



Абатуров А.Е.¹, Волосовец А.П.², Борисова Т.П.¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

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

Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 2)

For cite: *Zdorov'e rebenka*. 2018;13(3):334-337. doi: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132918

Резюме. В обзоре литературы представлены современные данные об активаторах фактора транскрипции NFE2L2 и миметиках антиоксидантных ферментов. Показано их действие на окислительно-восстановительный статус организма при заболеваниях органов дыхания.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания; антиоксидантная система; медикаментозное управление

Введение

В предыдущей публикации представлены современные данные о группе антиоксидантных лекарственных средств — ингибиторах активности NOX [1]. Продолжая тему медикаментозного управления окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания, необходимо подчеркнуть, что ключевыми фармакологическими мишенями антиоксидантной терапии считают нуклеарный фактор транскрипции NFE2L2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2) и антиоксидантные ферменты. Активаторы NFE2L2 и миметики антиоксидантных ферментов представляют собой лекарственные средства — варианты новых направлений антиоксидантной терапии.

Активаторы фактора транскрипции NFE2L2

Фактор транскрипции NFE2L2, экспрессируемый преимущественно в эпителиоцитах и альвеолярных макрофагах, активируя антиоксидантный ответ и гены, участвующие в цитопротекции, играет важнейшую роль в защите ткани легкого при воздействии как экологических неблагоприятных, так и эндогенных патогенетически значимых факто-

ров. В экспериментальных работах на животных и клинических исследованиях было показано, что активация фактора транскрипции NFE2L2 препятствует развитию оксидантного стресса и процесса воспаления. Установлено несколько веществ растительного происхождения, которые оказывают мощный индуцирующий эффект на активность фактора транскрипции NFE2L2 (табл. 1) [8].

Сульфорафан уже находится во II фазе клинических исследований при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), организованных американским Национальным институтом здоровья. Однако сульфорафан не является идеальным активатором NFE2L2, так как в малых дозах он недостаточно эффективен, а в больших дозах небезопасен [6].

Christopher J. Harvey и соавт. [14] показали, что индукция активности фактора транскрипции NFE2L2 сульфорафаном способствует не только снижению активности оксидантного стресса, но и увеличению макрофагального фагоцитоза и ускорению эрадикации *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* у больных ХОБЛ.

Наиболее терапевтически перспективными синтетическими индукторами фактора транскрипции NFE2L2 являются тритерпеновые производные оле-

аноловой кислоты (CDDO) — CDDO-имидазолид (CDDO-Im), CDDO-этилаид (CDDO-EA), CDDO-трифлюороэтилаид (CDDO-TFEA) и др. [9, 13]. В настоящее время синтезировано несколько сотен производных CDDO, в лабораторных условиях было показано, что они: 1) при низких наномолярных концентрациях ингибируют развитие оксидантного стресса и воспаления; 2) индуцируют дифференцировку клеток; 3) подавляют пролиферацию клеток; 4) при высокой микромолярной концентрации вызывают апоптоз клеток [9].

Фармакологическая активация фактора транскрипции NFE2L2 сопровождается снижением степени активности LPS-индуцированного воспаления и достоверно увеличивает выживаемость экспериментальных животных. Shyam Biswal и соавт. [3] считают, что новые лекарственные средства, индуцирующие NFE2L2, которые будут разработаны в ближайшее время, станут важнейшим терапевтическим инструментом лечения хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. Фармацевтические компании уже активно участвуют в разработке новых индукторов фактора транскрипции NFE2L2. Так, в декабре 2011 года Abbott Laboratories (штат Иллинойс, США) согласилась выплатить 400 млн долларов США фирме Reata Pharmaceuticals, основанной в городе Ирвинг, штат Техас, за лицензию второго поколения активаторов NFE2L2. Исполнительный вице-президент Abbott Laboratories Томас Фрейман сообщил инвесторам в январе 2012 года, что клинические исследования первого из этих активаторов начнутся в конце 2013 года. Также в производстве активаторов NFE2L2 проявляют заинтересованность фирмы Glaxo Smith Kline, Pfizer и Novartis. Однако, несмотря на огромный терапевтический потенциал активаторов NFE2L2 при лечении больных ХОБЛ, у данных пре-

паратов очень низкий профиль безопасности. Это связано с тем, что при физиологических условиях фактор транскрипции NFE2L2 быстро подвергается протеасомной деградации, а свою активность проявляет только в условиях оксидантного стресса. Поэтому использование индукторов NFE2L2 может привести к нарушению физиологически необходимых окислительно-восстановительных реакций в клетках. Также представлены данные о том, что активаторы NFE2L2 способствуют развитию неопластических процессов [6]. Клинические исследования должны определить уровень эффективности и безопасности активаторов NFE2L2 при лечении больных с хроническими заболеваниями органов дыхания [3, 6].

Миметики антиоксидантных ферментов

В настоящее время разработаны миметики SOD, каталазы и глутатионпероксидазы.

Применение препаратов естественных SOD, несмотря на показанную в эксперименте их высокую терапевтическую эффективность, затруднено из-за множества их фармакологических недостатков. Так, молекулы естественных SOD характеризуются выраженной нестабильностью и иммуногенностью. Препараты данной группы не способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, не проникают во внутриклеточное пространство. Миметики SOD являются содержащими ион марганца непептидными молекулами, которые обладают каталитическими свойствами естественных ферментов SOD. Они с высокой скоростью нейтрализуют супероксид анион радикал. Среди миметиков SOD различают три класса: макроциклические лиганды на основе марганца (M40401, M40403, M40419 и SC-55858), марганец-металлопорфирины (AEOL-10113 и

Таблица 1. Вещества растительного происхождения, которые активируют NFE2L2/KEAP1 сигнальный путь человека и животных систем [8]

Активные вещества	Продукты питания и специи	KEAP1			NFE2L2
		Окисление	Алкилирование	Убиквитинирование	Фосфорилирование
Сульфорафан	Овощи семейства капустных, такие как брокколи, капуста, цветная капуста, кольраби, кресс-салат	–	+		
Куркумин	Куркума	+	–	–	
Эпигаллокатехин галлат	Чай				+
Аллил сульфиды	Чеснок				+
Ресвератрол	Фитоалексин				+
Капсаицин	Перец				+
Шогаол	Имбирь		+		
Ликопин	Каротиноидный пигмент, определяющий окраску плодов, например томатов, гуавы, арбуза				
Карнозол	Розмарин лекарственный				+
Ксантогумол	Пренилфлавоноид хмеля		+		

AEOL-10150) и ароматические соединения Salens — комплексы, содержащие замещенный этилен-диамин (EUK-134, EUK-178, EUK-189) (рис. 1) [10, 11].

Макроциклические лиганды на основе марганца являются селективными нейтрализаторами супероксида анион-радикала и, в отличие от миметиков SOD других групп, не взаимодействуют с такими активными кислород-, азотсодержащими метаболитами, как NO, OONO⁻, H₂O₂. Марганецсодержащие металлопорфирины и ароматические соединения Salens обладают как дисмутазной, так и каталазной каталитической активностью. Ингибирование супероксида анион-радикала предотвращает рекрутирование нейтрофилов в регионы воспаления и подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6). Показано, что применение миметиков SOD открывает новые возможности лечения больных с бронхиальной астмой и ХОБЛ [4, 5, 10].

Различают три группы миметиков глутатионпероксидазы: циклические амиды, имеющие селенид Se-N связи; диселенидные и дителлуридные соединения; селеносодержащие пептиды [2].

Наиболее изученным миметиком глутатионпероксидазы из группы циклических амидов является эбселен — 2-фенил-1,2-бензисоселеназол-3(2H)-

он (PZ51 или DR3305), обладающий пероксидазной активностью (рис. 2).

Эбселен инактивирует супероксид анион-радикал, пероксинитрит, гидроперекиси липидов и фосфолипидов, ингибирует iNOS, липоксигеназу, предотвращает активацию факторов транскрипции NF- κ B, AP-1. Кроме того, эбселен имитирует функцию всех селензависимых GPX, в связи с чем он потенциально может быть использован при ле-

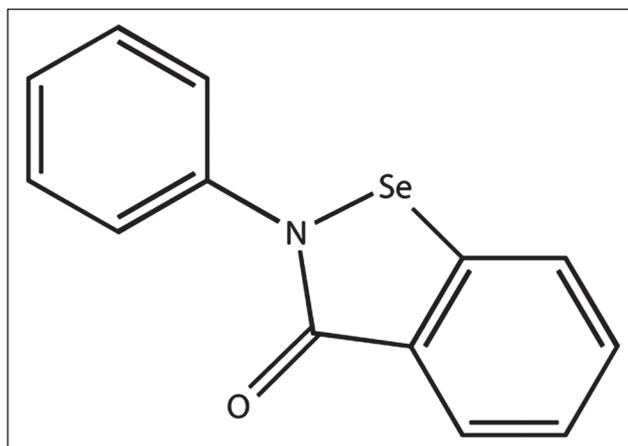


Рисунок 2. Химическая структура эбселена

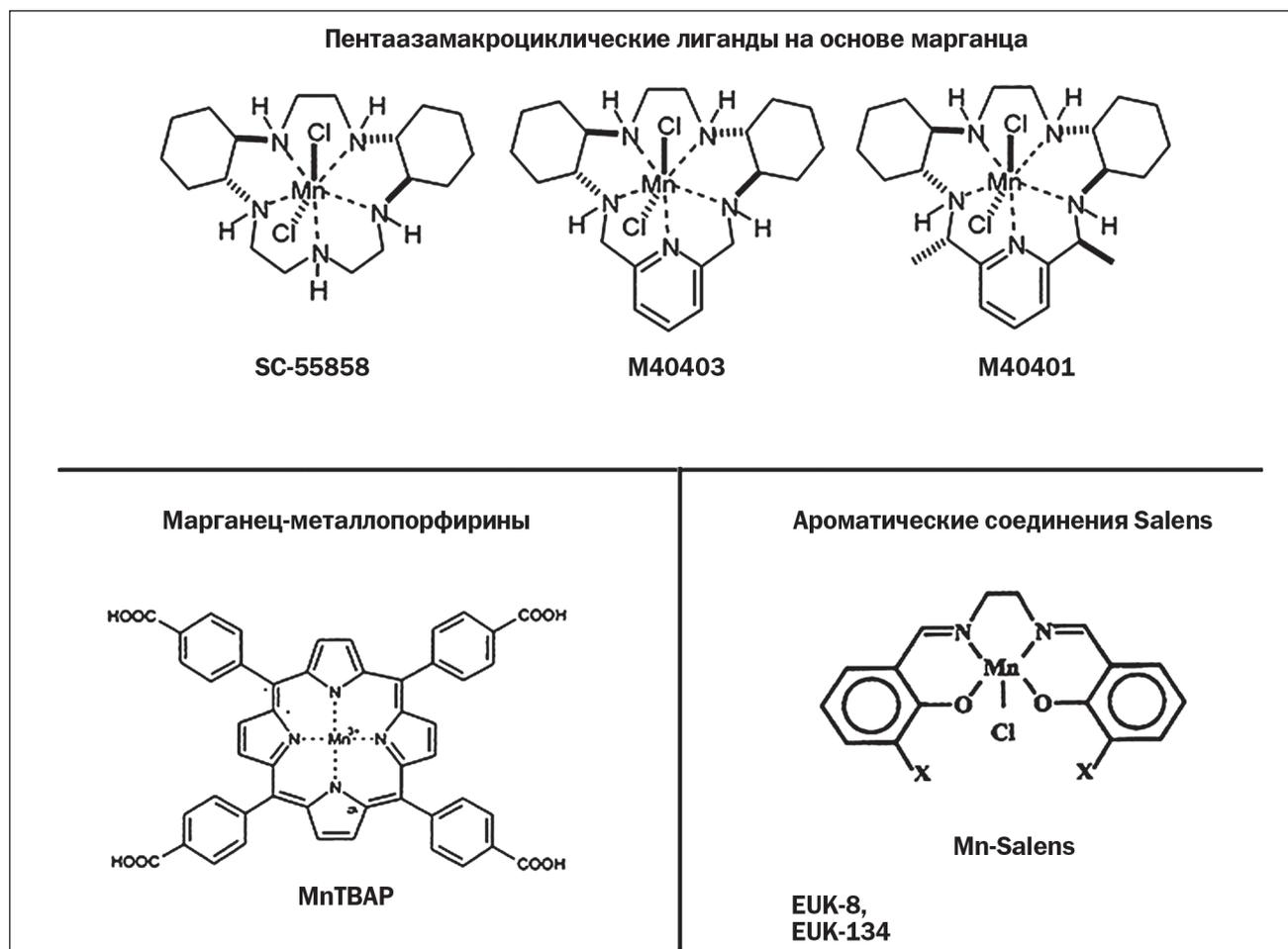


Рисунок 1. Миметики SOD [5]

чений різних захворювань, патогенез яких супроводжений розвитком окислювального стресу. Ебселен призначається перорально і добре переноситься як тваринами, так і людьми. Аналог ебселена ВХТ-51072 має більш високу пероксидазну активність. В даний час ебселен проходить клінічні дослідження ефективності при ліанні пацієнтів з ХОБЛ [2, 7, 10].

Розробляються міметическі лікарські засоби на основі диселенідних і дителлуридних сполучень, які відрізняються значно більш високою GPX-подібною активністю, ніж ебселен. Так, диселенід — 2,2'-деселено-біс- β -циклодекстрин (2-SECD) — інактивує H_2O_2 і гідроперекиси, використовуючи як кофактор GSH. Однак до даний час не встановлено, чи ці сполучення використовуються при захворюваннях людини [4, 12].

Більшість протеїнів і пептидів, що містять цистеїнові залишки, можуть бути легко модифіковані для утворення зв'язки з іоном селена. Включення в їх структуру іона селена надає їм пероксидазну активність. Наприклад, селен-субтилізин має GPX-подібною активністю. Також в цілях підвищення селективності до GSH використовують селеносодержачі моноклональні антитіла (Se-4A4 і Se-scFv2F3) з GPX-подібною активністю. Дані про їх дію в біологічних об'єктах представлені в окремих роботах [4].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Abaturov AE, Volosovets AP, Borysova TP. Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 1). *Zdorov'e rebenka*. 2018;2(13):232-240. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129558.

2. Bhabak KP, Mugesh G. Functional mimics of glutathione peroxidase: bioinspired synthetic antioxidants. *Acc Chem Res*. 2010 Nov 16;43(11):1408-19. doi: 10.1021/ar100059g.

3. Biswal S, Thimmulappa RK, Harvey CJ. Experimental therapeutics of Nrf2 as a target for prevention of bacterial exacerbations in COPD. *Proc Am Thorac Soc*. 2012 May;9(2):47-51. doi: 10.1513/pats.201201-009MS.

4. Day BJ. Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochem Pharmacol*. 2009 Feb 1;77(3):285-96. doi: 10.1016/j.bcp.2008.09.029.

5. Esposito E, Cuzzocrea S. Role of nitroso radicals as drug targets in circulatory shock. *Br J Pharmacol*. 2009 Jun;157(4):494-508. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.02255.x.

6. Garber K. Biochemistry: A radical treatment. *Nature*. 2012 Sep 27;489(7417):S4-6. doi: 10.1038/489S4a.

7. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Oct 1;15(7):1957-97. doi: 10.1089/ars.2010.3586.

8. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids*. 2012;2012:736837. doi: 10.1155/2012/736837.

9. Sporn MB, Liby KT, Yore MM, Fu L, Lopchuk JM, Gribble GW. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. *J Nat Prod*. 2011 Mar 25;74(3):537-45. doi: 10.1021/np100826q.

10. Rahman I. Antioxidant therapeutic advances in COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2008 Dec;2(6):351-74. doi: 10.1177/1753465808098224.

11. Rahman I, MacNee W. Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Jun;12(3):256-65. doi: 10.1016/j.coph.2012.01.015.

12. Lin T, Ding Z, Li N, Xu J, Luo G, Liu J, Shen J. Seleno-cyclodextrin sensitizes human breast cancer cells to TRAIL-induced apoptosis through DR5 induction and NF- κ B suppression. *Eur J Cancer*. 2011 Aug;47(12):1890-907. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.004.

13. Pitha-Rowe I, Liby K, Royce D, Sporn M. Synthetic triterpenoids attenuate cytotoxic retinal injury: cross-talk between Nrf2 and PI3K/AKT signaling through inhibition of the lipid phosphatase PTEN. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Nov;50(11):5339-47. doi: 10.1167/iovs.09-3648.

14. Harvey CJ, Thimmulappa RK, Sethi S, et al. Targeting Nrf2 signaling improves bacterial clearance by alveolar macrophages in patients with COPD and in a mouse model. *Sci Transl Med*. 2011 Apr 13;3(78):78ra32. doi: 10.1126/scitranslmed.3002042.

Получено 12.02.2018 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Борисова Т.П.¹

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

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

Медикаментозне управління окислювально-відновним станом організму при захворюваннях органів дихання (частина 2)

Резюме. В огляді літератури наведено сучасні дані щодо активаторів фактора транскрипції NFE2L2 та міметиків антиоксидантних ферментів. Показано їх дію на окислювально-від-

новний статус організму при захворюваннях органів дихання.

Ключові слова: захворювання органів дихання; антиоксидантна система; медикаментозне управління

A.E. Abaturov¹, A.P. Volosovets², T.P. Borysova¹

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 2)

Abstract. The review of the literature presents modern data on the activators of the transcription factor NFE2L2 and mimetics of antioxidant enzymes. Their effect on the oxidation-

reduction state in diseases of the respiratory system is shown.

Keywords: diseases of the respiratory system; antioxidant system; drug management