

Абатуров А.Е.¹, Волосовец А.П.², Худяков А.Е.¹¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Нозоспецифические особенности редокс-процессов при муковисцидозе

Резюме. В обзоре литературы изложены современные данные об особенностях редокс-процессов, происходящих в просвете респираторного тракта при муковисцидозе

Ключевые слова: заболевания органов дыхания; антиоксидантная система

Введение

Данная статья является продолжением серии предыдущих публикаций, посвященных нозоспецифическим особенностям антиоксидантной системы при заболеваниях органов дыхания.

Муковисцидоз

У больных муковисцидозом наблюдается повышение уровня маркеров оксидантного стресса, которые свидетельствуют об усилении перекисного окисления липидов, окисления белков и деградации ДНК [23, 24]. В экспериментальных условиях установлено, что в бронхоальвеолярной жидкости респираторного тракта мышей с нокаутом гена трансмембранного регулятора мукосцидоза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — CFTR/ABCC7) отмечаются биохимические и морфологические признаки оксидантного стресса. В цитоплазматическом пространстве эпителиоцитов клеточной линии с делецией гена CFTR/ABCC7 отмечается очень высокий уровень генерации супероксида аниона радикала (O_2^-) и концентрации перекиси водорода (H_2O_2), по всей вероятности, митохондриального генеза, так как муковисцидоз ассоциирован с низкой экспрессией DUOX2 [17]. У больных муковисцидозом высокая генерация активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) в респираторном тракте

обеспечивается преимущественно нейтрофилами, выраженный и стойкий приток которых в просвет дыхательных путей в ответ на действие хемоаттрактантов является характерной особенностью процесса воспаления при данном заболевании [26, 35].

Показано, что мыши с нокаутом гена *Cybb* высоко восприимчивы к определенным штаммам *Burkholderia cepacia*, которые часто поражают больных муковисцидозом [26, 29].

Отличительной особенностью воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева при муковисцидозе от других хронических воспалительных заболеваний органов дыхания является снижение экспрессии iNOS [7, 8, 28]. Данная особенность воспалительного процесса, наблюдаемая при муковисцидозе, вероятно, обусловлена высокой продукцией асимметричного NG,NG-диметил-L-аргинина (ADMA), который является естественным ингибитором активности ферментов pNOS и eNOS [1]. По всей вероятности, при муковисцидозе ADMA играет определенную роль не только в снижении генерации NO, но и в увеличении продукции O_2^- и пероксинитрита. Снижение продукции NO сопряжено с дефицитом образования S-нитрозотиолов, которые, как известно, обладают антимикробными свойствами. S-нитрозотиолы усиливают биение реснитчатого эпителия, расслабляют гладкие мышцы респираторного тракта и предотвращают

развитие тахифилаксии к β_2 -агонистам. Терапия S-нитрозотиолами при муковисцидозе способствует оксигенации крови [9, 16].

Снижение уровня генерации NO у больных муковисцидозом коррелирует с риском инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* и со степенью внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Также низкий уровень генерации NO способствует формированию обструкции дыхательных путей [30]. С другой стороны, высокий уровень нитритов и нитратов в бронхоальвеолярной жидкости больных муковисцидозом является важным фактором, определяющим колонизацию денитрифицирующих микроорганизмов — *Pseudomonas*, *Aspergillus* и других (рис. 1) [22].

Одним из самых распространенных белков в бронхоальвеолярной жидкости является муцин, который не только определяет вязкость мокроты, но и выполняет антиоксидантные функции. В настоящее время у человека идентифицировано 20 муциновых генов (*MUC1*, *MUC2*, *MUC3A*, *MUC3B*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC6*, *MUC7*, *MUC8*, *MUC9*, *MUC11*, *MUC12*, *MUC13*, *MUC15*, *MUC16*, *MUC17*, *MUC18*, *MUC19*, *MUC20*) [11]. Увеличение генера-

ции АКМ сопровождается повышением экспрессии гена муцина и увеличением секреции муцина, в результате чего повышается уровень антиоксидантной защиты респираторного тракта. В физиологических условиях основную ответственность за вязкость слизи респираторного тракта несут гелеобразующие муцины — MUC5AC, продуцируемого бокаловидными клетками, и MUC5B, секретлируемого подслизистыми железами бронхиального дерева. При хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях эту функцию в основном выполняют ДНК и F-актин. Несколько групп исследователей показали, что у больных муковисцидозом наблюдается достоверное снижение содержания MUC5AC и MUC5B [19, 31]. Концентрация муцина в мокроте у больных муковисцидозом соответствует возрастной норме, и только при инфицировании респираторного тракта бактериями *Pseudomonas aeruginosa* происходит постепенное и быстрое снижение содержания муцина [33]. Markus O. Henke и соавт. [33] предполагают, что снижение уровня содержания муцина обусловлено его деградацией за счет увеличения активности сериновых протеаз, а не подавления продукции муцина. У больных муковисци-

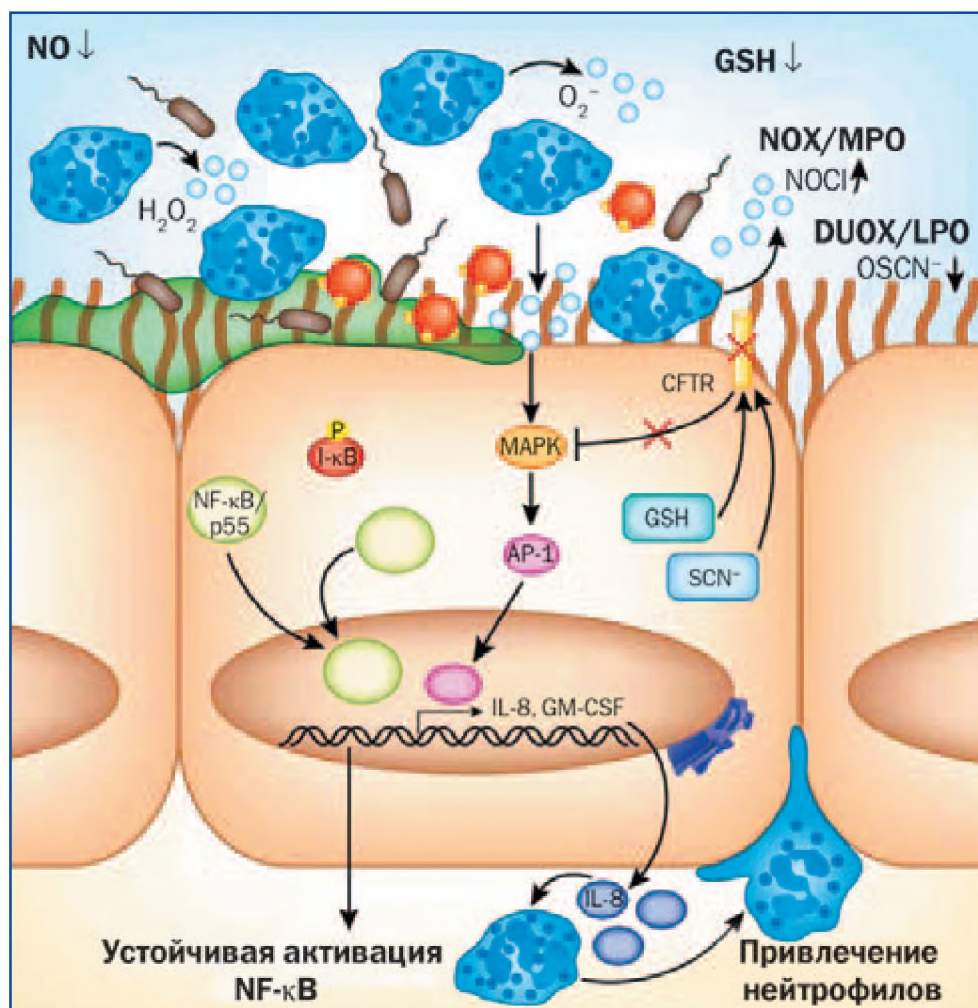


Рисунок 2. Нозоспецифические особенности редокс-процессов, происходящих в просвете респираторного тракта при муковисцидозе [3, модификация]

дозом именно за счет дегидратации муцина наблюдается высокая вязкость мокроты, которая определяет снижение эффективности дренажной функции респираторного тракта [2, 32]. Anitilde M. González-Guerrico и соавт. [37] продемонстрировали наличие положительной связи между недостаточностью функционирования CFTR и гиперсекрецией MUC1 в респираторном тракте при муковисцидозе. Вполне вероятно, что индуцированное фосфорилирование транспортного хлоридного канала CFTR может привести к конформационным изменениям других белков мембраны, которые участвуют в индукции сигнальных MUC1-ассоциированных путей. Также муцин защищает патогенные бактерии, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, от нейтрофильного киллинга. Предлагают

использовать фармакологическое ингибирование синтеза муцина в качестве нового направления лечения больных с муковисцидозом [2, 10, 14, 32].

Протеин CFTR является цАМФ-активируемым анионным трансмембранным каналом, который представлен на апикальной поверхности мембраны различных эпителиальных клеток. Данный канал является основным проводником ионов Cl^- , но также участвует в процессах трансмембранного перехода аниона SCN^- , глутатиона [4, 15]. Протеин мутированного гена *CFTR/ABCC7* теряет способность транспортировать из клетки в люмен анионы SCN^- , что приводит к снижению пула SCN^- на апикальной наружной поверхности цитоплазматической мембраны эпителиоцитов слизистой оболочки бронхов. Особенно низкий уровень концентрации SCN^- отмечается у детей, больных муковисцидозом (28–56 мкмоль). Согласно математической модели, нарушение функционирования DUOX и дефицит анионов SCN^- у больных муковисцидозом не может компенсироваться даже гиперпродукцией лактопероксидазы (lactoperoxidase — LPO). Нарушение LPO-ассоциированного образования тиоцианита (OSCN^-) сопровождается достоверным снижением уровня неспецифической защиты респираторного тракта у больных муковисцидозом [4, 36].

В мокроте больных муковисцидозом также наблюдается высокое содержание миелопероксидазы (myeloperoxidase — MPO), которая, как известно, используя H_2O_2 , катализирует образование мощной бактерицидной хлорноватистой кислоты (HOCl). Фермент MPO также, участвуя в окислении ти-

розиновых аминокислотных остатков протеинов, обуславливает образование 3-нитротирозинов, дитирозинов и 3-хлортирозинов в просвете респираторного тракта больных муковисцидозом. Установлено, что MPO приводит к снижению активности eNOS, также способствуя уменьшению объема генерации NO [20, 21].

Для больных муковисцидозом характерен низкий уровень экспрессии всех трех изоформ супероксиддисмутазы (superoxide dismutase — SOD) в эпителиальных клетках трахеи и поджелудочной железы [30].

При муковисцидозе наблюдается низкий уровень концентрации GSH в бронхоальвеолярной жидкости, сыворотке крови, нейтрофилах. Основная причина, определяющая низкое содержание восстановленной сульфгидрильной формы глутатиона (GSH), до настоящего времени остается неизвестной. Предполагается, что мальабсорбция, сопровождающая муковисцидоз, обуславливает уменьшение всасывания белков и может способствовать снижению содержания GSH. Однако вполне вероятно, что снижение уровня GSH в бронхоальвеолярной жидкости респираторного тракта больных муковисцидозом связано с нарушением функционирования CFTR/ABCC7. В 1989 году John R. Riordan и соавт. [12] впервые определили, что нарушение функционирования CFTR/ABCC7, представляющего хлоридный канал, лежит в основе развития муковисцидоза. Протеин CFTR является представителем семейства протеинов мультилекарственной резистентности (Multidrug-Resistance

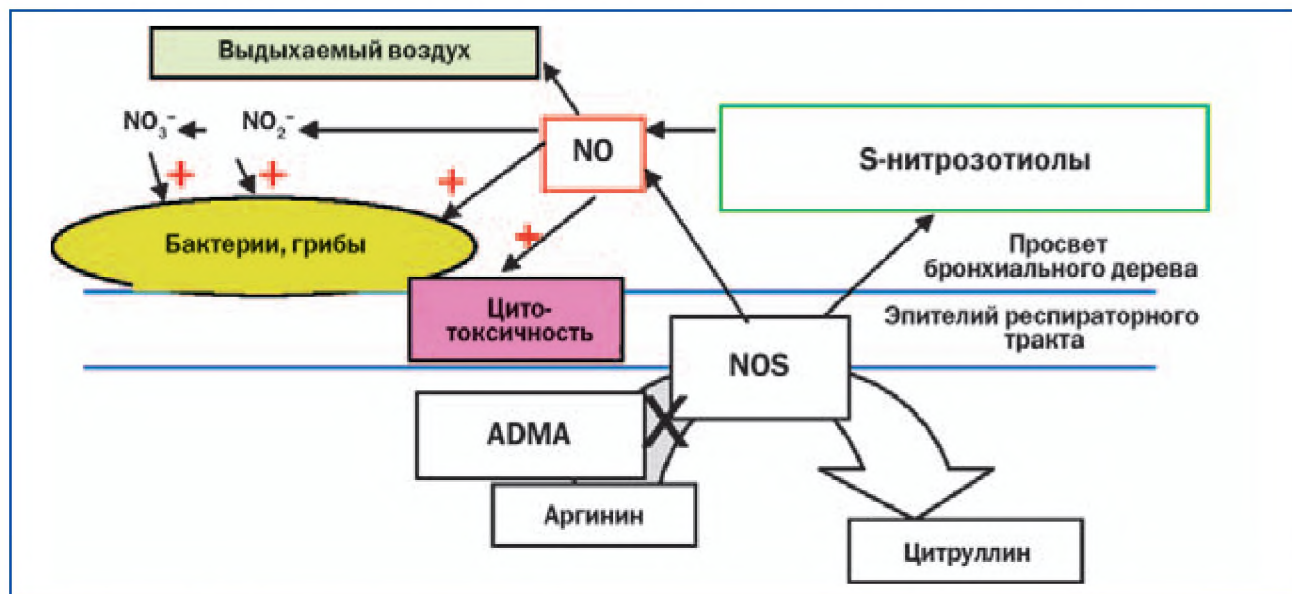


Рисунок 1. Особенности утилизации NO в респираторном тракте у больных муковисцидозом [16]

Примечание: у больных муковисцидозом в респираторном тракте отмечается избыточная продукция ADMA, который ингибирует генерацию NO, окисляющегося до нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), и процесс образования S-нитрозотиолов. Высокий уровень содержания ADMA, препятствуя генерации NO, проявляет как саногенетическое действие — снижает выраженность цитотоксического действия NO на эпителиоциты респираторного тракта и препятствует росту денитрифицирующих микроорганизмов, так и патогенетическое влияние — ингибирует формирование S-нитрозотиолов, которые являются эндогенными бронходилататорами, активаторами мукоцилиарного клиренса и ингибиторами роста микроорганизмов.

like Protein — MRP), которые принимают участие в трансмембранном перемещении GSH. Глутатион, ингибируя CFTR АТФазу, переключает функционирование протеина CFTR с транспорта ионов хлора на транслокацию GSH [18]. Ограничение функциональных возможностей CFTR сопровождается нарушением транспортировки GSH. С другой стороны, высокие уровни окисленного глутатиона (GSSG), наблюдаемые у больных муковисцидозом, ингибируют активность CFTR. По всей вероятности, ингибирование активности CFTR связано с его глутатионированием [6]. Снижение внеклеточного содержания GSH обусловлено не только нарушением его транспорта через CFTR, но и ускорением глутатионового цикла, о чем свидетельствует повышение активности γ -глутамилтрансферазы (*gamma-glutamyltransferase* — GGT) у детей с муковисцидозом. Одним из механизмов повышения концентрации GGT в мокроте является перенос данного фермента рекрутированными нейтрофилами в очаг воспаления [2, 5]. Известно, что GSH ингибирует деградацию ингибирующего комплекса I κ B α , в связи с чем низкий уровень GSH в клетках больных муковисцидозом предопределяет пролонгированную активацию фактора транскрипции NF- κ B и, как следствие, длительность воспалительного процесса слизистой оболочки бронхального дерева. Трансактивность NF- κ B является одним из молекулярных компонентов, определяющих хронический характер воспалительного процесса респираторного тракта у больных с муковисцидозом. Введение внутрь или ингаляционно GSH достоверно снижает активность клинических проявлений воспалительного процесса бронхального дерева у больных муковисцидозом [30]. Развитие инфекционно-воспалительного поражения респираторного тракта при муковисцидозе не сопровождается повышением уровня содержания GSH в бронхоальвеолярной жидкости [25, 27, 34].

Нозоспецифические особенности редокс-процессов, происходящих в просвете респираторного тракта при муковисцидозе, в целом представлены на рис. 2.

Изменения редокс-процессов способствуют развитию воспаления и существенно снижают потенциал неспецифической защиты слизистой оболочки бронхального дерева у больных муковисцидозом [3, 13].

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

Список литературы

1. *Asymmetric dimethylarginine contributes to airway nitric oxide deficiency in patients with cystic fibrosis* / H. Grasemann, S. Al-Saleh, J.A. Scott et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183, № 10. — P. 1363-1368. — doi: 10.1164/rccm.201012-1995OC. Epub 2011 Jan 28.
2. *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. — DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.09.022.

3. *Cohen T.S. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome* / T.S. Cohen, A. Prince // *Nat. Med.* — 2012. — Vol. 18, № 4. — P. 509-519. — doi: 10.1038/nm.2715.

4. *Concentration of the antibacterial precursor thiocyanate in cystic fibrosis airway secretions* / D. Lorentzen, L. Durairaj, A.A. Pezzulo et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2011. — Vol. 50, № 9. — P. 1144-1150. — doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.013. Epub 2011 Feb 18.

5. *Contribution by polymorphonuclear granulocytes to elevated gamma-glutamyltransferase in cystic fibrosis sputum* / A. Corti, M. Franzini, S. Cianchetti et al. // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 4. — P. e34772. — doi: 10.1371/journal.pone.0034772. Epub 2012 Apr 4.

6. *Cooper A.J. Reversible and irreversible protein glutathionylation: biological and clinical aspects* / A.J. Cooper, J.T. Pinto, P.S. Callery // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2011. — Vol. 7, № 7. — P. 891-910. — doi: 10.1517/17425255.2011.577738. Epub 2011 May 11.

7. *Darling K.E. Effects of nitric oxide on Pseudomonas aeruginosa infection of epithelial cells from a human respiratory cell line derived from a patient with cystic fibrosis* / K.E. Darling, T.J. Evans // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71, № 5. — P. 2341-2349. — PMID: 12704103.

8. *Gotoh T. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress* / T. Gotoh, M. Mori // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26, № 7. — P. 1439-1446. — DOI: 10.1161/01.ATV.0000223900.67024.15.

9. *Grasemann H. Nitric oxide and L-arginine deficiency in cystic fibrosis* / H. Grasemann, F. Ratjen // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — Vol. 18, № 5. — P. 726-736. — PMID: 22229575.

10. *Haley C.L. Characterization of biofilm-like structures formed by Pseudomonas aeruginosa in a synthetic mucus medium* / C.L. Haley, J.A. Colmer-Hamood, A.N. Hamood // *BMC Microbiol.* — 2012. — Vol. 12, № 1. — P. 181. — doi: 10.1186/1471-2180-12-181.

11. *Hauber H.P. Mucin overproduction in chronic inflammatory lung disease* / H.P. Hauber, S.C. Foley, Q. Hamid // *Can. Respir. J.* — 2006. — Vol. 13, № 6. — P. 327-335. — PMID: 16983448.

12. *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA* / J.R. Riordan, J.M. Rommens, B. Kerem et al. // *Science.* — 1989. — Vol. 245, № 4922. — P. 1066-1073. — PMID: 2475911.

13. *Innate immunity in cystic fibrosis lung disease* / D. Hartl, A. Gagar, E. Bruscia et al. // *J. Cyst. Fibros.* — 2012. — Vol. 11, № 5. — P. 363-382. — doi: 10.1016/j.jcf.2012.07.003. Epub 2012 Aug 20.

14. *Lambiase A. Anaerobic bacteria infection in cystic fibrosis airway disease* / A. Lambiase, M.R. Catania, F. Rossano // *New Microbiol.* — 2010. — Vol. 33, № 3. — P. 185-194. — PMID: 20954436.

15. *Livraghi A. Cystic fibrosis and other respiratory diseases of impaired mucus clearance* / A. Livraghi, S.H. Randell // *Toxicol. Pathol.* — 2007. — Vol. 35, № 1. — P. 116-129. — DOI: 10.1080/01926230601060025.

16. *Marozkina N.V. Nitrogen balance in the ecosystem of the cystic fibrosis lung* / N.V. Marozkina, B. Gaston // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183, № 10. — P. 1290-1292. — doi: 10.1164/rccm.201102-0288ED.

17. *Mitochondrial oxidative stress in the lungs of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein mutant mice* / L.W. Velsor, C. Kariya, R. Kachadourian, B.J. Day // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 35, № 5. — P. 579-586. — DOI: 10.1165/rcmb.2005-0473OC.

18. *Molecular mechanisms of reduced glutathione transport: role of the MRP/CFTR/ABCC and OATP/SLC21A families of membrane proteins* / N. Ballatori, C.L. Hammond, J.B. Cunningham et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 204, № 3. — P. 238-255. — DOI: 10.1016/j.taap.2004.09.008.

19. *MUC5AC and MUC5B Mucins Are Decreased in Cystic Fibrosis Airway Secretions* / M.O. Henke, A. Renner, R.M. Huber et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2004. — P. 31, № 1. — P. 86-91. — DOI: 10.1164/rccm.200607-1011OC.

20. Myeloperoxidase and protein oxidation in cystic fibrosis / A. Van Der Vliet, M.N. Nguyen, M.K. Shigenaga et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2000. — Vol. 279, № 3. — P. L537-L546. — PMID: 10956629.
21. Myeloperoxidase-dependent oxidative metabolism of nitric oxide in the cystic fibrosis airway / A.L. Chapman, B.M. Morrissey, V.T. Vasu et al. // *J. Cyst. Fibros.* — 2010. — Vol. 9, № 2. — P. 84-92. — doi: 10.1016/j.jcf.2009.10.001. Epub 2010 Jan 15.
22. Nitrogen redox balance in the cystic fibrosis airway: effects of antipseudomonal therapy / B. Gaston, F. Ratjen, J.W. Vaughan et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165, № 3. — P. 387-390. — DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2106006.
23. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis / F. Galli, A. Battistoni, R. Gambari et al. // *Biochim. Biophys Acta.* — 2012. — Vol. 1822, № 5. — P. 690-713. — doi: 10.1016/j.bbdis.2011.12.012. Epub 2011 Dec 28.
24. Oxidative stress in stable cystic fibrosis patients: Do we need higher antioxidant plasma levels? / A. Lezo, F. Biasi, P. Massarenti et al. // *J. Cyst. Fibros.* — 2013 Jan. — № 12(1). — P. 35-41. — doi: 10.1016/j.jcf.2012.06.002. Epub 2012 Jul 9.
25. 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.
26. Potential role of the "NADPH oxidases" (NOX/DUOX) family in cystic fibrosis / N. Pongnimitprasert, J. El-Benna, M.J. Foglietti et al. // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* — 2008. — Vol. 66, № 6. — P. 621-629. — doi: 10.1684/abc.2008.0285.
27. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels / I. Cacciatore, C. Cornacchia, F. Pinnen et al. // *Molecules.* — 2010. — Vol. 15, № 3. — P. 1242-1264. — doi: 10.3390/molecules15031242.
28. Reduction of neuronal and inducible nitric oxide synthase gene expression in patients with cystic fibrosis / J. Dötsch, J. Puls, T. Klimek, W. Rascher // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2002. — Vol. 259, № 4. — P. 222-226. — PMID: 12064512.
29. Role of Nox2 in elimination of microorganisms / B. Rada, C. Hably, A. Meczner et al. // *Semin. Immunopathol.* — 2008. — Vol. 30, № 3. — P. 237-253. — doi: 10.1007/s00281-008-0126-3. Epub 2008 Jun 24.
30. Rottner M. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis / M. Rottner, J.M. Freyssinet, M.C. Martinez // *Respir. Res.* — 2009. — Vol. 10. — P. 23. — doi: 10.1186/1465-9921-10-23.
31. Rubin B.K. Mucus structure and properties in cystic fibrosis // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2007. — Vol. 8, № 1. — P. 4-7. — DOI: 10.1016/j.prrv.2007.02.004.
32. Rubin B.K. Mucus, phlegm, and sputum in cystic fibrosis // *Respir. Care.* — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 726-732. — PMID: 19467160.
33. Serine proteases degrade airway mucins in cystic fibrosis / M.O. Henke, G. John, C. Rheineck et al. // *Infect. Immun.* — 2011. — Vol. 79, № 8. — P. 3438-3444. — doi: 10.1128/IAI.01252-10. Epub 2011 Jun 6.
34. Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis / J.H. Roum, R. Buhl, N.G. McElvaney et al. // *J. Appl. Physiol.* — 1993. — Vol. 75, № 6. — P. 2419-2424. — PMID: 8125859.
35. The cystic fibrosis neutrophil: a specialized yet potentially defective cell / E. Hayes, K. Pohl, N.G. McElvaney, E.P. Reeves // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* — 2011. — Vol. 59, № 2. — P. 97-112. — doi: 10.1007/s00005-011-0113-6. Epub 2011 Feb 11.
36. The lactoperoxidase system links anion transport to host defense in cystic fibrosis / G.E. Conner, C. Wijkstrom-Frei, S.H. Randell et al. // *FEBS Lett.* — 2007. — Vol. 581, № 2. — P. 271-278. — DOI: 10.1016/j.febslet.2006.12.025.
37. Tyrosine kinase c-Src constitutes a bridge between cystic fibrosis transmembrane regulator channel failure and MUC1 overexpression in cystic fibrosis / A.M. Gonzalez-Guerrero, E.G. Cafferata, M. Radrizzani et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 19. — P. 17239-17247. — DOI: 10.1074/jbc.M112456200.

Получено 05.11.2017 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Худяков О.Є.¹¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Нозоспецифічні особливості редокс-процесів при муковісцидозі

Резюме. В огляді літератури викладено сучасні дані щодо особливостей редокс-процесів, що відбуваються в просвіті респіраторного тракту при муковісцидозі.

Ключові слова: захворювання органів дихання; антиоксидантна система

A.E. Abaturov¹, A.P. Volosovets², A.E. Khudyakov¹¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nosospecific features of redox processes in cystic fibrosis

Abstract. The review of the literature presents current data on the characteristics of redox processes occurring in the respiratory tract in cystic fibrosis.

Keywords: diseases of the respiratory system; antioxidant system