



УДК 612.015.3:546.215

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

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

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АКТИВИРОВАННЫХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ МЕТАБОЛИТОВ В РЕСПИРАТОРНОМ ТРАКТЕ. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ (часть 2)

Резюме. В обзоре даны общие представления о механизмах провоспалительного действия активированных кислородсодержащих метаболитов.

Ключевые слова: активированные кислородсодержащие метаболиты, легкие.

Введение

Активированные кислородсодержащие метаболиты (АКМ) являются активными регуляторами воспалительного процесса, которые влияют на активность множества компонентов внутриклеточных сигнальных путей: АНР, АР-1, АТМ, цАМФ, цАМФ-зависимой РКА, CDK5, с-мус, CREB, циклинов, FOXO, HIF-1 α , JAK/STAT, JNK, MAPK, mTor, NF- κ B, NFR2, PI3K/Akt, p38, p53, PKC, PPAR γ , PTEN, РТРs/РТКs, SP1, WNT и других [29, 37].

Особую роль в активации внутриклеточных путей играют АКМ, продуцируемые в редоксосомах (редокс-активных эндосомах) в результате рецептор-ассоциированного возбуждения. Так, например, в состоянии покоя клетка экспрессирует NOX, анионные каналы и рецепторы IL-1R1 или TNFR1 на поверхности цитоплазматической мембраны. После взаимодействия IL-1 β и TNF- β со специфическими для них рецепторами происходят образование рецептосомы и рекрутирование адаптерных молекул (MyD88 или TRADD). В последующем индуцируется эндоцитоз участка мембраны, в который вмонтированы IL-1R1 и компоненты NOX, удерживаемые рядом в составе липидного рафта за счет повышенной концентрации холестерина. В процессе эндоцитоза активное участие принимает кавеолин, «отшнуровывание» везикулы от плазмалеммы происходит при помощи динамина. В стенке сформированной таким образом эндосомы происходит перемещение субъединиц рhoxco сборкой НАДФН-оксидазы, которая начинает генерировать суперок-

сид анион-радикал во внутреннее пространство, за счет чего эти везикулы получили название «редоксосомы» [25].

Супероксид анион-радикал, не обладая способностью самостоятельно проникать через мембрану эндосомы, накапливается и дисмутирует в перекись водорода, молекулы которой легко преодолевают мембранный барьер редоксосомы и проникают в цитоплазму клетки. Некоторая часть супероксид анион-радикала также попадает в цитоплазму клетки, но через хлоридные каналы (ClC-3, ClCswell). Локализованная продукция перекиси водорода на поверхности редоксосомы приводит к передаче редокс-специфических либо рецептор-ассоциированных сигналов на нижерасположенные в сигнальном каскаде компоненты (IRAK/TRAF6 или TRAF2), что обуславливает активацию фактора транскрипции NF- κ B. Накопление в цитоплазме перекиси водорода ведет к окислению протеина Rac1 на поверхности эндосомы/редоксосомы. И, как следствие процесса окисления, резко снижается уровень ассоциации между молекулами Rac1 и SOD₁. Протейн Rac1 в отсутствие взаимосвязи с SOD₁ быстро гидролизует ГТФ и становится неактивным, что обу-

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

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

словливает прекращение NOX-ассоциированной продукции супероксид анион-радикала [25].

Среди множества редокс-модифицируемых протеинов, которые участвуют во внутриклеточной сигнализации, особое место занимают рецепторы, киназы, фосфатазы, факторы транскрипции и пероксиредоксины. Данные протеины содержат редокс-активные цистеиновые или метиониновые

остатки, окисление которых изменяет активность возбуждения сигнальных путей (табл. 1) [30].

Редоксосомы также могут участвовать в функционировании антиген-представляющих клеток адаптивной иммунной системы. Учитывая, что окислительно-восстановительное состояние поздних эндосом в антиген-представляющих клетках регулируется IFN- γ -индуцибельными лизосомаль-

Таблица 1. Сигнальные компоненты редоксосом [30]

Протеин или молекула	Функции
NOX1 или NOX2	Генерирует $O_2^{\cdot -}$ на просвет редоксосом
p67 ^{phox} (NOXA1?)	Активирует NOX
p47 ^{phox} (NOXA01, Tks4, Tks5?)	Организует NOX
p22 ^{phox}	Активирует NOX
Супероксид анион-радикал ($O_2^{\cdot -}$)	АКМ
Перекись водорода (H_2O_2)	АКМ
ClC-3 и ClC _{swell}	Анионный канал, обеспечивает контролируемую диффузию $O_2^{\cdot -}$ из редоксосом в цитоплазму; участвует в управлении градиентов pH на мембране редоксосом
IL-1 β	Цитокин, инициирующий редоксосомальный сигнал, который приводит к возбуждению NF- κ B сигнального пути
TNF- α	Цитокин, инициирующий редоксосомальный сигнал, который приводит к возбуждению NF- κ B и/или ATF-1 сигнального пути
IFN- γ	Цитокин, который может активировать некоторые сигнальные пути редоксосомы
Холестерин	Структурный компонент липидного рафта; необходим для активации NOX2 в фагосомах и, вероятно, играет важную роль в редоксосомах; может связывать ацилированные хвосты протеинов семейства Src
Сфинголипиды	Структурный компонент липидного рафта
Кавеолыны	Группа мембранных белков рецептор-независимого эндоцитоза
Динамин	Эукариотическая клеточная ГТФаза, участвующая в эндоцитозе
Антиген-1 ранней эндосомы (EEA1)	Маркер ранних эндосом
Rab5	Регулирует активность Rac
IL-1R	Рецептор IL-1 β
Rho-диссоциированный ингибитор гуанин-нуклеотида (RhoGDI)	Предотвращает транслокацию Rac к мембранам; удерживает Rac в цитоплазме клетки
Rac1 или Rac2	Действует как ГТФаза, дефосфорилирует ГТФ до ГДФ, останавливает деятельность NOX
Vav1 (или Vav2?)	Фактор обмена гуанин-нуклеотида (GEF)
c-Src	Активирует редоксосомальную сигнальную систему, механизм активации неизвестен; возможно, фосфорилирует Vav1 или Vav2
MyD88	Адаптерная молекула IL-1R, участвующая в активации ИКК протеинкиназы
Тирозиновые протеинфосфатазы (PTP)	Может активировать c-Src; однако не существует прямых доказательств участия PTP в редоксосомальной сигнализации
Супероксиддисмутаза-1 (SOD1; Cu, Zn SOD)	Дисмутирует $O_2^{\cdot -}$ в H_2O_2 ; связывает Rac, предотвращая конверсию ГТФ в ГДФ, поддерживает активность NOX
TRAF6	Рекрутируется IL-1R с последующей активацией ИКК протеинкиназы
IRAK	Рекрутируется IL-1R с последующей активацией ИКК протеинкиназы
TNFR1	Рецепция TNF- α
TRAF2	Рекрутируется TNFR1 с последующей активацией ИКК протеинкиназы
TRADD/RIP	Рекрутируется TNFR1 с последующей активацией ИКК протеинкиназы
Алсин	Обладает активностью GEF, может выступать в качестве GEF по отношению к Rac1 или Rab5; влияет на уровень генерации АКМ в редоксосомах глии
Ангиотензин II	Активирует Rac1-/NOX2-активные редоксосомы в кардиомиоцитах

ными тиол-редуктазами (GILT), которые редуцируют дисульфидные связи эндосомальных протеинов в моноцитах, предполагают, что в ранних эндосомах тиолы данных протеинов окисляются во время NOX-опосредованных окислительных событий [30].

Провоспалительное действие АКМ

Провоспалительные эффекты АКМ обусловлены: 1) их способностью активировать TLR; 2) возбуждать MAPK-ассоциированные пути; 3) индуцировать активность ядерного фактора κB (NF- κB), факторов сигнальной трансдукции и активации транскрипции (STAT), активирующего протеина-1 (AP-1), фактора-1 раннего ростового ответа (EGR-1 — early growth response factor-1) и других факторов транскрипции [15, 27], способностью H_2O_2 непосредственно активировать киназы I κB [9]; 4) влиять на эпигенетические механизмы активации провоспалительных

генов [1]; 5); образовывать в результате взаимодействия с протеинами, липидами окисленные галогены, органические гидропероксиды ROOH, обладающие провоспалительным действием [2, 5].

Показано, что АКМ могут как непосредственно активировать TLR2, TLR4 альвеолярных макрофагов, так и усиливать возбуждение их сигнальных путей, способствуя провоспалительной реакции (рис. 1) [19, 38, 39].

АКМ являются важнейшими модуляторами активности MAPK. Наиболее чувствительными к действию АКМ молекулами являются PTP (protein-tyrosine phosphatase — тирозиновая протеинфосфатаза), фосфорилирование которых в настоящее время признано в качестве основного регулирующего механизма внутриклеточной сигнализации [16, 26]. АКМ активируют рецепторные PTP и несколько нереперторных тирозиновых протеинкиназ, при-

Таблица 2. Транскрипционные факторы, активность которых модулируется АКМ [3]

Фактор транскрипции	Влияние АКМ	Физиологическое значение
AhR	Конкуренция HIF и AhR	Ингибирование связывания с ДНК
AP-1	Фосфорилирование c-Jun и c-Fos	Усиление взаимодействия c-Jun и c-Fos с CBP/p300 и активации транскрипции
	Активация ASK-1 за счет окисления связанных Trx (или Grx)	Деингибирование ASK-1 и активация JNK
	Ассоциированная с окислением диссоциации GST π или GST μ с ASK-1 и JNK	Активация JNK
	Окисление Cys ¹⁵⁴ молекулы c-Fos и Cys ²⁷² в молекулы c-Jun	Ингибирование связывания с ДНК
β -катенин	Окисление тиоловых групп нуклеоредоксина	Высвобождение нуклеоредоксина, активирующего β -катенин
EGR-1	Обратимое окисление цистеина домена 3-Zn-пальца	Ингибирование связывания с ДНК
FOXO	Окисление цистеина PTP1b	Активация Akt
	Формирование внутримолекулярных дисульфидных связей между Cys ²⁹⁷ и Cys ³¹¹ молекулы Akt	Увеличение аффинитета Akt к PP2A, дефосфорилирование и инактивация Akt
	Окислительная активация JNK	
GR	Окисление домена Zn-пальца	Ингибирование связывания с ДНК
HIF-1 α	Окисление Fe ²⁺ в Fe ³⁺	Активация HIF
p53	Активация MAPKs	Фосфорилирование и активация p53, усиление апоптоза
	Окисление консервативных остатков цистеина в ДНК-связывающем домене и домене Zn-пальца	Ингибирование связывания с ДНК
pax-5, -8	Окисление Cys ⁴⁵ и Cys ⁵⁷ молекулы Pax-8	Ингибирование связывания с ДНК
	Формирование внутримолекулярных дисульфидных связей в молекуле Pax-5	Ингибирование связывания с ДНК
NF- κB	Формирование внутримолекулярных дисульфидных связей в LC8	Высвобождение и активация NF- κB
NRF2	Модуляция Cys ²⁷² и Cys ²⁸⁸ молекулы KEAP1	Предупреждение убиквитинилирования и активация NRF2
	Модуляция Cys ¹⁵¹	Предупреждение убиквитинилирования и деградации NRF2
Sp1	Окисление цистеинового остатка в домене 3-Zn-пальца	Ингибирование связывания с ДНК
TTF	Окисление цистеинового остатка в домене 3-Zn-пальца	Ингибирование связывания с ДНК
USF	Окисление Cys ²²⁹ и Cys ²⁴⁸	Ингибирование связывания с ДНК

надлежащих к семейству Src и Janus киназ. Показано, что под влиянием АКМ повышается активность экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназы (ERK), С-Jun N-терминальной киназы (JNK), р38-киназы, фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K), что приводит к активации факторов транскрипции AP-1, ATF2, CBP, ELK-1 [7, 27].

По мнению John J. Haddad [10], изменения в структуре генной экспрессии клеток, происходящие под влиянием регулирующих факторов транскрипции, являются ведущими компонентами механизмов, которые определяют клеточные ответные реакции на флуктуации окислительно-восстановительного потенциала. АКМ изменяют активность многих факторов транскрипции (табл. 2) [29].

На протяжении более десяти лет известно, что NF-κB является кислород-сенситивным фактором транскрипции. NF-κB-ассоциированная активация продукции провоспалительных цитокинов, в том числе и IL-1β, нуждается в АКМ, в частности генерируемых НАДФ-оксидазой. АКМ-ассоциированная индукция фактора транскрипции NF-κB в клетках бронхопальмональной системы приводит к возбуждению генов, ответственных за синтез интерлейкинов (IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8/CXCL8, IL-12), TNF-α, лимфотоксина-α, IFN-β, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), α-цепей рецептора IL-2, острофазовых белков (сывороточного амилоидного А-протеина; компонентов B, C₃, C₄ системы

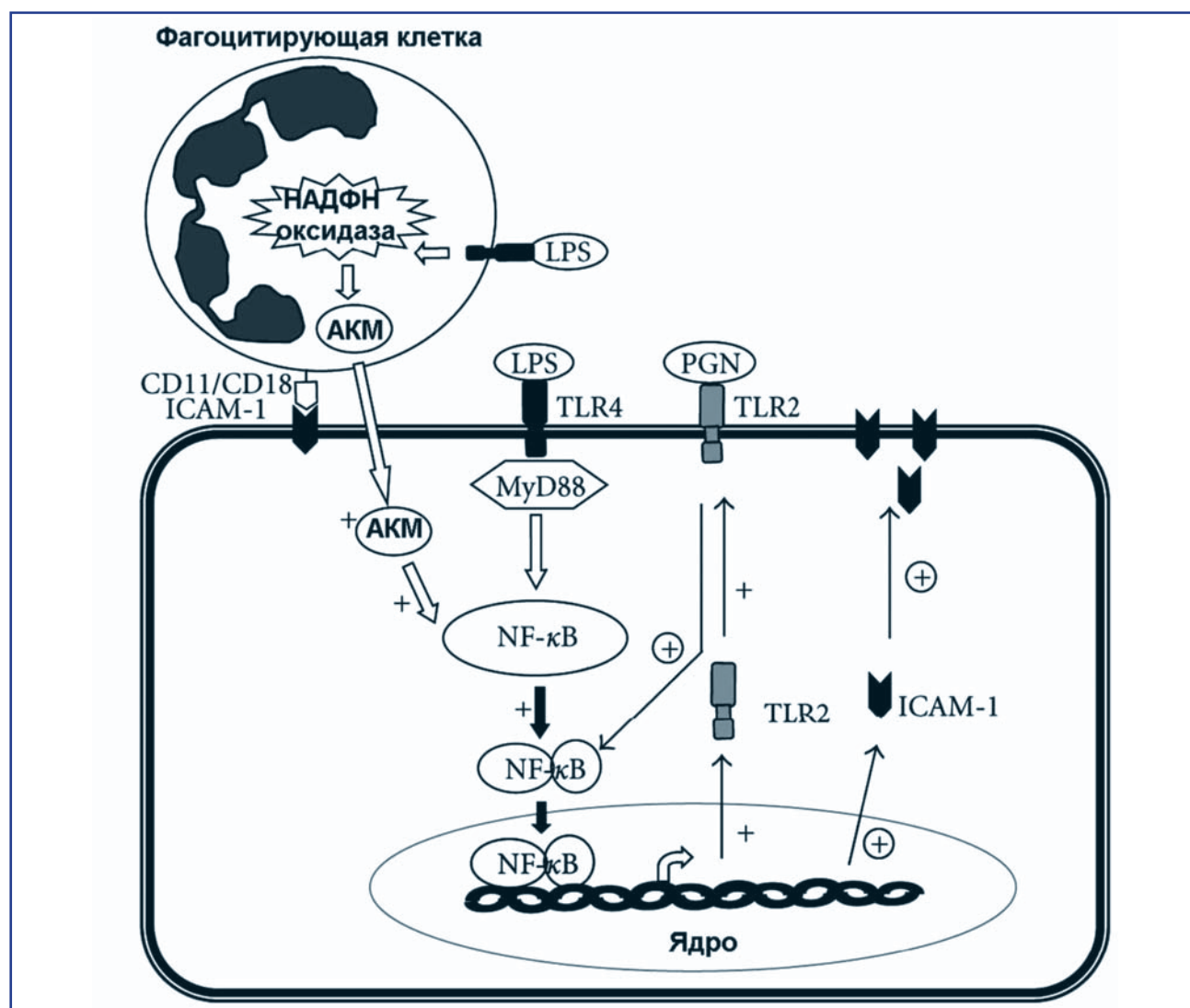


Рисунок 1. Влияние АКМ на TLR-ассоциированное возбуждение [38]

Примечание. LPS-возбуждение TLR4-фагоцитирующих клеток вызывает активацию НАДФН-оксидазы с последующей генерацией АКМ, а взаимодействие LPS и TLR4 эпителиоцитов, эндотелиоцитов через NF-κB-ассоциированные сигнальные пути способствует экспрессии TLR2 и ICAM-1. Усиление экспрессии ICAM-1 обуславливает адгезию нейтрофилов. АКМ усиливают активность NF-κB-ассоциированных сигнальных путей и экспрессию TLR2 (+), которые в ответ на взаимодействие с пептидогликанами (PGN) патогенных микроорганизмов обуславливают дополнительную экспрессию молекулы адгезии ICAM-1 (+). Таким образом, АКМ, генерируемые НАДФН-оксидазой, активируют TLR-опосредованные сигнальные пути и усиливают защитную реакцию в ответ на вторжение патогенных микроорганизмов.

комплемента, кислого α_1 -гликопротеина), молекул адгезии (межклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1/CD54), межклеточной адгезивной молекулы 2 (ICAM-2/CD102), адгезивной молекулы 1 сосудистого эндотелия (VCAM-1), адгезивной молекулы 1 клеток слизистых оболочек (MACAM-1), E-селектина, иммунорегуляторных молекул (легких к-цепей иммуноглобулинов, инвариантных цепей), α - и β -рецепторных цепей TCR T-клеток; продуктов локусов A, B, C HLA — антигенов класса I и локусов DR, DQ, DP HLA — антигенов класса II; β_2 -микроглобулина; ингибитора κ B, p53; транспортера, ассоциированного с процессингом антигена, iNOS, COX₂ [10, 22, 23]. Однако другими авторами представлены данные о том, что АКМ не индуцируют, а, окисляя Cys⁶² протеина p50, ингибируют активность связывания фактора транскрипции NF- κ B с ДНК [6, 20]. Оксиданты могут специфично ингибировать активность NF- κ B-пути в эпителиальных клетках респираторного тракта, S-убиквитинилируя цистеиновый остаток 179 (Cys¹⁷⁹) IKK β [24]. Показано, что антиоксидантная терапия, применяемая при лечении заболеваний легких, подавляет активность фактора NF- κ B [10].

Фактор транскрипции NF- κ B изменяет уровень экспрессии про- и антиоксидантных генов (рис. 2).

АКМ индуцируют активность митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) — ERK 1/2, JNK, p38, которые возбуждают протеины c-Jun, Jun B, Jun D, c-Fos, Fos B, Fra-1, Fra-2, являющихся чле-

нами семейства фактора транскрипции AP-1. Фактор транскрипции AP-1 играет основную роль в регуляции активности значительного количества генов, которые участвуют в воспалении и иммунном ответе. В частности, AP-1 индуцирует синтез кателицидина, сурфактантных белков A и D, секреторного белка клеток Клара, обладающих выраженной антимикробной активностью. При инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания AP-1 активирует транскрипцию генов матриксных металлопротеиназ — MMP-1, MMP-2, MMP-12; цитокинов — IL-4, IL-5, IL-10; интерферонов; адгезинов — ICAM-1/CD54, ICAM-2/CD102, VCAM-1, E-селектина; хемоаттрактантов — IL-8/CXCL8, CXCL12/SDF-1 [18, 28].

АКМ-зависимой активации факторов транскрипции STAT предшествует индукция рецептор-ассоциированного семейства Janus-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2), которые фосфорилируют белки STAT, обуславливая их перемещение в ядро клетки, где они связываются с cis-элементами ДНК и возбуждают экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, iNOS [11], а также супероксиддисмутазы, генов, регулирующих рост клетки. Возбуждение STAT, так же как и NF- κ B, ингибируется биоантиоксидантами [4].

АКМ достоверно ускоряют процесс ацетилирования гистоновых белков, тем самым усиливая транскрипцию провоспалительных генов [33]. В экспериментальных работах было показано, что под

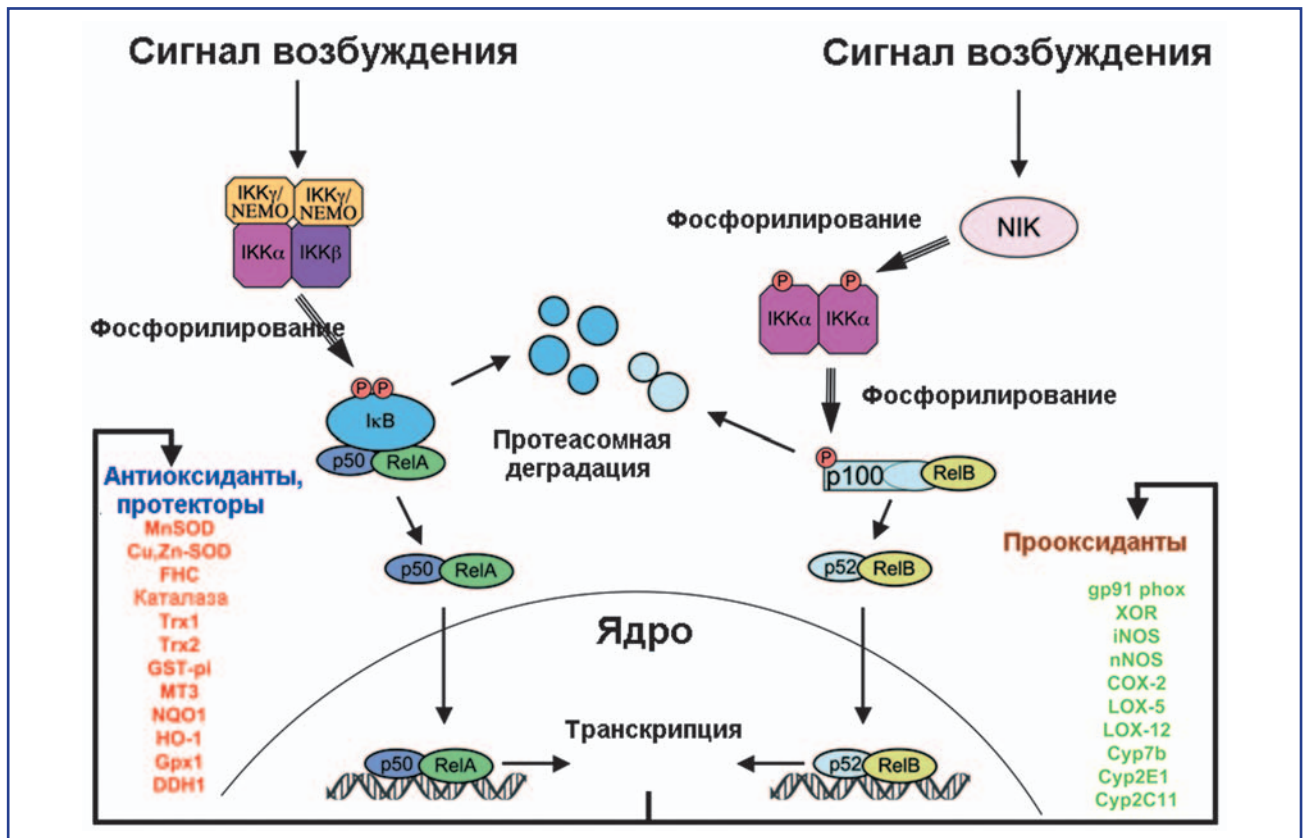


Рисунок 2. Влияние NF- κ B на транскрипцию про- и антиоксидантных генов [22]

влиянием АКМ в бронхиальных и альвеолярных эпителиоцитах, альвеолярных макрофагах респираторного тракта увеличивается экспрессия генов TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8/CXCL8, ICAM-1/CD54, CCL3/MIP-1 α , GM-CSF, iNOS, COX-2 [27].

Перекись водорода индуцирует активное и пассивное высвобождение HMGB1 из макрофагов и моноцитов дозозависимым способом. По всей вероятности, высвобождение HMGB1 связано с активацией MAPK- и CRM1-ассоциированных сигнальных путей [17]. Амфотерин (HMGB1) — негистоновый высококонсервативный хроматин-ассоциированный box1-белок группы протеинов высокой мобильности, который в физиологических условиях конститутивно экспрессируется и локализуется в ядре клетки, где принимает участие в регуляции транскрипции генов, ремодуляции хроматина и репарации ДНК [32].

Мыши с нокаутным геном HMGB1 погибают от выраженной гипогликемии в первые 24 часа жизни. В каждой клетке содержится приблизительно 10^6 молекул HMGB1. Протеин HMGB1 пассивно высвобождается при некротической (но не апоптотической) гибели клетки и активно секретируется макрофагами после индукции не только АКМ, но и IFN- γ , TNF- α и агонистами TLR3, TLR4 [8, 31]. Высвобожденный протеин HMGB1 взаимодействует по крайней мере с пятью различными мембранными рецепторами клеток иммунной системы: RAGE, TLR-2, TLR-4, триггерным рецептором, экспрессируемым на миелоидных клетках 1 (triggering receptor expressed on myeloid cells 1 — TREM1) и CD24, которые активируют MAPK, NF- κ B и PI3K/АКТ сигнальные пути. HMGB1, непосредственно взаимодействуя с TLR2, TLR4, TLR9, индуцирует матурацию DC и вызывает активацию макрофагов, Т-лимфоцитов, эндотелиоцитов, обуславливая продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1F1/IL-1 α , IL-1F2/IL-1 β , IL-6, IL-8/CXCL8) [13, 14, 21, 36]. Взаимодействие HMGB1 с TLR4 способствует увеличению экспрессии и представлению TLR2 на поверхности цитоплазматической мембраны альвеолярных макрофагов и эндотелиоцитов сосудов легких. Ассоциация HMGB1/TLR4 индуцирует TLR4-MуD88-IRAK4-сигнальный путь, что приводит к возбуждению p38 MAPK и Akt-пути, обуславливая индуцибельную активацию НАДФН-оксидазы, экспрессию ICAM-1, макрофагальную продукцию IL-23. В свою очередь, IL-23 через IL-17-G-CSF-опосредованный механизм вызывает высвобождение полиморфноядерных лейкоцитов из костного мозга в периферическое русло крови. Однако были представлены экспериментальные данные и о том, что HMGB1 непосредственно не вызывает активацию TLR [12, 35].

Однако окисление аминокислотного остатка Cys¹⁰⁶ молекулы HMGB1 является достаточным для того, чтобы заблокировать иммуногенное действие данного протеина на дендритные клетки [34].

Список литературы

1. Afanas'ev I. New nucleophilic mechanisms of ROS-dependent epigenetic modifications: comparison of aging and cancer // *Aging Dis.* — 2013, Oct 21. — 5(1). — 52-62. — doi: 10.14336/AD.2014.050052.
2. Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease // I. Dalle-Donne, R. Rossi, R. Colombo, D. Giustarini, A. Milzani // *Clin. Chem.* — 2006 Apr. — 52(4). — 601-23. — doi: 10.1373/clinchem.2005.061408.
3. Brigelius-Floh R., Floh L. Basic principles and emerging concepts in the redox control of transcription factors // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2011, Oct 15. — 15(8). — 2335-81. — doi: 10.1089/ars.2010.3534.
4. Comhair S.A., Erzurum S.C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2002 Aug. — 283(2). — L246-55. — doi: 10.1152/ajplung.00491.2001.
5. Davies M.J. The oxidative environment and protein damage // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2005, Jan 17. — 1703(2). — 93-109.
6. Evidence that reactive oxygen species do not mediate NF- κ B activation // M. Hayakawa, H. Miyashita, I. Sakamoto, M. Kitagawa, H. Tanaka, H. Yasuda, M. Karin, K. Kikugawa // *EMBO J.* — 2003, Jul 1. — 22(13). — 3356-66. — doi: 10.1093/emboj/cdg332.
7. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T. Cronin, M. Mazur, J. Telser // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2007. — 39(1). — 44-84.
8. Gauley J., Pisetsky D.S. The translocation of HMGB1 during cell activation and cell death // *Autoimmunity.* — 2009 May. — 42(4). — 299-301.
9. H₂O₂ in the induction of NF- κ B-dependent selective gene expression // L. Cyrne, V. Oliveira-Marques, H.S. Marinho, F. Antunes // *Methods Enzymol.* — 2013. — 528. — 173-88. — doi: 10.1016/B978-0-12-405881-1.00010-0.
10. Haddad J.J. Science review: Redox and oxygen-sensitive transcription factors in the regulation of oxidant-mediated lung injury: role for nuclear factor- κ B // *Crit. Care.* — 2002 Dec. — 6(6). — 481-90. — doi: 10.1186/cc1839.
11. Harrison D.A. The Jak/STAT pathway // *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* — 2012, Mar 1. — 4(3). — pii: a011205. — doi: 10.1101/cshperspect.a011205.
12. High mobility group box 1 protein binding to lipopolysaccharide facilitates transfer of lipopolysaccharide to CD14 and enhances lipopolysaccharide-mediated TNF- α production in human monocytes // J.H. Youn, Y.J. Oh, E.S. Kim, J.E. Choi, J.S. Shin // *J. Immunol.* — 2008, Apr 1. — 180(7). — 5067-74. — doi: 10.4049/jimmunol.180.7.5067.
13. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer // G.P. Sims, D.C. Rowe, S.T. Rietdijk, R. Herbst, A.J. Coyle // *Ann. Rev. Immunol.* — 2010. — 28. — 367-88. — doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132603.
14. HMGB1: endogenous danger signaling // J.R. Klune, R. Dhu-par, J. Cardinal, T.R. Billiar, A. Tsung // *Mol. Med.* — 2008 Jul — Aug. — 14(7-8). — 476-84. — doi: 10.2119/2008-00034.Klune.
15. Hsu H.-Y., Wen M.-H. Lipopolysaccharide-mediated Reactive Oxygen Species and Signal Transduction in the Regulation of Interleukin-1 Gene Expression // *J. Biol. Chem.* — 2002, Jun 21. — 277(25). — 22131-9.
16. Hunter T. Tyrosine phosphorylation: thirty years and counting // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — 2009 Apr. — 21(2). — 140-6. — doi: 10.1016/j.ceb.2009.01.028.
17. Hydrogen peroxide in inflammation: messenger, guide, and assassin // C. Wittmann, P. Chockley, S.K. Singh, L. Pase, G.J. Lieschke, C. Grabher // *Adv. Hematol.* — 2012. — 2012. — 541471. — doi: 10.1155/2012/541471.
18. Karamouzis V., Konstantinopoulos P.A., Papavassiliou A.G. The Activator Protein-1 Transcription Factor in Respiratory Epithelium Carcinogenesis // *Mol. Cancer. Res.* — 2007 Feb. — 5(2). — 109-20. — doi: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0311.
19. Karki R., Igwe O.J. Toll-like receptor 4-mediated nuclear factor kappa B activation is essential for sensing exogenous oxidants to propagate and maintain oxidative/nitrosative cellular stress // *PLoS One.* — 2013, Sep 18. — 8(9). — e73840. — doi: 10.1371/journal.pone.0073840.

20. Krause K.-H. Tissue Distribution and Putative Physiological Function of NOX Family NADPH Oxidases // *Jpn J. Infect. Dis.* — 2004 Oct. — 57(5). — S28-9.
21. Lee K.-M., Seong S.-Y. Partial role of TLR4 as a receptor responding to damage-associated molecular pattern // *Immunol. Lett.* — 2009, Jun 30. — 125(1). — 31-9. — doi: 10.1016/j.imlet.2009.05.006.
22. Morgan M.J., Liu Z.G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling // *Cell. Res.* — 2011 Jan. — 21(1). — 103-15. — doi: 10.1038/cr.2010.178.
23. Nordberg J., Arner E.S. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001, Dec 1. — 31(11). — 1287-312. — doi: 10.1016/S0891-5849(01)00724-9.
24. Nuclear factor kappaB, airway epithelium, and asthma: avenues for redox control / Y.M. Janssen-Heininger, M.E. Poynter, S.W. Aesif, C. Pantano, J.L. Ather, N.L. Reynaert, K. Ckless, V. Anathy, J. van der Velden, C.G. Irvin, A. van der Vliet // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2009, May 1. — 6(3). — 249-55. — doi: 10.1513/pats.200806-054RM.
25. Oakley F.D., Abbott D., Li Q., Engelhardt J.F. Signaling components of redox active endosomes: the redoxosomes // *Antioxid. Redox Signal.* — 2009 Jun. — 11(6). — 1313-33. — doi: 10.1089/ARS.2008.2363.
26. Protein tyrosine phosphatase SHP-2 is positively involved in platelet-derived growth factor-signaling in vascular neointima formation via the reactive oxygen species-related pathway / K.J. Won, H.M. Lee, C.K. Lee, H.Y. Lin, H. Na, K.W. Lim, H.Y. Roh, S. Sim, H. Song, W.S. Choi, S.H. Lee, B. Kim // *J. Pharmacol. Sci.* — 2011. — 115(2). — 164-75 // <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.10250FP>
27. Rahman I. Oxidative Stress, Chromatin Remodeling and Gene Transcription in Inflammation and Chronic Lung Diseases // *J. Biochem. Mol. Biol.* — 2003, Jan 31. — 36(1). — 95-109.
28. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation // *Eur. Respir. J.* — 2000 Sep. — 16(3). — 534-54.
29. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? // *Free Radic. Biol. Med.* — 2010, Dec 1. — 49(11). — 1603-16. — doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
30. Spencer N.Y., Engelhardt J.F. The basic biology of redoxosomes in cytokine-mediated signal transduction and implications for disease-specific therapies // *Biochemistry.* — 2014, Mar 18. — 53(10). — 1551-64. — doi: 10.1021/bi401719r.
31. Srikrishna G.H., Freeze H. Endogenous Damage-Associated Molecular Pattern Molecules at the Crossroads of Inflammation and Cancer // *Neoplasia.* — 2009 Jul. — 11(7). — 615-28. — PMID: PMC2697348.
32. Štros M. HMGB proteins: Interactions with DNA and chromatin // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010 Jan — Feb. — 1799(1-2). — 101-13. — doi: 10.1016/j.bbagr.2009.09.008.
33. Sundar I.K., Caito S., Yao H., Rahman I. Oxidative stress, thiol redox signaling methods in epigenetics // *Methods Enzymol.* — 2010. — 474. — 213-44. — doi: 10.1016/S0076-6879(10)74013-1.
34. Tang D., Kang R., Zeh H.J. 3rd, Lotze M.T. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011, Apr 1. — 14(7). — 1315-35. — doi: 10.1089/ars.2010.3356.
35. The alarmin HMGB1 acts in synergy with endogenous and exogenous danger signals to promote inflammation / H.S. Hreggvidsdottir, T. Ostberg, H. Wahamaa, H. Schierbeck, A.C. Aveberger, L. Klevenvall, K. Palmblad, L. Ottosson, U. Andersson, H.E. Harris // *J. Leukoc. Biol.* — 2009 Sep. — 86(3). — 655-62. — doi: 10.1189/jlb.0908548.
36. Tsung A., Tohme S., Billiar T.R. High-mobility group box-1 in sterile inflammation // *J. Intern. Med.* — 2014 Nov. — 276(5). — 425-43. — doi: 10.1111/joim.12276.
37. Wrzaczek M., Brosché M., Kangasjärvi J. ROS signaling loops — production, perception, regulation // *Curr. Opin. Plant. Biol.* — 2013 Oct. — 16(5). — 575-82. — doi: 10.1016/j.pbi.2013.07.002.
38. Xiang M., Fan J. Pattern recognition receptor-dependent mechanisms of acute lung injury // *Mol. Med.* — 2010 Jan — Feb. — 16(1-2). — 69-82. — doi: 10.2119/molmed.2009.00097.
39. Xiang M., Fan J., Fan J. Association of Toll-like receptor signaling and reactive oxygen species: a potential therapeutic target for posttrauma acute lung injury // *Mediators Inflamm.* — 2010. — pii: 916425. — doi: 10.1155/2010/916425.

Получено 26.12.14 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.²¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

МЕХАНІЗМ ДІЇ АКТИВОВАНИХ КИСНЕВМІСНИХ МЕТАБОЛІТІВ У РЕСПІРАТОРНОМУ ТРАКТІ. ПРОЗАПАЛЬНА ДІЯ (ЧАСТИНА 2)

Резюме. В огляді подано загальні уявлення про механізми прозапальної дії активованих кисневмісних метаболітів.

Ключові слова: активовані кисневмісні метаболіти, лєгені.

Abaturov A.Ye.¹, Volosovets A.P.²¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk²National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

MECHANISM OF ACTION OF ACTIVATED OXYGEN-CONTAINING METABOLITES IN THE RESPIRATORY TRACT. PROINFLAMMATORY ACTION (PART 2)

Summary. The review presents general ideas about the mechanisms of proinflammatory action of activated oxygen-containing metabolites.

Key words: activated oxygen-containing metabolites, lungs.