

УДК 616.2-018.7:577.158

АБАТУРОВ А.Е.<sup>1</sup>, ВОЛОСОВЕЦ А.П.<sup>2</sup>, ХУДЯКОВ А.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

## АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА Антиоксидантные эффекторы в надэпителиальном и экстрацеллюлярном пространстве (часть 1)

**Резюме.** В обзоре литературы изложены современные данные об антиоксидантной системе респираторного тракта. Показаны локализация компонентов и функционирование ферментного звена антиоксидантной системы в респираторном тракте. Дана характеристика протеинового состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Представлено изменение содержания различных протеинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа после воздействия аллергеном у больных бронхиальной астмой. Показаны функции и локализация неферментных биоантиоксидантов бронхоальвеолярного секрета. Подробно рассмотрены характеристика, индукция синтеза и физиологическая роль в респираторном тракте антиоксидантного фермента бронхоальвеолярного секрета — экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы.

**Ключевые слова:** антиоксидантная система, респираторный тракт, антиоксидантные эффекторы.

### Введение

Активированные кислородсодержащие метаболиты (АКМ) и активированные азотсодержащие метаболиты (ААМ) играют важную роль как в защите респираторного тракта от инфекционных агентов, так и в регуляции ряда физиологических функций, но избыточная их продукция может привести к деструкции клеток и ткани респираторного тракта. АКМ и ААК инактивируются функционально-активными компонентами антиоксидантной системы респираторного тракта [3, 7, 27].

Среди группы биоантиоксидантов различают антиокислители неферментативного действия (жирорастворимые — токоферол, полифенолы, убихинол, тканевые липиды, витамины К, А; водорастворимые — аскорбиновая кислота, мочевины, глутатион, цистеин, никотинамид, бензойная кислота и другие) и антиоксидантные ферменты [2].

Основными ферментами антиоксидантной системы респираторного тракта являются супероксиддисмутазы (SOD — Cu/ZnSOD, MnSOD, ECSOD — superoxide dismutase, КФ 1.15.1.1), дисмутирующие супероксидный анион-радикал; каталаза (CAT — catalase, КФ 1.11.1.6), разрушающая перекись водорода; глутатионпероксидаза (GPX —

glutathione peroxidase, КФ 1.11.1.9), инактивирующая перекиси липидов, а также глутатионредуктаза (GR — glutathione reductase, КФ 1.6.4.2), глутатионтрансфераза (GST — glutathione transferase, КФ 2.5.1.18), UDP-глюкуронилтрансфераза (UGT — UDP-glucuronyl transferase), системы тиоредоксина, глутаредоксинов, пероксиредоксинов, фосфолипид-гидропероксид-глутатионпероксидаза, антиоксидантный фактор с опосредованным действием — APEX нуклеаза-1 или фактор окислительно-восстановительного потенциала (APEX nuclease (multifunctional DNA repair enzyme) 1/Ref-1) и другие [5, 11, 13, 15, 29]. Для бронхоальвеолярного секрета и различных клеток органов дыхания характерен свой определенный набор компонентов антиоксидантной системы (табл. 1).

Адрес для переписки с авторами:  
Абатуров Александр Евгеньевич  
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Худяков А.Е., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

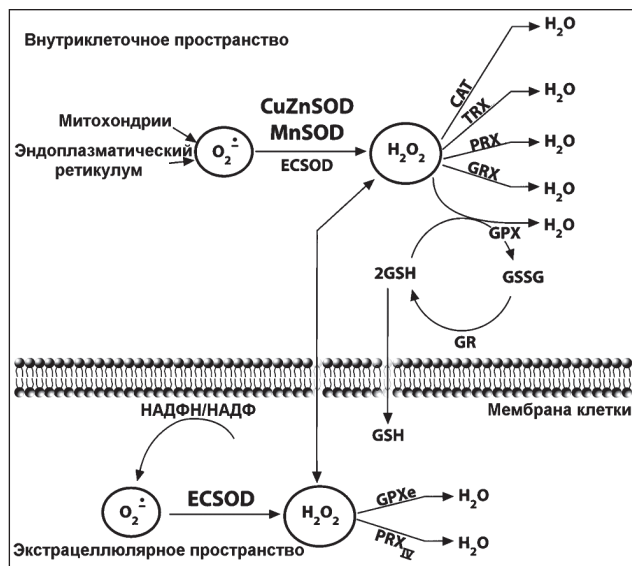
© Заславский А.Ю., 2016

Супероксиддисмутазы, каталаза, глутатионпероксидаза и пероксиредоксины непосредственно инактивируют АКМ. Такие антиоксидантные ферменты, как глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы, тиоредоксинредуктазы, сульфидредоксин, хиноноксидоредуктазы, глюкуронилтрансферазы, инактивируют преимущественно вторичные реактивные метаболиты (хиноны, эпокисиды, альдегиды и пероксиды) (рис. 1).

Экспериментальные данные свидетельствуют о выраженной протекторной роли антиоксидантных ферментов в органах дыхания, которая не ограничивается антиокислительной деятельностью [30].

### Антиоксидантные эффекторы в надэпителиальном и экстрацеллюлярном пространстве

Бронхоальвеолярный секрет, покрывающий всю поверхность трахеобронхиального дерева и альвеол



**Рисунок 1. Функционирование ферментного звена антиоксидантной системы в респираторном тракте [20]**

**Таблица 1. Локализация компонентов антиоксидантной системы в респираторном тракте [19]**

Секрет и клетки респираторного тракта	Компоненты антиоксидантной системы
Бронхоальвеолярная жидкость	Антиоксидантные витамины, мочевая кислота, глутатион, глутатионпероксидаза-3, лактопероксидаза, экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза (ECSOD), глутаредоксины, пероксиредоксины и другие
Эпителиоциты	Супероксиддисмутазы (Cu/ZnSOD, MnSOD, ECSOD), глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутаматцистеинлигаза, глутатионтрансфераза-3, тиоредоксины, пероксиредоксины, протеин, ассоциированный с мультилекарственной резистентностью
Альвеолоциты	Супероксиддисмутазы (Cu/ZnSOD, MnSOD, ECSOD), каталаза, глутаматцистеинлигаза, тиоредоксины, пероксиредоксины
Альвеолярные макрофаги	Супероксиддисмутазы (MnSOD, ECSOD), каталаза, глутаматцистеинлигаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, тиоредоксины, глутаредоксины, пероксиредоксины, гемоксигеназа-1
Нейтрофилы, присутствующие в слизистой оболочке бронхиального дерева	Каталаза, супероксиддисмутазы (Cu/ZnSOD, MnSOD, ECSOD), глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза
Экстрацеллюлярный матрикс	ECSOD, глутатионтрансфераза-3, пероксиредоксин-4

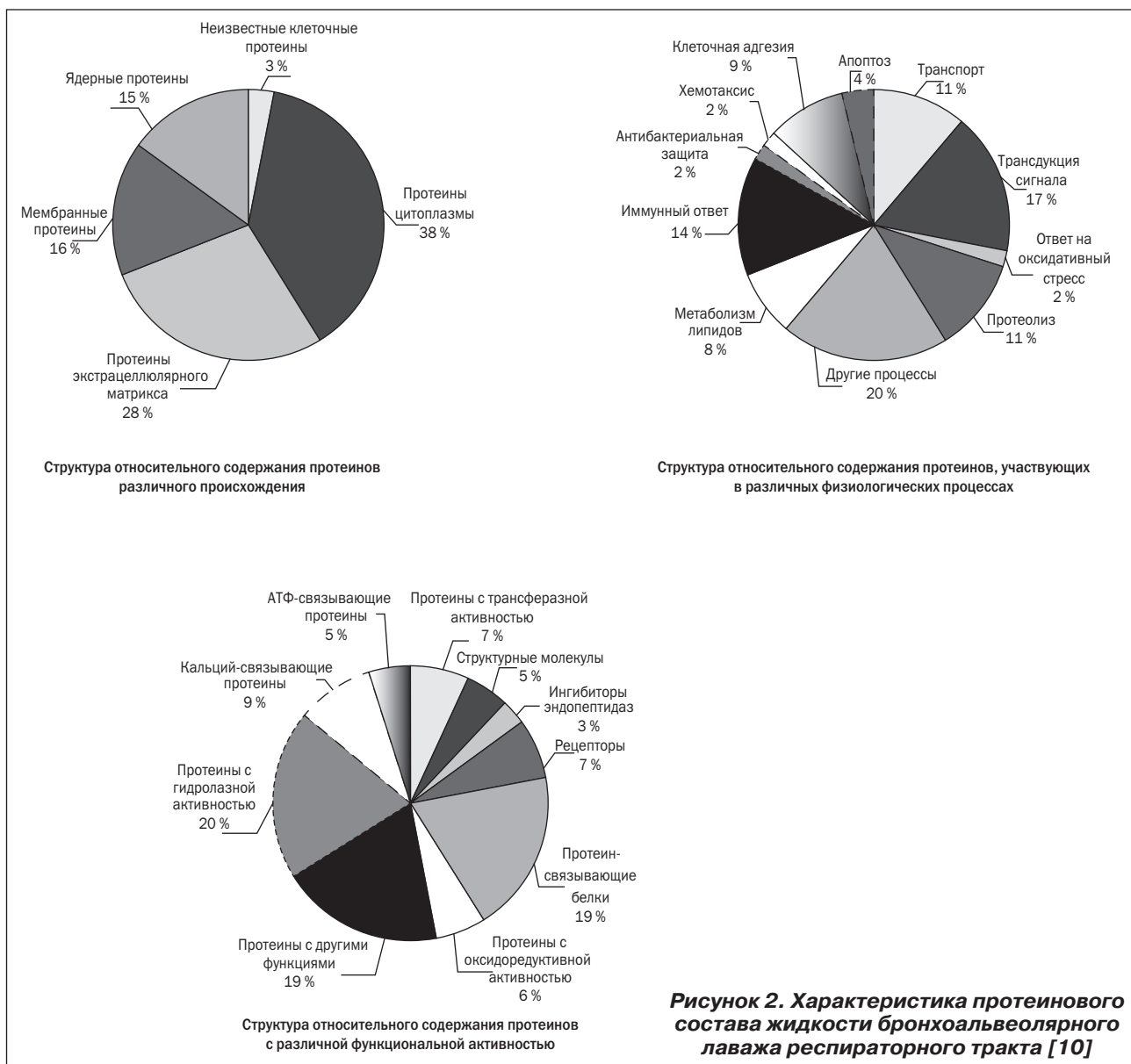
и выступающий в роли ключевого барьера эпителиоцитов респираторного тракта, представляет собой жидкость с очень сложным составом клеток и биологически активных веществ, которые попадают в секрет из системы циркулирующей крови или секретируются эпителиоцитами и провоспалительными клетками (рис. 2) [17, 18, 21, 35].

Протеиновый состав и содержание отдельных компонентов бронхоальвеолярного секрета быстро изменяются в ответ на внешние раздражители. В качестве демонстрации глобальности процессов, происходящих в бронхоальвеолярном секрете при развитии заболеваний, приводим пример изменений содержания различных протеинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа респираторного тракта у больных бронхиальной астмой после триггерного раздражения аллергеном (табл. 2).

### Неферментные биоантиоксиданты бронхоальвеолярного секрета

Около 2 % протеинов от общего белкового пула бронхоальвеолярного секрета участвуют в антиоксидантной защите органов дыхания. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа респираторного тракта идентифицировано большое количество различных биологических неферментных антиоксидантов, в том числе муцин, трансферрин, биофлавоноиды; витамины (токоферол, аскорбинат, ретинол, рибофлавин, никотиновая кислота); ионы металлов (селена, меди, цинка, марганца); аминокислоты (метионин, цистеин, триптофан, тирозин, фенилаланин, гистидин, пролин, билирубин, глутатион (в частности, концентрация восстановленного глутатиона в надэпителиальной жидкости в 100 раз выше, чем в сыворотке крови) (табл. 3). По механизму действия биоантиоксиданты могут быть классифицированы на следующие группы:

1) классические антиоксиданты (обрывающие цепь агенты);



**Рисунок 2. Характеристика протеинового состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа респираторного тракта [10]**

**Таблица 2. Изменение содержания различных протеинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа после воздействия аллергеном у больных бронхиальной астмой [10]**

Протеин	Молекулярная масса (кДа)	Номер протеина в базе данных NCBI
1	2	3
<b>Протеины, содержание которых повысилось после действия аллергена</b>		
<i>Цитокины/хемокины, факторы роста</i>		
CD14	40,1	4557417
Адипонектин	26,4	4757760
Активатор фактора роста гепатоцитов (HGFA)	70,7	4504383
Белок-2, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-2)	35,1	124 058
Белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3)	31,7	4504617
Белок-6, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-6)	25,3	11321593

1	2	3
Инсулиноподобный фактор роста I	14,7	8100793
Малый индуцибельный цитокин A17 (CCL17)	10,5	4506829
Мимекан (остеоглицин)	33,9	7661704
Протеин, подобный фактору роста гепатоцитов	80,4	123114
<i>Протеины гранул эозинофилов и нейтрофилов</i>		
CRISP-3	27,6	5174675
MMP-9	78,4	4826836
Главный основной белок эозинофилов (MBP)	25,2	30410754
Гликозилфосфатидилинозитолфосфолипаза D	92,4	20269065
Кальгранулин С (нейтрофильный белок S100)	10,6	5032059
Лизофосфолипаза эозинофилов	16,5	547 870
Липокаин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой	22,6	1171700
Миелопероксидаза (КФ 1.11.1.7), форма H14	92,4	88 180
Эозинофильный катионный протеин (полиморфизм З)	16,3	17064146
Эозинофильный нейротоксин	18,3	11139038
<i>Факторы комплемента</i>		
Комплемент С6 (22)	104,8	105741
Компонент комплемента С1q	25,7	27363488
Фактор комплемента В препропротеин	85,6	13278732
Фактор комплемента С8 γ-цепь	22,2	4557393
Фактор комплемента С8 α-цепь	65,2	4557389
Фактор комплемента D (EC 3.4.21.46)	26,2	67580
Фактор комплемента Н (Н фактор 1)	139,1	4504375
<i>Протеазы и ингибиторы</i>		
CAP18	19,3	4757904
MASP-2	75,7	5459324
N-каталитическая цепь карбоксипептидазы	52,	3 4503011
α <sub>1</sub> -антихимотрипсин (АСТ)	47,7	112 874
Активатор субъединицы-1 комплекса протеасомы	28,7	5453990
Активатор субъединицы-2 комплекса протеасомы	27,4	18203506
Ингибитор тяжелой цепи 3 интер-α-трипсина	99,1	422 961
Ингибитор тяжелой цепи H1 интер-α-трипсина	101,4	2851501
Ингибитор серин/цистеиновых протеиназ	48,5	21361302
Ингибитор серин/цистеиновых протеиназ	46,3	12653501
Карбоксипептидаза B2	48,4	13937897
Катепсин D	44,6	4503143
Тканевый ингибитор металлопротеиназы	18,8	220 125
Фетуин-В (IRL685) (16G2)	42,1	7657242
<i>Другие ферменты</i>		
γ-цепь алкогольдегидрогеназы класса III	39,7	113408
4α-гидроксидтетрагидробиптерингидратаза	12,1	476 908
N-ацетилглюкозаминкиназа (GlcNAc киназа)	37,4	24638065
N-ацилсфингозинамидогидролаза (кислая керамидаза)	46,5	30089930
Алкогольдегидрогеназа	39,9	1223739
Ангиогенин (рибонуклеаза-5)	16,3	14189876

Продолжение табл. 2

1	2	3
В-цепь L-лактатдегидрогеназы	36,6	4557032
Гликогенфосфорилаза, печеночная форма	97,1	4506353
Глутатионпероксидаза	25,5	2160390
Глутатионпероксидаза-4	22,1	4504107
Каталаза	59,8	4557014
Митохондриальная глутатионредуктаза	56,3	14916998
Неизвестный белковый продукт	32,6	21758578
Нуклеозидная дифосфаткиназа-B (NDK-B)	17,3	4505409
Параоксоназа-1	39,7	19923106
Пиридоксалькиназа (пиридоксинкиназа)	35,1	4505701
Пируваткиназа, изоформа M1	57,9	33286418
Простагландин H <sub>2</sub> -D-изомераза	21	32171249
Рибонуклеаза 4	13,8	5730372
Тиоредоксин	11,7	135773
Тиоредоксин 5	13,9	14249348
Транскетолаза (ТЗ)	67,9	4507521
Урацил-ДНК-гликозилаза	35,5	35053
Цитидиндезаминаза	16,2	11386157
<b>Локальные протеины матрикса</b>		
bG174L6.2 (MSF, фактор, стимулирующий мегакариоциты)	151,1	13559026
LPLUNC1	52,5	37182312
LPS-связывающий протеин	53,4	31652249
Интеллектин (эндотелиальный лектин HL-1)	35	31542986
Маннозасвязывающий лектин	26,1	5911809
Протеин небно-легочно-назального эпителиального клона	26,7	7706119
Протеин сурфактанта SP-B	42,1	15021771
Протеин, распознающий пептидогликан (PGRP-S)	21,7	4827036
Тромбоспондин-1	129,4	135717
Фиколин-2	34	4758348
Фиколин-3, изоформа 1	32,9	27754776
Хитиназа-3-подобная-1	42,6	14919433
Хитиназа-3-подобная-2	43	11993935
Цинк- $\alpha$ -2-гликопротеин	33,9	141596
<b>Белки острой фазы</b>		
Кальваскулин (S100 кальцийсвязывающий протеин A4)	11,7	4506765
Кальгранулин В (S100 кальцийсвязывающий белок A9)	13,2	4506773
Кальгранулин А (S100 кальцийсвязывающий белок A8)	10,8	21614544
Липополисахаридсвязывающий белок	53,4	31652249
Оросомукоид-1	23,5	20070760
P-компонент сывороточного амилоида (SAP)	25,4	4502133
C-реактивный белок	25	117486
Сывороточный амилоидный А-4 протеин (C-SAA)	14,8	10835095
<b>Аполипопротеины</b>		
Аполипопротеин А-II (апо-II)	11,2	4502149
Аполипопротеин А-IV	45,4	4502151

1	2	3
Аполипопротеин В	515,6	178730
Аполипопротеин С-II (АПОС-II)	11,3	32130518
Аполипопротеин С-III (АПОС-III)	10,9	4557323
Аполипопротеин С-IV (АПОС-IV)	14,6	4502161
Аполипопротеин С-я (АПОС-я)	9,3	4502157
Аполипопротеин D (АПОD)	21,3	4502163
Аполипопротеин H (апо-H)	38,3	543 826
Аполипопротеин L1	44	17433279
Аполипопротеин A-I (апо-I)	30,8	4557321
Аполипопротеин E (АПОЕ)	36,2	4557325
Аполипопротеин M (апоM)	21,3	22091452
Кластерин	52,2	32891795
<i>Другие сывороточные белки</i>		
АМВР протеин ( $\alpha$ -1-микрогликопротеин)	39	4502067
$\alpha/\alpha$ -Е-цепь фибриногена	95	4503689
$\alpha$ -2-HS-гликопротеин	39,3	4502005
Ангиотензиноген	53,1	11118375
Витамин-D-связывающий белок	53	455970
Витамин-K-зависимая протеинкиназа С	52,1	4506115
Гистидин-богатый гликопротеин	59,6	4504489
Лактоферрин	78,1	34412
Лейцин-богатый $\alpha$ -2-гликопротеин	38,2	21707947
Миоглобин	17,2	4885477
Плазминоген	90,6	4505881
Тироксинсвязывающий глобулин	46,3	1351236
Тромбоспондин 4	105,8	549139
Фактор свертывания крови IX	51,8	4503649
Фактор свертывания крови X (фактор Стюарта)	54,7	4503625
Фибулин 1	70,6	22761800
Церулоплазмин		
<i>Протеины цитоскелета клетки</i>		
$\alpha$ -тубулин-1	50,2	34740335
$\beta$ -2 цепь тубулина	49,8	5174735
Актин-2	47,4	5031573
Десмоплакин I	310	2134996
Коактозинподобный белок	15,9	21624607
Легкая цепь миозина	17	2842665
Субъединицы 1В-актин-связанного протеина 2/3 комплекса	41	5031601
Субъединицы 4-актин-связанного протеина 2/3 комплекса	19,7	5031595
<i>Другие внутриклеточные белки</i>		
CD5L	38,1	37182111
HMGB1	24,9	4504425
HNRPC протеин	33,6	14250048
MTRANCD5	22,3	2065179
В-субъединица гуаниннуклеотидсвязывающего протеина	35,1	5174447

Окончание табл. 2

1	2	3
Аннексин А11	54,4	4557317
Аннексин А3 (липокортин III)	36,4	4826643
ГТФ-связывающий нуклеарный протеин (ТС4)	24,4	5453555
ГТФ-связывающий протеин РТD004 гомолог	44,7	21313144
Кофактор транскрипции 4, активирующий РНК-полимеразу II	14,4	19923784
Легкая цепь 2А-динеина	10,9	7661822
Нуклеарный антиген дифференциации миелоидных клеток	45,8	4505227
Ras-супрессорный белок 1 (RSP-1)	31,5	6912638
Рибосомный протеин S12	14,5	14277700
Протеин, связывающий половые гормоны	41,4	36 448
Селенопротеин Р	41,7	34783648
Трансформирующий протеин RhoA	21,8	16923986
Фактор 3 АДФ-рибозилирования	20,6	4502203
Фосфопротеин, связывающий κ-В-мотив	51	1083569
Шаперон-10-связанный протеин	10,3	4028622
Якорный протеин-9 А-киназы	434,1	34786919
<i>Протеины, содержание которых понизилось после действия аллергена</i>		
Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)	149,7	4503273
Ингибитор активатора 1 фактора роста гепатоцитов	58,4	32313599
Молекулы адгезии нейронов NB-3	114	7657361
Натрийзависимый транспортер фосфатов, изоформа-3b	75,8	5453752
Нейропептин-1	71,9	7271465
Остеокласт-ассоциированный рецептор hOSCAR-M1	28,8	19557668
Пирин	32,1	4505823
Плексин D1	212,1	28933451
Прекурсор контактина (гликопротеин gP135)	113,3	28373117
Прекурсор нейротримина	38	7705413
Рецептор тирозиновой протеинфосфатазы	217,1	19743919
Рецептор, связанный с G-белками (GPR)	116	

2) ловушки инициаторов свободнорадикальных реакций;

3) хелаторы (железосвязывающие агенты);

4) кофакторы и низкомолекулярные компоненты защитных антиоксидантных ферментов и их предшественники.

Неферментные биоантиоксиданты оказывают свое действие не только в экстрацеллюлярном пространстве [1, 5, 7–9, 16].

### Антиоксидантные ферменты бронхоальвеолярного секрета

Основными антиоксидантными ферментами, которые функционируют в надэпителиальном пространстве респираторного тракта, являются лактопероксидаза, экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза, компоненты глутатионовой, глутаредоксиновой и пероксиредоксиновой систем. Од-

нако исключительно в бронхиальном секрете функционирует лактопероксидаза, катализирующая  $H_2O_2$ -зависимое окисление галогенидов и тиоцианатов, а в бронхиальном секрете и внеклеточном пространстве ткани легкого — экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза, которая инактивирует супероксид-анион-радикал.

#### Экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза

Несмотря на то, что относительное содержание экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы составляет всего 5 % от суммарного количества всех трех форм супероксиддисмутаза, она является чрезвычайно важным антиоксидантным компонентом респираторного тракта. Особая роль ECSOD в защите респираторного тракта от действия АКМ была подтверждена во многих экспериментах и клинических научных работах [32, 23]. Впервые ECSOD была

идентифицирована в 1982 году Stefan L. Marklund как гидрофобный гликопротеин с молекулярной массой 135 000 кДа [24].

#### Краткая характеристика экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы

Молекула ECSOD представляет собой последовательность из 222 аминокислотных остатков и содержит один атом меди и один атом цинка, присутствие которых необходимо для осуществления ферментативной деятельности. Протеин ECSOD представляет собой гликопротеин, который находится преимущественно в гомотетрамерной форме. Гомотетрамеры состоят из двух димеров, связанных между собой дисульфидными связями между цистеиновыми остатками С-терминальных регионов. Молекула ECSOD содержит три домена: гидрофобный N-терминальный домен, участвующий в димеризации, центральный домен, содержащий активный каталитический центр, и гидрофильный С-терминальный домен, в котором расположена последовательность из девяти положительно заряженных аминокислотных остатков (шести Arg и трех Lys — гепарин/матрикс-связывающий домен), в связи с чем способен связываться с протеогликанами наружной поверхности мембраны клетки и экстрацеллюлярного матрикса (рис. 3) [6, 13, 28, 32]. Примечательно, что гепарин/матрикс-связывающий домен высокочувствителен к действию протеолитических ферментов. Поэтому протеазы могут функционировать как регуляторы уровня представительства ECSOD на поверхности мембраны

клеток и в экстрацеллюлярном матриксе. ECSOD является ферментом с очень стабильной и устойчивой к действию высокой температуры, pH > 10 и концентрациям мочевины структурой. Ингибирующее действие на активность ECSOD оказывают перекись водорода, цианаты и диэтилдитиокарбамат [25]. Различают три изоформы ECSOD — А, В и С. В организме человека синтезируется преимущественно фермент ECSOD С, обладающий высоким сродством к гепарину и локализирующийся в тканях организма. В биологических жидкостях преимущественно находятся А и В формы ECSOD [33].

Основным местом локализации ECSOD является внешняя поверхность клеточных мембран и экстрацеллюлярное пространство, в данных регионах ее концентрация превышает содержание в сыворотке крови в 20 раз. Также ECSOD определяется в биологических жидкостях: сыворотке крови, лимфе, ликворе, синовиальной жидкости и бронхиальном секрете. В органах дыхания, кровеносных сосудах и плаценте находится большая часть всего ECSOD, содержащегося в организме человека. Экспрессия мРНК ECSOD носит тканеспецифический характер: высокая экспрессия наблюдается в ткани легких, сердца, плаценты и поджелудочной железы, а низкая экспрессия характерна для ткани головного мозга. В респираторном тракте ECSOD экспрессируется только в определенных клетках: бронхиальных эпителиоцитах, альвеолоцитах II типа, альвеолярных макрофагах, интерстициальных фибробластах, эндотелиоцитах кровеносных сосудов (табл. 4) [25, 32]. Необходимо отметить, что ECSOD

**Таблица 3. Функции и локализация неферментных биоантиоксидантов [4, модификация]**

Биоантиоксиданты	Функции	Локализация
<i>Протеины</i>		
Альбумин	Хелатор Cu <sup>2+</sup> Инактивация OH <sup>*</sup> , HOCl	Экстрацеллюлярное пространство
Лактоферрин	Хелатор Fe <sup>2+</sup>	
Трансферрин	Хелатор Fe <sup>2+</sup>	
Ферритин	Хелатор Fe <sup>2+</sup>	
Церуплазмин	Хелатор Cu <sup>2+</sup> Окисление Fe <sup>2+</sup> Инактивация O <sup>2-•</sup>	
<i>Низкомолекулярные соединения</i>		
N-ацетилцистеин	Неселективная инактивация АКМ	Цитоплазма
Аскорбиновая кислота	Инактивация OH <sup>*</sup> , O <sup>2-•</sup>	
Таурин	Нейтрализация HOCl	
Карнозин	Инактивация OH <sup>*</sup> , O <sup>2-•</sup> и HOCl	
Глутатион	Инактивация OH <sup>*</sup> , O <sup>2-</sup>	Цитоплазма, митохондрии
Каротиноиды	Инактивация O <sup>2-•</sup> , HOCl	Биомембраны
Токоферол	Инактивация OH <sup>*</sup> , HOCl	
Убихинол	Инактивация OH <sup>*</sup>	
Мочевая кислота	Предотвращение перекисного окисления липидов	Экстрацеллюлярное пространство



может находиться и внутри некоторых фагоцитирующих клеток, в частности в нейтрофилах и макрофагах [22].

#### Индукция синтеза экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы и каталитический цикл

Активность экспрессии гена *ECSOD* индуцируется многими факторами. Показано, что альвеолоциты II типа реагируют усилением экспрессии гена *ECSOD* в ответ на действие  $IFN-\gamma$  и  $TNF-\alpha$ . По всей вероятности, возбуждение экспрессии гена опосредовано фактором транскрипции NF- $\kappa$ B, так как на промоторе гена *ECSOD* располагается NF- $\kappa$ B-связывающийся элемент. В 5'-нетранслируемом регионе гена *ECSOD* содержатся и другие регуляторные элементы, в том числе элемент арилуглеводородного рецептора, элемент антиоксидантного ответа (APE), глюкокортикоид-отвечающий элемент, мотив AP-1 [33]. Экспрессия мРНК *ECSOD* в гладкомышечных клетках сосудов увеличивается под воздействием вазоактивных биоагентов (гистамина, вазопрессина, окситоцина, эндотелина-1, ангиотензина II и серотонина), гормонов (фоллитропина, эстрогена), цАМФ, оксидантов и других [32]. В то время как TGF- $\beta$  и IL-1 ингибируют экспрессию *ECSOD* [20].

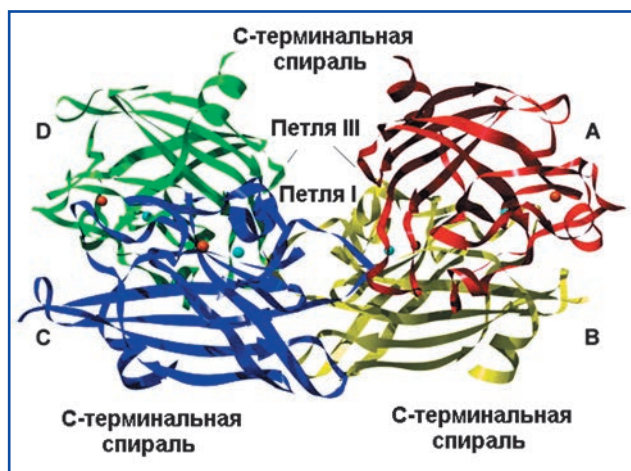


Рисунок 3. Модель молекулярной структуры тетрамера *ECSOD* [34]

Экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза дисмутирует супероксид-анион-радикал во внеклеточном пространстве, на поверхности клеточных мембран и в биологических жидкостях (каталитический цикл представлен в подразделе супероксиддисмутазы). *ECSOD* также проявляет пероксидазную активность. *ECSOD* катализирует реакцию, в которой в качестве субстрата используется  $H_2O_2$ , образуя промежуточную форму  $ECSOD\ Cu-OH^-$ , которая в последующем преобразуется в  $ECSOD\ Cu-OH$ . Последняя взаимодействует с анионом  $HCO_3^-$ , окисляя его до  $CO_3^-$ , и возвращается в активную форму. Оксидант  $CO_3^-$  может вступать в реакцию с другими соединениями (рис. 4). Поскольку каталаза и глутатионпероксидазы, обуславливающие деградацию  $H_2O_2$ , преимущественно расположены внутри клетки, в экстрацеллюлярном пространстве в процессе инактивации  $H_2O_2$  ключевую роль играют *ECSOD* и LPO [32].

#### Физиологическая роль экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы в респираторном тракте

*ECSOD*, модулируя действие АКМ, регулирует процесс воспаления и развитие фиброза легких. Помимо нейтрализации АКМ, фермент *ECSOD* также защищает эндотелий сосудов и клетки интерстициальной ткани легкого от деструктивного действия NO [28].

Развитие воспалительного процесса в респираторном тракте сопровождается снижением уровня представительства *ECSOD* в ткани, что связывают с притоком нейтрофилов, протеазы которых, отщепляя С-терминальный регион молекулы *ECSOD*, способствуют ее отрыву от поверхности мембран клеток, высвобождению из экстрацеллюлярного

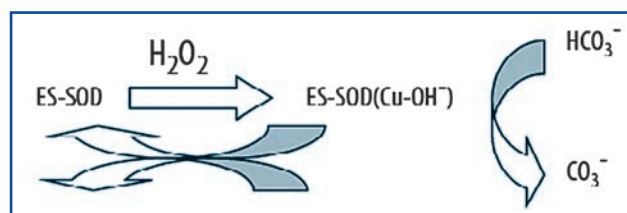


Рисунок 4. Пероксидазная функция *ECSOD* [32]

Таблица 4. Краткая характеристика *ECSOD* [26]

Изоформы SOD	Структура	Мм (kDa)	Хромосомная локализация гена	Локализация	Ион металла	Протеин, доставляющий ион	Экспрессирующие клетки ткани респираторного тракта
<i>ECSOD</i>	Гомотетрамер	135	4q21	Экстрацеллюлярное пространство	$Cu^{2+}$ (каталитический активный) $Zn^{2+}$ (поддерживает стабильность фермента)	АТОХ1 (транспортный протеин меди) МНК (АТФ-азы Менкеса)	Бронхиальные эпителиоциты, альвеолоциты II типа, альвеолярные макрофаги, интерстициальные фибробласты, эндотелиоциты легочных сосудов

Примечание: Мм – молекулярная масса.

матрикса и выходе в бронхоальвеолярную жидкость [12, 14]. Протеин ECSOD, специфически связываясь своим гепарин/матрикс-связывающим доменом с коллагеном I, IV типов, гепарансульфатами, гиалуроновой кислотой, защищает их от разрушительного действия АКМ. Учитывая, что фрагменты коллагена I, IV типов являются мощными хемоаттрактантами провоспалительных клеток, предупреждение деградации коллагеновых молекул может лежать в основе противовоспалительного действия ECSOD [13]. Показано, что присутствие ECSOD в бронхоальвеолярном секрете снижает выраженность воспалительного процесса. Снижение содержания ECSOD является существенным фактором, который стимулирует воспалительную реакцию в респираторном тракте [23]. Экспериментальная пневмония, вызванная кишечной палочкой, у мышей с нокаутом гена *ECSOD* протекала с достоверно более выраженным поражением легких, чем у диких мышей. Также ECSOD, содействуя фагоцитозу, способствует элиминации бактерий и ограничению очага воспаления легких [12].

Экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза, контролируя уровни биодоступности внеклеточного супероксид-анион-радикала, оксида азота и модулируя активность эндотелиоцитов, играет важную роль в регуляции артериального давления [31].

## Список литературы

1. Воскресенский О.Н. Биооксиданты — облигатные факторы питания / О.Н. Воскресенский, В.Н. Бобырев // *Вопр. мед. химии.* — 1992. — № 4. — С. 21.
2. Габитова Д.М. Антиоксидантная защитная система организма / Д.М. Габитова, В.О. Рыжикова, М.А. Рыжикова // *Башкирский химический журнал.* — 2006. — Т. 13, № 2. — С. 94.
3. Калинина Е.В. Участие тио-, перокси- и глутаредоксинов в клеточных редокс-зависимых процессах / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, А.Н. Саприн // *Успехи биологической химии.* — 2008. — Т. 48. — С. 319-331.
4. Активные формы кислорода в живых системах / А. Магеррамов, И.А. Алиев, У.Ф. Аскерова и др. // *Baki Universitetinin Xəbərləri.* — 2009. — Т. 4. — С. 41-52.
5. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification / A. Pastore, G. Federici, E. Bertini, F. Piemonte // *Clin. Chim. Acta.* — 2003. — Vol. 333. — P. 19-39. PMID: 12809732.
6. Altered expression of extracellular superoxide dismutase in mouse lung after bleomycin treatment / C.L. Fattman, C.T. Chu, S.M. Kulich et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 31, № 10. — P. 1198-1207. PMID: 11705698.
7. Comhair S.A. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases / S.A. Comhair, S.C. Erzurum // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2002. — Vol. 283, № 2. — P. L246-L255. PMID: 12114185.
8. Deplancke B. Redox control of the trans-sulfuration and glutathione biosynthesis pathways / B. Deplancke, H.R. Gaskins // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2002. — Vol. 5. — P. 85-92. PMID: 11790955.
9. Depletion of glutathione and ascorbate in lung lining fluid by respirable fibres / D.M. Brown, P.H. Beswick, K.S. Bell, K. Donaldson // *Ann. Occup. Hyg.* — 2000. — Vol. 44. — P. 101-108. PMID: 10717261.
10. Differential proteomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatics following segmental antigen challenge / J. Wu, M. Kobayashi, E.A. Sousa et al. // *Mol. Cell. Proteomics.* — 2005. — Vol. 4, № 9. — P. 1251-1264. PMID: 15951573.
11. Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells / S.A. Comhair, P.R. Bhatena, C. Farver et al. // *FASEB J.* — 2001. — Vol. 15. — P. 70-78. PMID: 11149894.
12. Extracellular superoxide dismutase in macrophages augments bacterial killing by promoting phagocytosis / M.L. Manni, L.P. To-mai, C.A. Norris et al. // *Am. J. Pathol.* — 2011. — Vol. 178, № 6. — P. 2752-2759. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.02.007.
13. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis / F. Gao, V.L. Kinnula, M. Myllärniemi, T.D. Oury // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 343-354. PMID: 17999630.
14. Fattman C.L. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine / C.L. Fattman, L.M. Schaefer, T.D. Oury // *Free Radic. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 35, № 3. — P. 236-256. PMID: 12885586.
15. Haddad J.J. O<sub>2</sub>-evoked regulation of HIF-1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B in perinatal lung epithelium requires glutathione biosynthesis / J.J. Haddad, S. Land // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — P. L492-L503. PMID: 10710521.
16. Haddad J.J. Thiol regulation of pro-inflammatory cytokines reveals a novel immunopharmacological potential of glutathione in the alveolar epithelium / J.J. Haddad, B. Safieh-Garabedian, N.E. Saadé, S.C. Land // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* — 2001. — Vol. 296. — P. 996-1005. PMID: 11181934.
17. Hu S. Human body fluid proteome analysis / S. Hu, J.A. Loo, D.T. Wong // *Proteomics.* — 2006. — Vol. 6, № 23. — P. 6326-6353. PMID: 17083142.
18. Human bronchoalveolar lavage: biofluid analysis with special emphasis on sample preparation / A. Plymoth, C.G. Löfdahl, A. Ekberg-Jansson et al. // *Proteomics.* — 2003. — Vol. 3, № 6. — P. 962-972. PMID: 12833521.
19. Kinnula V.L. Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway diseases // *Thorax.* — 2005. — Vol. 60, № 8. — P. 693-700. PMID: 16061713.
20. Kinnula V.L. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases / V.L. Kinnula, J.D. Crapo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167, № 12. — P. 1600-1619. PMID: 12796054.
21. Leroy B. Sample preparation of bronchoalveolar lavage fluid / B. Leroy, P. Falmagne, R. Wattiez // *Methods Mol. Biol.* — 2008. — Vol. 425. — P. 67-75. doi: 10.1007/978-1-60327-210-0\_6.
22. Localization of extracellular superoxide dismutase in rat lung: neutrophils and macrophages as carriers of the enzyme / B. Loenders, E. Van Mechelen, S. Nicolai et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 24, № 7-8. — P. 1097-1106. PMID: 9626563.
23. Loss of extracellular superoxide dismutase leads to acute lung damage in the presence of ambient air: a potential mechanism underlying adult respiratory distress syndrome / M.C. Gongora, H.E. Lob, U. Landmesser et al. // *Am. J. Pathol.* — 2008. — Vol. 173, № 4. — P. 915-926. doi: 10.2353/ajpath.2008.080119. Epub 2008 Sep 11.
24. Marklund S.L. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1982. — Vol. 79, № 24. — P. 7634-7638. PMID: 6961438.
25. Marklund S.L. Extracellular superoxide dismutase in human tissues and human cell lines // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 74, № 4. — P. 1398-1403. PMID: 6541229.
26. Miao L. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease / L. Miao, D.K. St Clair // *Free Radic. Biol. Med.* — 2009. — Vol. 47, № 4. — P. 344-356. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018. Epub 2009 May 25.
27. NF- $\kappa$ B protects lung epithelium against hyperoxia-induced nonapoptotic cell death-oncosis / W.R. Franek, D.M. Morrow, H. Zhu et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2004. — Vol. 37. — P. 1670-1679. PMID: 15477018.
28. Nozik-Grayck E. Extracellular superoxide dismutase / E. Nozik-Grayck, H.B. Suliman, C.A. Piantadosi // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2005. — Vol. 37, № 12. — P. 2466-2471. PMID: 16087389.
29. Oxygen sensing and redox signaling: the role of thioredoxin in embryonic development and cardiac diseases / M. Kobayashi-Miura, K. Shioji, Y. Hoshino et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2007. — Vol. 292, № 5. — P. H2040- H2050. PMID: 17293486.
30. Reddy S.P. The antioxidant response element and oxidative stress modifiers in airway diseases // *Curr. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 8, № 5. — P. 376-383. PMID: 18691064.

31. *Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension* / M.C. Gongora, Z. Qin, K. Laude et al. // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 48. — P. 473-481. PMID: 16864745.

32. *Skrzycki M. Zewnątrzkomórkowa dysmutaza ponadtlenkowa (EC-SOD) — budowa, właściwości i funkcje* / M. Skrzycki, H. Czeczot // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. — 2004. — Vol. 58. — P. 301-311. PMID: 15280800

33. *Superoxide dismutase 3, extracellular (SOD3) variants and lung function* / K. Ganguly, M. Depner, C. Fattman et al. // *Physiol. Genomics*. — 2009. — Vol. 37, № 3. — P. 260-267. doi: 10.1152/physiolgenomics.90363.2008. Epub 2009 Mar 24.

34. *The structure of human extracellular copper-zinc superoxide dismutase at 1.7 Å resolution: insights into heparin and collagen binding* / S.V. Antonyuk, R.W. Strange, S.L. Marklund, S.S. Hasnain // *J. Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 388, № 2. — P. 310-326. doi: 10.1016/j.jmb.2009.03.026. Epub 2009 Mar 14.

35. *Wattiez R. Proteomics of bronchoalveolar lavage fluid* / R. Wattiez, P. Falmagne // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* — 2005. — Vol. 815, № 1-2. — P. 169-178. PMID: 15652807.

Получено 26.04.16 ■

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Волосовець О.П.<sup>2</sup>, Худяков О.Є.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

#### АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ Антиоксидантні ефектори в надепітеліальному й екстрацелюлярному просторі (частина 1)

**Резюме.** В огляді літератури викладені сучасні дані щодо антиоксидантної системи респіраторного тракту. Показана локалізація компонентів і функціонування ферментної ланки антиоксидантної системи в респіраторному тракті. Викладена характеристика протеїнового складу рідини бронхоальвеолярного лаважу. Представлено зміни вмісту різних протеїнів у рідині бронхоальвеолярного лаважу після впливу алергена у хворих на бронхіальну астму. Показано функції й локалізацію неферментних біоантиоксидантів бронхоальвеолярного секрету. Докладно розглянуті характеристика, індукція синтезу й фізіологічна роль у респіраторному тракті антиоксидантного ферменту бронхоальвеолярного секрету — екстрацелюлярної супероксиддисмутази.

**Ключові слова:** антиоксидантна система, респіраторний тракт, антиоксидантні ефектори.

Abaturov O.Ye.<sup>1</sup>, Volosovets O.P.<sup>2</sup>, Khudiakov O.Ye.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

#### THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE RESPIRATORY TRACT Antioxidant Effectors in Supraepithelial and Extracellular Space (Part 1)

**Summary.** The review of literature presents the current data about the antioxidant system of the respiratory tract. The localization of the components and functioning of the enzyme link of antioxidant defense in the respiratory tract are described. The protein content of the bronchoalveolar lavage is characterized. The changes in the content of various proteins in the bronchoalveolar lavage fluid after exposure to an allergen in patients with bronchial asthma are presented. There were shown the function and localization of non-enzymatic bioantioxidants of lung fluid. The characteristics, synthesis induction and physiological role in the respiratory tract of the antioxidant enzyme of lung fluid — extracellular superoxide dismutase were considered in detail.

**Key words:** antioxidant system, respiratory tract, antioxidant effectors.