневмісних метаболітів та подана характеристика окислювально-відновних реакцій. Детально розглянутий розвиток оксидантного стресу в тканині респіраторного тракту, розподіл потоків генерації радикальних і нерадикальних активованих кисневмісних метаболітів, швид-

кість інактивації перекису водню різними механізмами антиоксидантної системи. Подано значення стандартного редокс-потенціалу біологічно значущих окислювально-відновних пар. Описані молекулярні шляхи оксидантного стресу.

Ключові слова: антиоксидантна система; респіраторний тракт; механізми інактивації активованих кисневмісних метаболітів

A.E. Abaturov¹, A.P. Volosovets², T.P. Borysova¹

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Mechanisms of inactivation of activated oxygen-containing metabolites by the antioxidant system of the respiratory tract

Abstract. The literature review presents the current data about various mechanisms of the respiratory antioxidant system to inactivate the oxygen-containing metabolites and the characteristics of oxidation-reduction reactions. The development of oxidative stress in the respiratory tract tissue, the distribution of generation fluxes of radical and non-radical activated oxygenated metabolites, the rate of inactivation of hydrogen peroxide by

various mechanisms of the antioxidant system are discussed in detail. The value of the standard redox potential of biologically significant redox couples is presented. Molecular pathways of oxidative stress are described.

Keywords: antioxidant system; respiratory tract; mechanisms of inactivation of activated oxygen-containing metabolites