



## АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА. ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА В РЕСПИРАТОРНОМ ТРАКТЕ (часть 3)

**Резюме.** В обзоре литературы изложены современные данные о глутатионе и глутатионзависимых ферментах, выполняющих центральную роль в функционировании внутриклеточной антиоксидантной защиты в респираторном тракте. Подробно рассмотрено участие глутатиона в окислительно-восстановительных реакциях, детоксикации и регуляции активности внутриклеточных сигнальных путей. Представлена физиологическая роль и эффекты действия глутатиона.

**Ключевые слова:** антиоксидантная система; респираторный тракт; внутриклеточная антиоксидантная защита

### Введение

Глутатион и глутатионзависимые ферменты участвуют в защите от агрессивного действия активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и активированных азотсодержащих метаболитов (ААМ), выполняют центральную роль в функционировании антиоксидантной системы [37].

### Глутатионзависимые реакции

Глутатион (GSH) является участником тиол-окислительно-восстановительных реакций, реакций нуклеофильного перемещения и формирования с несколькими металлами координатно-ковалентных аддуктов. Глутатион может непосредственно инактивировать активные радикалы, выступать в качестве субстрата для глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы в восстановлении перекиси водорода, органических гидроперекисей и детоксикации других радикалов. Фермент глутатионпероксидаза (GPX) был первым идентифицированным представителем селеноэнзимов. Участие

GSH в реакциях, катализируемых GPX, сопровождается его окислением и образованием дисульфида глутатиона. GSH, участвуя в окислительно-восстановительных процессах тиольных групп, может использовать глутаредоксины и тиоредоксины. Во время реакций, катализируемых глутатионтрансферазой (GST), GSH конъюгируется с различными электрофильными, гидрофобными субстратами, образовавшиеся при этом конъюгаты в последующем выводятся из клетки (рис. 1) [34, 36].

### Участие глутатиона в окислительно-восстановительных реакциях

Глутатион может непосредственно инактивировать перекись водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Восстановленная форма GSH инактивирует АКМ, превращаясь в окисленную форму глутатиона (GSSG). Глутатион из-за своей относительно медленной кинетики реакции с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> преимущественно функционирует не как прямой скавенджер H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а как кофактор для пероксидаз, в частности для GPX. Активная ре-

дукция  $H_2O_2$  и органических гидроперекисей GSH осуществляется при помощи GPX и пероксиредоксина-6 (PRDX<sub>6</sub>). Эти ферменты катализируют восстановление  $H_2O_2$  до  $H_2O$  с образованием GSSG. Для проявления каталитической активности PRDX<sub>6</sub> требуется участие глутатионтрансферазы Pi. Восстановленная и окисленная формы GSH являются критически важными участниками окислительно-восстановительных внутриклеточных реакций, которые регулируют и поддерживают редокс-статус клетки. Окислительно-восстановительный потенциал GSH/GSSG колеблется от  $-260$  мВ до  $-150$  мВ [17, 25].

Фермент GPX является селенсодержащим гомотетрамерным протеином (74 кДа). Атом селена находится в селеноцистеине. Селеноцистеин, триптофан и глутамат организуют каталитический центр GPX [14, 28]. Ткани отличаются по уровню содержания GPX. Так, по градиенту уровня концентрации GPX можно выстроить следующую последовательность: печень > эритроциты > почки > желудок > сердце = легкие = мозг > плазма > мышцы [2].

В настоящее время идентифицировано пять изоформ GPX: 1) классическая цитоплазматическая форма GPX<sub>1</sub> присутствует во всех клетках организма; 2) цитоплазматическая форма GPX<sub>2</sub> присутствует исключительно в эпителиальных клетках пищеварительного тракта; 3) внеклеточная форма eGPX/GPX<sub>3</sub> идентифицирована в плазме крови человека; 4) мембраносвязанная форма GPX<sub>4</sub> локализуется в непосредственной близости к мембранам цитоплазмы, митохондрий, ядра клетки и предотвращает окисление мембранных фосфолипидов; 5) GPX<sub>6</sub> экспрессируется в слизистой оболочке носовой полости и эмбриональной ткани. Все GPX экспрессируются в респираторном тракте человека [3, 14, 28].

Глутатионпероксидаза обладает широкой субстратной активностью и, кроме  $H_2O_2$ , способна катализировать двухэлектронное восстановление различных органических гидропероксидов, в том числе и гидропероксидов свободных полиненасыщенных жирных кислот [2]:

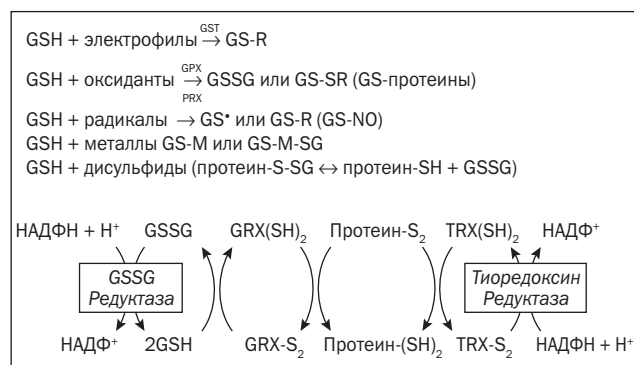
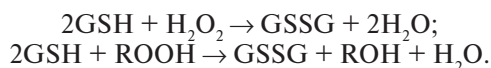
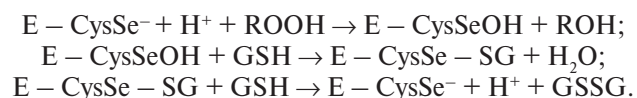


Рисунок 1. Глутатионзависимые реакции [36]

Кинетика действия GPX соответствует механизму двойного замещения или пинг-понг-механизму. Суммарная реакция включает ряд элементарных стадий [2]:



В качестве донора водорода GPX использует исключительно восстановленный глутатион. Изоформы фермента GPX<sub>1</sub>, GPX<sub>2</sub> и GPX<sub>3</sub> восстанавливают  $H_2O_2$  и перекиси свободных жирных кислот, в то время как GPX<sub>4</sub> редуцирует перекиси фосфолипидов и холестерина [12]. Особая реакция экспрессии на действие АКМ отмечается у гена GPX1. Показано, что предстательство GPX<sub>1</sub>, в отличие от других изоформ GPX, после воздействия стимула увеличивается в 2,8 раза в легочной ткани экспериментальных C57BL/6J мышей [9]. Ye-Shih Ho и соавт. [29] показали, что 95 % активности GPX в легких обеспечивается деятельностью GPX<sub>1</sub>. Цитоплазматическая форма GPX<sub>1</sub> экспрессируется практически во всех клетках организма, включая эпителиоциты респираторного тракта, и рассматривается в качестве одного из основных мусорщиков для  $H_2O_2$  и короткоцепочечных органических гидроперекисей [7, 12]. Исследования инактивации активных радикалов у мышей с нокаутом гена GPX1 показали, что GPX<sub>1</sub> в респираторном тракте защищает от цитотоксического действия АКМ в суб- или летальных дозах ( $> 12-30$  мг/кг), в связи с чем считают, что основную роль нейтрализации АКМ выполняют альтернативные GSH-зависимые компоненты [13].

GPX<sub>1</sub> также может модулировать окислительно-восстановительные клеточные реакции, регулируя функциональную активность митохондрий. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что АКМ усиливают экспрессию митохондриальных разобшающих протеинов, вероятно, в качестве защитной меры, которая снижает генерацию АКМ митохондриями. Супероксид-анион-радикал активирует разобшающие протеины 1, 2 и 3, а  $H_2O_2$  увеличивает экспрессию разобшающего протеина 5. Гиперэкспрессия GPX<sub>1</sub> снижает митохондриальную генерацию АКМ и изменяет функционирование разобшающих протеинов [20]. Экстрацеллюлярная форма GPX<sub>3</sub> обнаруживается в сыворотке крови, бронхоальвеолярной жидкости. GPX<sub>3</sub> играет роль регулятора внеклеточной генерации  $H_2O_2$ , ассоциированной с активностью НАДФН-оксидазы. GPX<sub>3</sub> не только модулирует генерацию  $H_2O_2$  во внеклеточное пространство, но и контролирует процессы, ассоциированные с рецептор-опосредованной сигнализацией [22]. Ген GPX4 является единственным из глутатионпероксидазных генов, нокаут которого приводит к гибели экспериментальных мышей в эмбриональном периоде [15]. Это единственная форма GPX,

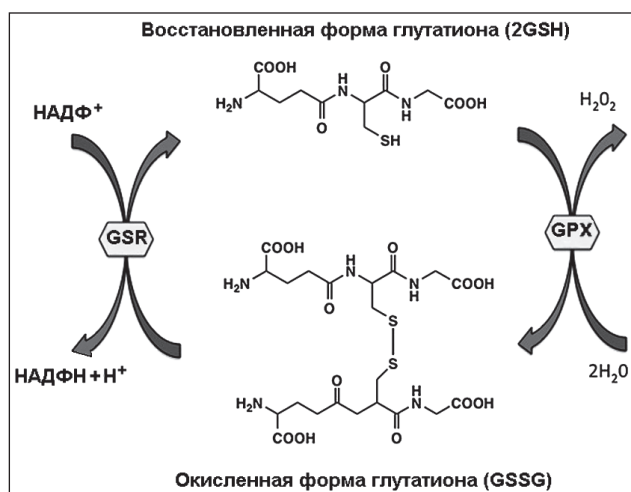
которая восстанавливает гидроперекиси фосфолипидов клеточных мембран без предварительного действия фосфолипазы A<sub>2</sub>. GPX<sub>4</sub> является важным регулятором действия АКМ на активность фактора транскрипции NF-κB. Избыточная экспрессия GPX<sub>4</sub> ингибирует NF-κB-ассоциированную продукцию IL-1 эндотелиальными клетками, VCAM-1 гладкомышечными клетками, MMP-1 и COX2 фибробластами [23].

Глутатионпероксидаза не только восстанавливает H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, предотвращая его вовлечение в реакцию Фентона и ингибируя свободнорадикальные процессы на стадии инициирования, но и, восстанавливая гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот, блокирует свободнорадикальные процессы на стадии разветвления цепи. Так как GPX, за исключением GPX<sub>4</sub>, не способны восстанавливать гидроперекиси жирных кислот, находящихся в составе билипидного слоя мембран, то для реализации ее защитного действия необходимо участие фосфолипазы A<sub>2</sub>, которая катализирует предварительный гидролиз фосфолипидов. Субстраты реакций перекисного окисления липидов в биологических мембранах — фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин — наиболее эффективно гидролизуются фосфолипазой-A<sub>2</sub> [2]. Глутатионпероксидазы принимают участие в биосинтезе простагландинов и лейкотриенов. Ингибируя синтез простагландинов, они уменьшают экспрессию провоспалительных медиаторов, играющих важную роль в патогенезе бронхиальной астмы [21, 38].

Окисленная форма глутатиона является достаточно токсичной и под действием глутатионредуктазы быстро конвертируется в GSH (рис. 2):



Как и другие тиолы, GSH может участвовать в многочисленных окислительно-восстановительных реакциях, инактивируя радикалы. Однако глутатион, непосредственно реагируя с АКМ (HO·, RO·,



**Рисунок 2. Окислительно-восстановительный цикл глутатиона [40]**

·RO<sub>2</sub>, <sup>1</sup>O<sub>2</sub>), ААМ (ONOO<sup>-</sup>) и АХМ (HOCl), может способствовать образованию тиольных радикалов (GS·) [27].

### Участие глутатиона в детоксикации и регуляции активности внутриклеточных сигнальных путей

Процесс детоксикации или биотрансформации ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств, условно делят на четыре фазы. Первый этап детоксикации включает в себя преобразование исходного соединения в метаболит с более выраженной полярностью, образование функциональных групп (например, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH) при помощи таких реакций, как N- и O-деалкилирование, алифатическое и ароматическое гидроксилирование, N- и S-окисление и дезаминирование. Основными ферментными игроками данной фазы являются цитохромы (СУР) Р450, которые, выступая в качестве монооксигеназ, диоксигеназ и гидролаз, выполняют гидроксилирование субстрата. Вторая фаза детоксикации характеризуется реакциями конъюгации: сульфатирования, метилирования, ацетилирования, конъюгации с GSH и аминокислотами. Образованные в результате данных реакций конъюгаты обладают значительно более высокой гидрофильностью, чем исходные соединения. Ферментами, которые участвуют во второй фазе детоксикации, являются глутатионтрансферазы, УДФ-глюкуронозилтрансферазы, сульфотрансферазы, N-ацетилтрансферазы, алдодокеторедуктазы, различные метилтрансферазы и катехол-O-метилтрансферазы. Транспортирование конъюгатов через цитоплазматическую мембрану в экстракеллюлярное пространство протеинами семейства MRP или другими транспортными механизмами представляет третью фазу, а утилизация конъюгатов во внеклеточном пространстве — четвертую фазу детоксикации [10, 11, 24, 45].

Реакции второй фазы детоксикации, ассоциированные с GSH, катализируются глутатионтрансферазами (GST, КФ 2.5.1.18), которые способствуют образованию тиоэфирной связи между молекулой GSH и электрофильным центром малых молекул. Так как в молекуле GST нет иона селена, ее именуют селенезависимой глутатионпероксидазой [42]. Различают три семейства GST, которые образованы цитоплазматическими, митохондриальными и микросомальными (мембранными белками, связывающими глутатион и эйкозаноиды — MAPEG) ферментами. Микросомальные MAPEG играют ключевую роль в метаболизме эндогенных лейкотриенов и простагландинов. Наиболее представительным является семейство цитоплазматических GST, которое состоит из семи классов, митохондриальное и микросомальное семейства GST содержат по одному классу ферментов (табл. 1) [35].

Мономеры GST (ММ 22–29 кДа) содержат 199–244 аминокислотных остатка. В N-терминальном регионе молекулы располагается GSH-связывающий сайт

(G-сайт), в С-терминальном регионе — сайт, связывающий гидрофобные субстраты (H-сайт). Данные сайты пространственно расположены друг против друга. Они формируют независимый каталитически активный центр. Протеины цитоплазматических GST находятся в гомо- или гетеродимерной форме, т.е. имеют два активных центра. Микросомальный фермент является тримером или тетрамером, состоит из субъединиц с молекулярной массой 17 кДа [33, 35].

Глутатионтрансферазы, связывая GSH с гидрофобными веществами, участвуют как в детоксикации ксенобиотиков, эндогенных токсических веществ, проявляя трансферазную активность, так и в связывании и транспорте гидрофобных молекул. Взаимодействие GSH с гидрофобными органическими соединениями сопровождается образованием конъюгатов, которые менее токсичны и более растворимы в водной среде, чем их предшественник. Глутатионовые конъюгаты активно выводятся из клетки при помощи протеинов семейства MRP. Однонаправленный поток конъюгатов обусловлен наличием гидрофильного фрагмента GSH, который предотвращает их обратную диффузию через плазматическую мембрану внутрь клетки. В конечном счете глутатионовые конъюгаты выводятся из организма в виде меркаптуровых кислот. Таким образом, GST защищают организм от генотоксичных, канцерогенных соединений экзогенного (ксенобиотики) и эндогенного происхождения [27, 43]. Некоторые изоформы GST участвуют в сохранении оксида азота; в модуляции активности внутриклеточных сигнальных путей через взаимодействие энзима с киназами и адаптерными молекулами; в катализе изомеризации 13-цисретиноевой кислоты в трансретиноевую [6]. Глутатион также используется для инактивации электрофилов — 4-гидрокси-2-ноненаля (HNE). Конъюгация GSH с HNE при помощи GST протекает примерно в 100 раз быстрее, чем без участия фермента [17]. Кроме реакций конъюгации GSH с многочисленными электрофилами, GST, проявляя пероксидазную активность, катализируют реакции восстановления органических гидропероксидов (пероксиды фосфолипидов, эндопероксиды) [43].

Глутатионтрансферазы участвуют не только в детоксикации, но и в процессе S-глутатионилирования тиольных групп, который характеризуется обра-

зованием дисульфидных связей между GSH и цистеиновыми остатками протеинов. Известно, что к действию АКМ наиболее восприимчивы протеины, содержащие тиольные группы. Цистеиновые остатки с низким значением рКа (рКа — логарифм константы диссоциации соединения; значение рКа равно рН, при котором анализируемое соединение диссоциирует наполовину) называются редокс-активными или реактивными Cys, которые легко окисляются АКМ, таким образом, играют ключевую роль в регуляции функциональной активности протеинов [40]. Тиольная группа цистеиновых остатков может быть обратимо окислена с образованием сульфенового кислотного остатка (-SOH) или необратимо — с образованием сульфинового (-SO<sub>2</sub>H) и сульфонового (-SO<sub>3</sub>H) кислотных остатков. Сульфеновые кислотные остатки неустойчивы и легко вступают в реакцию с тиольными группами других протеинов. S-глутатионилирование может происходить спонтанно, но чаще катализируется GST (рис. 3).

Предполагают, что в организме человека существует более 150 белков, которые содержат цистеиновые остатки и восприимчивы к посттрансляционной модификации S-глутатионилированием [36, 39].

В настоящее время показано, что влияние S-глутатионилирования на некоторые факторы транскрипции, провоспалительные протеины модифицирует процесс воспаления (табл. 2).

Глутатионтрансфераза, катализируя S-глутатионилирование тиольных групп факторов транскрипции NF-κB и AP-1, снижает их ДНК-связывающую способность, таким образом, ингибирует процесс воспаления [41]. Однако ограниченное количество исследований, посвященных изучению функции S-конъюгатов, не позволяет однозначно определить изменения характера воспаления под влиянием S-глутатионилирования тиольных групп регулирующих и эффекторных про- и противовоспалительных протеинов.

### Физиологическая роль и эффекты действия глутатиона

Глутатион является мультифункциональным трипептидом (табл. 3) [1, 44], который эффективно нейтрализует АКМ и ААМ, в частности H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, гидроксильный радикал, радикальные перекиси липидов и пероксинитрит.

Таблица 1. Классы цитоплазматических GST млекопитающих [26, 47]

Класс	Прежнее обозначение ферментов	Новое обозначение ферментов	Хромосома, содержащая ген	Субъединицы
Alpha	GSTα	GSTA	6	1–5
Mu	GSTμ	GSTM	1	1–5
Omega	GSTω	GSTO	10	1, 2
Pi	GSTπ	GSTP	11	1, 2
Sigma	GSTσ	GSTS		1
Theta	GSTτ	GSTT	22	1, 2
Zeta	GSTζ	GSTZ	14	1





**Таблица 2. Изменение функциональной активности провоспалительных протеинов в результате S-глутатионилирования тиольных групп [41]**

Протеин	Функции	Влияние S-глутатионилирования	Стимул	Клетки
$\alpha$ -4VLA	Лейкоцитарный интегрин	$\uparrow$ связывания VCAM, $\downarrow$ активности роллинга (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия)	$H_2O_2 \pm GSH$	Эозинофилы
HMGB1	DAMP	Неизвестно	Диамиды	RPE клетки
ICAM-1	Молекула адгезии	Неизвестно	$TNF\alpha \pm NAC$ и Mito-Q	Эндотелиоциты легочной артерии
IKK $\alpha$	Киназа	$\uparrow$ IкВ $\alpha$ фосфорилирования	$TNF\alpha \pm NAC$ и Mito-Q	Человеческие Т-лимфобластные клетки Jurkat; эндотелиоциты легочной артерии
IKK $\beta$	Киназа	$\downarrow$ IкВ фосфорилирования и активности NF- $\kappa$ B	$TNF\alpha + H_2O_2$	Эпителиоциты респираторного тракта

**Примечания:** Mito-Q – митохинон-Q; NAC – N-ацетилцистеин.

**Таблица 3. Физиологическая роль и эффекты действия глутатиона [8, 48]**

Антиоксидантная защита
Нейтрализация свободных радикалов
Элиминация водорода и липидных пероксидов
Предотвращение окисления биомолекул
Участие в метаболизме клетки
Синтез лейкотриенов и простагландинов
Конверсия формальдегида в соли муравьиной кислоты
Образование D-лактата из высокотоксичного метилглиоксаля
Образование меркаптуратов
Образование глутатионовых аддуктов NO
Хранение и транспортировка цистеина
Регуляция физиологических процессов
Внутриклеточного окислительно-восстановительного процесса
Трансдукции сигналов и экспрессии генов
Синтеза белков и протеолиза
Пролиферации и апоптоза
Функционирования митохондрий
Функционирования иммунной системы
Активация фагоцитоза
Рекрутирование нейтрофилов
Увеличение уровня антителогенеза
Усиление пролиферации Т- и В-клеток
Усиление продукции IL-2
Повышение эффективности антителозависимого цитолиза
Снижение продукции IL-4 и IgE
Эффекты глутатиона в респираторном тракте
Ингибирование активности мукоцилиарного транспорта
Усиление бронхоконстрикции
Снижение вязкости мокроты
Ингибирование образования сурфактанта

ного тракта, активации Т-лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, продукции цитокинов и, следовательно, для адекватного иммунного ответа. Достаточно высокий уровень содержания GSH в эпителиоцитах респираторного тракта препятствует заражению вирусом гриппа. Смещение отношения GSH/GSSG в сторону окисленного глутатиона активизирует несколько внутриклеточных сигнальных путей: протеинкиназы В, тирозиновой протеинфосфатазы, кальциневрина, NF-κB, JNK, ASK1, что предопределяет снижение активности пролиферации и усиление апоптоза клеток [18, 46, 48].

Локализованный в ядре клетки глутатион регулирует транскриптивность многих провоспалительных генов [5].

Дефицит нейтрализующего действия глутатионовой системы на АКМ и ААМ приводит к апоптотической или онкотической гибели клеток [1, 4]. Глутатион играет важную роль в защите митохондрий от постоянно генерируемых АКМ, и его дефицит представляет критическую угрозу для клетки. Глутатион является важнейшим антиапоптотическим фактором. По всей вероятности, антиапоптотический эффект GSH обусловлен его протекторным действием в отношении кардиолипина. Кардиолипин является одной из молекул, которые активно подвергаются окислению при низком уровне восстановленного глутатиона. Его молекула локализуется практически исключительно на внутренней митохондриальной мембране в ассоциации с цитохромом С. Окисление кардиолипина вызывает его диссоциацию с цитохромом С, способствует высвобождению цитохрома С, которое приводит к развитию апоптоза [31].

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

## Список литературы

1. Бессонова Л.О. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза / Л.О. Бессонова, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко // Сибирский медицинский журнал. — 2008. — Т. 81, № 6. — С. 19-21.
2. Костюк В.А. Биорадикалы и биоантиоксиданты / В.А. Костюк, А.И. Потапович. — Минск: БГУ, 2004. — 174 с.
3. Кулинский В.И. Система глутатиона I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы и глутатионпероксидазы / Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. // Биомедицинская химия. — 2009. — Т. 55, № 3. — С. 255-277.
4. Кулинский В.И. Система глутатиона II. Другие ферменты, тиолдисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. // Биомедицинская химия. — 2009. — Т. 55, № 4. — С. 365-379.
5. Кулинский В.И. Глутатион ядра клетки и его функции / Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2010. — № 5. — С. 3-5.
6. Слончак А.М. Структура і функції глутатіон-*S*-трансферази P1-1 / А.М. Слончак, М.Ю. Оболенська // Укр. біохім. журн. — 2009. — Т. 81, № 1. — С. 5-11.
7. A comparison of thiol peroxidase mechanisms / L. Flohé, S. Toppo, G. Cozza, F. Ursini // *Antioxid. Redox Signal.* — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 763-780. doi: 10.1089/ars.2010.3397. Epub 2010 Nov 1.
8. Antioxidants in cystic fibrosis. Conclusions from the CF antioxidant workshop, Bethesda, Maryland, November 11–12, 2003 / A.M. Cantin, T.B. White, C.E. Cross et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 42, № 1. — P. 15-31.
9. A role for dietary selenium and selenoproteins in allergic airway inflammation / P.R. Hoffmann, C. Jourdan-Le Saux et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179, № 5. — P. 3258-3267. PMID: 17709542.
10. Barski O.A. The aldo-keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification / O.A. Barski, S.M. Tipparraju, A. Bhatnagar // *Drug Metab. Rev.* — 2008. — Vol. 40, № 4. — P. 553-624. doi: 10.1080/03602530802431439.
11. Begg E.J. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: the prodrug hypothesis / E.J. Begg, N.A. Helsby, B.P. Jensen // *Pharmacogenomics.* — 2012. — Vol. 13, № 1. — P. 83-89. doi: 10.2217/pgs.11.134.
12. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme / S. Toppo, L. Flohé, F. Ursini et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — Vol. 1790, № 11. — P. 1486-1500. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.04.007. Epub 2009 Apr 17.
13. Cellular glutathione peroxidase is the mediator of body selenium to protect against paraquat lethality in transgenic mice / W.H. Cheng, Y.S. Ho, B.A. Valentine et al. // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128, № 7. — P. 1070-1076. PMID: 9649587.
14. Composition and evolution of the vertebrate and mammalian selenoproteomes / M. Mariotti, P.G. Ridge, Y. Zhang et al. // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 3. — P. e33066. doi: 10.1371/journal.pone.0033066. Epub 2012 Mar 30.
15. Conrad M. Transgenic mouse models for the vital selenoenzymes cytosolic thioredoxin reductase, mitochondrial thioredoxin reductase and glutathione peroxidase 4 // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — Vol. 1790, № 11. — P. 1575-1585. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.05.001. Epub 2009 May 9.
16. Coppo L. Thiol regulation of pro-inflammatory cytokines and innate immunity: protein S-thiolation as a novel molecular mechanism / L. Coppo, P. Ghezzi // *Biochem. Soc. Trans.* — 2011. — Vol. 39, № 5. — P. 1268-1272. doi: 10.1042/BST0391268.
17. Forman H.J. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis / H.J. Forman, H. Zhang, A. Rinna // *Mol. Aspects Med.* — 2009. — Vol. 30, № 1–2. — P. 1-12. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.006. Epub 2008 Aug 30.
18. Franco R. Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant / R. Franco, J.A. Cidlowski // *Cell. Death Differ.* — 2009. — Vol. 16, № 10. — P. 1303-1314. doi: 10.1038/cdd.2009.107. Epub 2009 Aug 7.
19. Gallogly M.M. Mechanisms of reversible protein glutathionylation in redox signaling and oxidative stress / M.M. Gallogly, J.J. Mieyal // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 7, № 4. — P. 381-391. doi: 10.1016/j.coph.2007.06.003.
20. Glutathione peroxidase-1 regulates mitochondrial function to modulate redox-dependent cellular responses / D.E. Handy, E. Lubos, Y. Yang et al. // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284, № 18. — P. 11913-11921. doi: 10.1074/jbc.M900392200. Epub 2009 Mar 2.
21. Glutathione peroxidase-2 protects from allergen-induced airway inflammation in mice / A.M. Dittrich, H.A. Meyer, M. Krokowski et al. // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 35, № 5. — P. 1148-1154.
22. Hawkes W.C. Regulation of redox signaling by selenoproteins / W.C. Hawkes, Z. Alkan // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2010. — Vol. 134, № 3. — P. 235-251. doi: 10.1007/s12011-010-8656-7. Epub 2010 Mar 20.
23. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury / Y. Imai, K. Kuba, G.G. Neely et al. // *Cell.* — 2008. — Vol. 133, № 2. — P. 235-249.
24. Jancova P. Phase II drug metabolizing enzymes / P. Jancova, P. Anzenbacher, E. Anzenbacherova // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* — 2010. — Vol. 154, № 2. — P. 103-116. PMID: 20668491.
25. Jones D.P. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance // *Methods Enzymol.* — 2002. — Vol. 348. — P. 93-112. PMID: 11885298.
26. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death // *Cell. Death Differ.* — 2010. — Vol. 17, № 9. — P. 1373-1380. doi: 10.1038/cdd.2010.80. Epub 2010 Jul 2.

27. Lushchak V.I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions // *J. Amino Acids*. — 2012. — Vol. 2012, № 736837. doi: 10.1155/2012/736837. Epub 2012 Feb 28.
28. Mammalian glutathione peroxidases control acquisition and maintenance of spermatozoa integrity / E. Chabor, C. Damon, A. Lenoir et al. // *J. Anim. Sci.* — 2010. — Vol. 88, № 4. — P. 1321-1331. doi: 10.2527/jas.2009-2583. Epub 2009 Dec 30.
29. Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia / Y.S. Ho, J.L. Magnenat, R.T. Bronson et al. // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272, № 26. — P. 16644-16651. PMID: 9195979.
30. Mieyal J.J. Posttranslational modification of cysteine in redox signaling and oxidative stress: focus on s-glutathionylation / J.J. Mieyal, P.B. Chock // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2012. — Vol. 16, № 6. — P. 471-475. doi: 10.1089/ars.2011.4454. Epub 2012 Jan 4.
31. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant / M. Mari, A. Morales, A. Colell et al. // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2009. — Vol. 11, № 11. — P. 2685-2700. doi: 10.1089/ARS.2009.2695.
32. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation / J.J. Mieyal, M.M. Gallogly et al. // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2008. — Vol. 10, № 11. — P. 1941-1988. doi: 10.1089/ars.2008.2089.
33. Nomenclature for mammalian soluble glutathione transferases / B. Mannervik, P.G. Board, J.D. Hayes et al. // *Methods Enzymol.* — 2005. — Vol. 401. — P. 1-8. doi:10.1016/S0076-6879(05)01001-3.
34. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes / R. Masella, R. Di Benedetto, R. Vari et al. // *J. Nutr. Biochem.* — 2005. — Vol. 16, № 10. — P. 577-586. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.05.013.
35. Oakley A. Glutathione transferases: a structural perspective // *Drug Metab. Rev.* — 2011. — Vol. 43, № 2. — P. 138-151. doi: 10.3109/03602532.2011.558093. Epub 2011 Mar 23.
36. Plasma membrane glutathione transporters and their roles in cell physiology and pathophysiology / N. Ballatori, S.M. Krance, R. Marchan, C.L. Hammond // *Mol. Aspects Med.* — 2009. — Vol. 30, № 1-2. — P. 13-28. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.004. Epub 2008 Aug 26.
37. Polifenoli e difese antiossidanti endogene: effetti sul glutatione e sugli enzimi ad esso correlati / C. Giovannini, C. Filesi, M. D'Archivio et al. // *Ann. Ist. Super Sanita.* — 2006. — Vol. 42, № 3. — P. 336-347. PMID: 17124358.
38. Sakamoto H., Imai H., Nakagawa Y. Involvement of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in the modulation of prostaglandin D2 synthesis / H. Sakamoto, H. Imai, Y. Nakagawa // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, № 51. — P. 40028-40035. doi: 10.1074/jbc.M003191200.
39. S-glutathionylation in protein redox regulation / I. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Giustarini et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 43, № 6. — P. 883-898. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.06.014.
40. S-glutathionylation: from molecular mechanisms to health outcomes / Y. Xiong, J.D. Uys, K.D. Tew, D.M. Townsend // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2011. — Vol. 15, № 1. — P. 233-270. doi: 10.1089/ars.2010.3540. Epub 2011 May 25.
41. Shelton M.D. Regulation by reversible S-glutathionylation: molecular targets implicated in inflammatory diseases / M.D. Shelton, J.J. Mieyal // *Mol. Cells.* — 2008. — Vol. 25, № 3. — P. 332-346. PMID: 18483468.
42. Singh S. Role of glutathione in cancer pathophysiology and therapeutic interventions / S. Singh, A.R. Khan, A.K. Gupta // *J. Exp. Ther. Oncol.* — 2012. — Vol. 9, № 4. — P. 303-316. PMID: 22545423.
43. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily / D. Sheehan, G. Meade, V.M. Foley, C.A. Dowd // *Biochem. J.* — 2001. — Vol. 360, № 1. — P. 1-16.
44. Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase / C.C. Franklin, D.S. Backos, I. Mohar et al. // *Mol. Aspects Med.* — 2009. — Vol. 30, № 1-2. — P. 86-98. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.009. Epub 2008 Sep 6.
45. The association between adult asthma and superoxide dismutase and catalase gene activity / L.L. Yang, M.S. Huang, C.C. Huang et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 156, № 4. — P. 373-380. doi: 10.1159/000324448. Epub 2011 Aug 9.
46. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases / R. Franco, O.J. Schoneveld, A. Pappa, M.I. Panayiotidis // *Arch. Physiol. Biochem.* — 2007. — Vol. 113, № 4-5. — P. 234-258.
47. Townsend D. Cancer drugs, genetic variation and the glutathione-S-transferase gene family / D. Townsend, K. Tew // *Am. J. Pharmacogenomics.* — 2003. — Vol. 3, № 3. — P. 157-172. PMID: 12814324.
48. Wu C.C. Different implications of paternal and maternal atopy for perinatal IgE production and asthma development / C.C. Wu, R.F. Chen, H.C. Kuo // *Clin. Dev. Immunol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 132-142. doi: 10.1155/2012/132142. Epub 2012 Jan 9.

Получено 15.11.2016 ■

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

## ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИЙ АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У РЕСПІРАТОРНОМУ ТРАКТІ (частина 3)

**Резюме.** В огляді літератури викладені сучасні дані щодо глутатіону та глутатіонзалежних ферментів, що виконують центральну роль у функціонуванні внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту в респіраторному тракті. Детально розглянута участь глутатіону в окислювально-

відновних реакціях, детоксикації та регуляції активності внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Подана фізіологічна роль та ефекти дії глутатіону.

**Ключові слова:** антиоксидантна система; респіраторний тракт; внутрішньоклітинний антиоксидантний захист

Abaturov A.E.<sup>1</sup>, Volosovets A.P.<sup>2</sup>, Borysova T.P.<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.

## THE INTRACELLULAR ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE RESPIRATORY TRACT (Part 3)

**Abstract.** The literature review presents the current data on glutathione and glutathione-dependent enzymes that play a central role in the functioning of the intracellular antioxidant protection in the respiratory tract. The place of glutathione in oxidation reactions, detoxication and regulation of the activity

of intracellular signal transduction pathways are considered in detail. The physiological role and effects of glutathione action are presented.

**Keywords:** antioxidant system; respiratory tract; intracellular antioxidant protection