



УДК 612.015.3:546.215

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², ЮЛИШ Е.И., ЧЕРНЫШОВА О.Е.³

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

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

³Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

АКТИВИРОВАННЫЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ МЕТАБОЛИТЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. ГЕНЕРАТОРЫ И ГЕНЕРАЦИЯ (ЧАСТЬ 1)

Резюме. В обзоре даны общие представления об активированных кислородсодержащих метаболитах человеческого организма при заболеваниях органов дыхания.

Ключевые слова: активированные кислородсодержащие метаболиты, заболевания органов дыхания.

Введение

При инфекционно-воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы в ответ на провоспалительные стимулы эпителиальные клетки респираторного тракта, активированные альвеолярные макрофаги и нейтрофилы продуцируют супероксид анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$) и монооксид азота (NO), которые обладают мощными бактерицидными свойствами и являются важнейшими компонентами неспецифической противоинфекционной защиты человеческого организма [13, 41]. Активированные кислородсодержащие (АКМ) и азотсодержащие метаболиты (ААК) образуются в организме в результате нескольких химических реакций (табл. 1).

Общая характеристика активированных кислородсодержащих метаболитов

Считают, что в организме человека 2–5 % поглощенного кислорода превращается в АКМ. Активированные кислородсодержащие метаболиты — это свободные радикалы, у которых на внешней электронной оболочке находится неспаренный электрон. Основными представителями АКМ являются: радикальные супероксид анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$), гидроксильный (OH^{\bullet}) и гидропероксидный (HO_2^{\bullet}) радикалы, карбонатный радикал ($CO_2^{\bullet-}$, RO_2^{\bullet} , RO^{\bullet} и нерадикальные дериваты кислорода — перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2), озон (O_3). Средняя концентрация АКМ в тканях человека в физиологических условиях составляет 10^{-8} ммоль.

У млекопитающих основными генераторами АКМ являются фагоцитирующие клетки: гранулоциты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы. Мембраны фагоцитов содержат ферментативный комплекс — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидазу. В фагоцитах активация комплекса НАДФН-оксидазы сопровождается развитием «окислительного взрыва» — избыточного образования $O_2^{\bullet-}$ [3, 39, 43]. Во время респираторного взрыва профессиональные фагоциты могут высвободить от 3 до 4 нмоль АКМ на каждый миллион клеток в минуту. Большая часть образованной H_2O_2 диффундирует через плазматические мембраны в клетку [17]. Основными генераторами H_2O_2 в респираторном тракте являются фагоциты и эпителиоциты (табл. 2).

Активированные кислородсодержащие метаболиты являются важнейшими компонентами неспецифической защиты от инфекционных агентов. Концентрация АКМ во внутреннем пространстве фагосом достигает высокого уровня: супероксидного анион-радикала — 30 мкмоль, перекиси водорода при отсутствии миелопероксидазы — более

Адрес для переписки с авторами:

Абатуров Александр Евгеньевич

E-mail: alexabaturov@yandex.ru, med-don@mail.ru

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., Чернышова О.Е., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

100 мкмоль [17]. Показано, что уровень содержания АКМ, в частности H_2O_2 , в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта значительно выше, чем у здоровых людей [29]. Исследования содержания H_2O_2 в конденсате выдыхаемого воздуха у людей как в состоянии здоровья, так и при различных заболеваниях позволили установить, что хроническое воспаление и гипоксические состояния сопровождаются повышением концентрации H_2O_2 в выдыхаемом воздухе (табл. 3). Так, у больных бронхиальной астмой концентрация H_2O_2 в конденсате выдыхаемого воздуха может быть в 6 раз, а у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — в 20 раз выше, чем у здоровых людей [16, 23].

Длительное течение воспалительного процесса может привести к снижению количества реснитчатых

реснитчатых

Таблица 1. Основные реакции, в результате которых образуются АКМ и ААК [24, 32]

Реакции	АКМ и ААК
$O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot -}$	Супероксид анион-радикал
$O_2 + 2e^- \rightarrow O_2^{2-}$	Пероксид анион
$O_2^{\cdot -} + H^+ \rightarrow OOH^{\cdot}$	Гидропероксидный радикал
$H_2O_2 + Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+} + OOH^{\cdot} + H^+$	Гидропероксидный радикал
$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + OH^{\cdot} + OH^-$	Гидроксильный радикал (реакция Фентона)
$O_2^{\cdot -} + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH^{\cdot} + OH^-$	Гидроксильный радикал (реакция Хабера — Вейса)
$O_2^{\cdot -} + O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$	Пероксид водорода (перекись водорода)
$O_2^{2-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$	Перекись водорода
$O_2^{\cdot -} + OOH^{\cdot} + H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$	Перекись водорода
$O_2^{\cdot -} + NO^- \rightarrow ONOO^-$	Пероксинитрит
$H_2O_2 + HClO \rightarrow {}^1O_2 + H_2O + HCl$	Синглетный кислород
$ONOO^- + H^+ \rightarrow ONOOH \rightarrow NO_2^{\cdot} + OH^{\cdot}$	NO_2^{\cdot} радикал
$H_2O_2 + Cl^- + H^+ \rightarrow HClO + H_2O$	Гипохлорная кислота
$RO_2^{\cdot} + RH \rightarrow RO_2H + R^{\cdot}$	Алкильный радикал
$RO_2H + Fe^{2+} \rightarrow RO^{\cdot} + Fe^{3+} + OH^-$	Алкоксильный радикал
$R^{\cdot} + O_2 \rightarrow RO_2^{\cdot}$	Пероксильный радикал

Таблица 2. Продукция H_2O_2 клетками респираторного тракта [19]

Тип клетки	Скорость генерации H_2O_2 (фмоль/клетка ⁻¹ /ч ⁻¹)
Человеческие клетки	
Макрофаг	14
Альвеолоциты II типа	0,2
Эпителий респираторного тракта	0,2–2,5
Клеточные линии респираторного тракта человека	
CFBE41o- (эпителиоциты слизистой оболочки бронхов у больных муковисцидозом)	0,25
JME/CF15 (эпителиоциты слизистой оболочки носоглотки у больных муковисцидозом)	0,24
Calu-3 (клетки серозных желез)	0,11
NCI-H292 (эпителиоидные клетки легких)	2,1
A549 (альвеолоциты II типа)	0,12
Клетки крысы	
Макрофаг	66
Альвеолоциты II типа	0,7–3,2
Эпителий респираторного тракта	7,8
Клетки морской свинки	
Макрофаг	4,3
Альвеолоциты II типа	1,2
Эпителий респираторного тракта	1,3

мембранных участках, формирующих фагосому, и на ламеллиподии. Также NOX1 и NOX2 локализируются на мембранах «редоксом» — эндосом, ответственных за раннюю рецепторопосредованную сигнализацию в нефагоцитирующих клетках. Внутриклеточная локализация протеина NOX3 изучена недостаточно, он преимущественно связан с цитоплазматической мембраной. NOX4 идентифицируется на мембранах ядра и эндоплазматического ретикулума, где он взаимодействует с киназами и фосфатазами. NOX5 находится на внутренних мембранах клетки, DUOX1/2 — на цитоплазматической мембране клетки [9]. В отличие от NOX2 фагоцитирующих клеток другие изоформы NOX нефагоцитирующих клеток не ограничиваются локализацией на клеточной мембране [7]. Уровень экспрессии DUOX1 и DUOX2 эпителиоцитами респираторного тракта в 1000 раз выше, чем других изоформ NOX [37]. Краткая функциональная характеристика представителей семейства NOX представлена в табл. 6.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Активированные кислородсодержащие метаболиты — компоненты системы неспецифической защиты респираторного тракта // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 2 (17). — С. 120-125.
2. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. — К., 2006. — 424 с.
3. Донцов В.И. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении / В.И. Донцов, В.Н. Крутько, Б.М. Мрикаев, С.В. Уханов // *Труды ИСА РАН*. — 2006. — Т. 19. — С. 51-69.
4. Ляхович В.В. Активированные кислородные метаболиты в монооксидных реакциях / В.В. Ляхович, В.А. Вавилин, Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова // *Бюллетень СО РАМН*. — 2005. — № 4 (118). — С. 7-12.
5. Apel K. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction / K. Apel, H. Hirt // *Annu Rev. Plant Biol.* 2004; 55: 373-99. doi: 10.1146/annurev.arplant.55.031903.141701.
6. Bartz R.R. Clinical review: oxygen as a signaling molecule / R.R. Bartz, C.A. Piantadosi // *Crit. Care*. 2010; 14(5): 234. doi: 10.1186/cc9185.
7. Bedard K. NOX family NADPH oxidases: not just in mammals / K. Bedard, B. Lardy, K.H. Krause // *Biochimie*. 2007 Sep; 89(9): 1107-12. doi:10.1016/j.biochi.2007.01.012.
8. Brand M.D. The sites and topology of mitochondrial superoxide production // *Exp. Gerontol*. 2010 Aug; 45(7-8): 466-72. doi: 10.1016/j.exger.2010.01.003.
9. Brown D.I. Nox proteins in signal transduction / D.I. Brown, K.K. Griending // *Free Radic. Biol. Med.* 2009 Nov 1; 47(9): 1239-53. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.023.
10. Buettner G.R. Superoxide dismutase in redox biology: the roles of superoxide and hydrogen peroxide // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2011 May 1; 11(4): 341-6. PMID: PMC3131414.
11. Cadet J. Measurement of oxidatively generated base damage in cellular DNA / J. Cadet, T. Douki, J.L. Ravanat // *Mutat. Res.* 2011 Jun 3; 711(1-2): 3-12. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.02.004.
12. Cadet J. Oxidatively generated base damage to cellular DNA / J. Cadet, T. Douki, J.L. Ravanat // *Free Radic. Biol. Med.* 2010 Jul 1; 49(1): 9-21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.025.
13. Cathcart M.K. Regulation of Superoxide Anion Production by NADPH Oxidase in Monocytes/Macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004 Jan; 24(1): 23-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000097769.47306.12.
14. Clark R.A. Mechanisms of Activation of NADPH Oxidases / R.A. Clark, T.K. Epperson, A.J. Valente // *Jpn J. Infect. Dis.* 2004 Oct; 57(5): S22-3.
15. Comhair S.A. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases / S.A. Comhair, S.C. Erzurum // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002 Aug; 283(2): L246-55. doi: 10.1152/ajplung.00491.2001.
16. Dekhuijzen P.N. The role for N-acetylcysteine in the management of COPD / P.N. Dekhuijzen, W.J. van Beurden // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1(2): 99-106. PMID: PMC2706612.
17. Fang F.C. Antimicrobial actions of reactive oxygen species // *MBio*. 2011 Sep 6; 2(5). pii: e00141-11. doi: 10.1128/mBio.00141-11.
18. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species // *J. Cell Biol.* 2011 Jul 11; 194(1): 7-15. doi: 10.1083/jcb.201102095.
19. Fischer H. Mechanisms and function of DUOX in epithelia of the lung // *Antioxid. Redox Signal.* 2009 Oct; 11(10): 2453-65. doi: 10.1089/ARS.2009.2558.
20. Groemping Y. Activation and assembly of the NADPH oxidase: a structural perspective / Y. Groemping, K. Rittinger // *Biochem. J.* 2005 Mar 15; 386 (Pt 3): 401-16. PMID: PMC1134858.
21. Hordijk P.L. Regulation of NADPH Oxidases: The Role of Rac Proteins // *Circ. Res.* 2006 Mar 3; 98(4): 453-62. doi: 10.1161/01.RES.0000204727.46710.5e.
22. Jiang J. TGF- β 2 reduces nitric oxide synthase mRNA through a ROCK-dependent pathway in airway epithelial cells / J. Jiang, S.C. George // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011 Sep; 301(3): L361-7. doi: 10.1152/ajplung.00464.2010.
23. Jobsis Q. Hydrogen peroxide in exhaled air of healthy children: reference values / Q. Jobsis, H.C. Raatgeep, S.L. Schellekens, W.C. Hop, P.W. Hermans, J.C. de Jongste // *Eur. Respir. J.* 1998 Aug; 12(2): 483-5. PMID: 9727806.
24. Kanta J. The role of hydrogen peroxide and other reactive oxygen species in wound healing // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2011; 54(3): 97-101. PMID: 22250477.
25. Katsuyama M. NOX/NADPH oxidase, the superoxide-generating enzyme: its transcriptional regulation and physiological roles // *J. Pharmacol. Sci.* 2010; 114(2): 134-46. doi: http://dx.doi.org/10.1254/jphs.10R01CR.
26. Kottová M. Oxidative stress and its role in respiratory diseases / M. Kottová, J. Pourová, M. Vopršalová // *Ceska Slov. Farm.* 2007 Oct; 56(5): 215-9.
27. Lambeth J.D. Nox enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy // *Free Radic. Biol. Med.* 2007 Aug 1; 43(3): 332-47. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.027.
28. Lambeth J.D. Novel homologs of gp91phox / J.D. Lambeth, G. Cheng, R.S. Arnold, W.A. Edens // *Trends Biochem. Sci.* 2000 Oct; 25(10): 459-61. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004(00)01658-3.
29. Lang J.D. Oxidant-Antioxidant Balance in Acute Lung Injury / J.D. Lang, P.J. McArdle, P.J. O'Reilly, S. Matalon // *Chest*. 2002 Dec; 122 (6 Suppl.): 314S-320S. doi:10.1378/chest.122.6_suppl.314S.
30. Lassègue B. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature / B. Lassègue, K.K. Griending // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010 Apr; 30(4): 653-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.181610.
31. Martin T.R. Recognition of bacterial endotoxin in the lungs // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000 Aug; 23(2): 128-32. doi: 10.1165/ajrcmb.23.2.f189.
32. Migdal C. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxidant / C. Migdal, M. Serres // *Med. Sci. (Paris)*. 2011 Apr; 27(4): 405-12. doi: 10.1051/medsci/2011274017.
33. Nagaraja C. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate: A clinical study / C. Nagaraja, B.L. Shashibhushan, Sagar, M. Asif, P.H. Manjunath // *Lung India*. 2012 Apr; 29(2): 123-7. doi: 10.4103/0970-2113.95303.
34. Petry A. Receptor activation of NADPH oxidases / A. Petry, M. Weimauer, A. Görlach // *Antioxid. Redox Signal.* 2010 Aug 15; 13(4): 467-87. doi: 10.1089/ars.2009.3026.
35. Rhee S.G. Cellular Regulation by Hydrogen Peroxide / S.G. Rhee, T.-S. Chang, Y.S. Bae, S.-R. Lee, S.W. Kang // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003 Aug; 14(8, Suppl. 3): S211-5. doi: 10.1097/01.ASN.0000077404.45564.7E.
36. Rigoulet M. Mitochondrial ROS generation and its regulation: mechanisms involved in H(2)O(2) signaling / M. Rigoulet,

E.D. Yoboue, A. Devin // *Antioxid. Redox Signal.* 2011 Feb 1; 14(3): 459-68. doi: 10.1089/ars.2010.3363.

37. Schwarzer C. NADPH oxidase-dependent acid production in airway epithelial cells / C. Schwarzer, T.E. Machen, B. Illek, H. Fischer // *J. Biol. Chem.* 2004 Aug 27; 279(35): 36454-61. doi: 10.1074/jbc.M404983200

38. Shiose A. A novel superoxide-producing NAD(P)H oxidase in kidney / A. Shiose, J. Kuroda, K. Tsuruya, M. Hirai, H. Hirakata, S. Naito, M. Hattori, Y. Sakaki, H. Sumirnoto // *J. Biol. Chem.* 2001 Jan 12; 276(2): 1417-23. doi: 10.1074/jbc.M007597200.

39. Skólmowska M. Enzymosomy antyoksydacyjne — właściwości i zastosowanie / M. Skólmowska, M. Kmieć // *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)*. — 2011. — T. 65. — S. 640-644.

40. Van der Vliet A. NADPH oxidases in lung biology and pathology: host defense enzymes, and more // *Free Radic. Biol. Med.* 2008 Mar 15; 44(6): 938-55. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.016..

41. Van der Vliet A. Oxidants, nitrosants and the lung / A. Van der Vliet, C. E. Cross // *Am. J. Med.* 2000 Oct 1; 109(5): 398-421. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00479-4.

42. Werner E. GTPases and reactive oxygen species: switches for killing and signaling // *J. Cell. Sci.* 2004 Jan 15; 117(Pt 2): 143-53. doi: 10.1242/jcs.00937.

43. Zabłocka A. Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych / A. Zabłocka, M. Janusz // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. — 2008. — T. 62. — S. 118-124.

Получено 20.12.14 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Юліш Є.І., Чернишова О.Є.³

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

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

³Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

АКТИВОВАНІ КИСНЕВМІСНІ МЕТАБОЛІТИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ. ГЕНЕРАТОРИ І ГЕНЕРАЦІЯ (ЧАСТИНА 1)

Резюме. В огляді подано загальні уявлення про активовані кисневмісні метаболіти людського організму при захворюваннях органів дихання.

Ключові слова: активовані кисневмісні метаболіти, захворювання органів дихання.

Abaturov A.Ye.¹, Volosovets A.P.², Yulish Ye.I., Chernyshova O.Ye.³

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk

²National Medical University named after A.A. Bohomolets, Kyiv

³Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Donetsk, Ukraine

ACTIVATED OXYGEN-CONTAINING METABOLITES OF THE HUMAN BODY IN RESPIRATORY DISEASES. GENERATORS AND GENERATION (PART 1)

Summary. This review gives a general idea of the activated oxygen-containing metabolites of the human body in respiratory diseases.

Key words: activated oxygen-containing metabolites, respiratory diseases.