

МЕТАБОЛИЗМ НИТРОЗОТИОЛОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ**Ольга Владимировна КОЗИНА***ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

В обзоре рассмотрены пути и механизмы образования нитрозотиолов. Проанализировано участие данных метаболитов оксида азота в регуляции аллергического воспаления и формировании окислительного и нитрозирующего стрессов при бронхиальной астме.

Ключевые слова: метаболизм, оксид азота, нитрозотиолы, аллергическое воспаление.

По современным представлениям воспаление дыхательных путей (ДП) служит основным морфологическим признаком бронхиальной астмы (БА), определяющим ее клинические симптомы [1]. Одним из важных элементов хронического воспаления и гипоксического состояния при БА является нарушение клеточного метаболизма. При патологических процессах, когда темпы генерирования активных форм кислорода (АФК) превышают функциональные возможности антиоксидантной системы (АОС), формируется состояние, обозначаемое как *окислительный стресс*. Усугубление метаболизма происходит при сопутствующей интенсификации образования оксида азота (NO^*), который взаимодействует с АФК с образованием активных форм азота (АФА), определяющих инициацию *нитрозирующего стресса* в организме [2]. Вследствие многообразия химических реакций и короткого периода жизни АФА их точная метаболическая судьба *in vivo* остается неясной. Кроме того, почти невозможно приписать какой-либо эффект в естественных условиях определенному метаболиту NO^* . Тем не менее некоторые стабильные формы АФА определяются в жидкостных средах и тканях организма [3].

В данном обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся механизмов образования, метаболизма и регуляции нитрозотиолов (RSNO), включая биохимические и генетические аспекты различных патологических процессов, связанных с нарушением метаболизма NO^* при БА.

Прежде чем перейти к подробному описанию накопленных к настоящему времени данных о взаимопревращениях метаболитов NO^* в процессе аллергического воспаления, хотелось бы обозначить биохимические компоненты, чувствительные к сдвигам редокс-потенциала клеток и играющие роль в стабилизации окислительно-восстановительного гомеостаза на клеточном, органном и организменном уровне. Согласно современным представлениям, обеспечение восстановления редокс-гомеостаза

зависит от системы антиоксидантных ферментов, системы транспорта цистеина, гемоксигеназы и тиоредоксина. Ферментативная АОС включает супероксиддисмутазу (СОД), глутатионпероксидазу, каталазу. К неферментативным антиоксидантам относятся аскорбиновая кислота (витамин С), α -токоферол (витамин Е), глутатион (GSH), каротиноиды, флавоноиды и др. Баланс этой системы существенен для выживания организма и сохранности здоровья.

В ряде работ продемонстрировано, что при усилении свободнорадикальных процессов у больных легкой БА наблюдается индукция антиоксидантной защиты, приводящая к увеличению активности ферментов АОС. По мере утяжеления течения БА возникает несоответствие между скоростью свободнорадикального окисления и возможностями антиоксидантных ферментов, что приводит к ингибированию последних [4, 5]. Suzy и соавт. показана стабильность работы АОС у здоровых волонтеров в ответ на введение аллергена (показатели измеряли в бронхоальвеолярном лаваже). Напротив, у больных БА через несколько минут после бронхоспазма наблюдалось снижение активности СОД (33 ± 11 против 69 ± 14 ЕД/мл, $p = 0,002$), уровня GSH (165 ± 46 против 282 ± 66 мкМ, $p = 0,015$) и склонность к повышению содержания окисленного глутатиона (15 ± 8 против 8 ± 2 мкМ, $p = 0,33$), что подтверждает потенциально возможный вклад АФК и АФА в воспаление ДП [6].

Глутатион. Структура, метаболизм, функции

Ключевой антиоксидант и редокс-буфер клетки — трипептид глутатион. GSH считают одним из основных протекторов при окислительном стрессе, своеобразной «ловушкой» свободных радикалов, который способен к S-глутатионилированию белков [7].

Глутатионовая система включает в себя глутатион (L-гамма-глутамил-L-цистеинилглицин), глутатионпероксидазу, глутатион-S-трансферазу (GST), глутатионредуктазу.

Козина О.В. — канд.м.н., доцент по кафедре иммунологии, e-mail: ovkozina2006@rambler.ru

GSH — низкомолекулярный тиол, преобладающий (90–95 % от всех внутриклеточных низкомолекулярных SH-содержащих соединений) во многих растительных, микробных и во всех животных клетках, в которых его молярная концентрация (1–15 мМ) выше, чем концентрация большинства органических веществ. GSH изобилует в цитозоле (1–11 мМ), ядре (3–15 мМ) и митохондриях (5–11 мМ), являясь главным водорастворимым антиоксидантом этих компартментов клетки [7]. Биосинтез и катаболизм GSH описываются так называемым глутамильным циклом. Приблизительно 90 % глутатиона находится в восстановленном состоянии — GSH и около 10 % в норме приходится на окисленную форму — GSSG, дисульфид глутатиона.

Поскольку GSH синтезируется в цитозоле, а в митохондриях отсутствуют ферменты, необходимые для синтеза GSH, то его митохондриальный пул пополняется путем быстрой аккумуляции GSH из цитоплазмы. Описано несколько митохондриальных белков, транспортирующих GSH: GSH-транслоказы, дикарбоксилатный и 2-оксоглутаратный переносчики [8].

GSH является субстратом антиоксидантных ферментов, которые участвуют в обеспечении антиоксидантной защиты от эндогенных и экзогенных прооксидантов. GSH поддерживает окислительно-восстановительный баланс, необходимый для репарации и экспрессии ДНК. Хорошим маркером окислительного стресса в организме является уменьшение внутриклеточного соотношения GSH/GSSG. Окислительный стресс может привести к существенному накоплению GSSG, что, в свою очередь, может вызвать окисление тиоловых групп белков плазмы и (или) белков базолатеральных мембран клеток ткани и их инактивацию [9]. О роли внутриклеточного и внеклеточного GSSG известно немного. Продемонстрировано *in vitro*, что GSSG в высоких концентрациях изменяет активность ферментов [10], вызывает апоптоз в клетках лейкемии человека линии U937 и в клетках эпидермоидной карциномы человека линии A431 с участием каспаз 3 и 9 за счет даун-регуляции антиапоптотического белка Bcl-2, активации MAP-киназы p38 [11, 12].

Главные защитные функции GSH направлены на устранение окислительного стресса и резюмированы Masella и соавт. [7]:

1) GSH — кофактор нескольких ферментов АОС, например глутатионпероксидазы, GST;

2) GSH участвует в транспорте аминокислот через плазматическую мембрану;

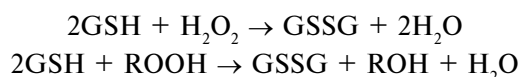
3) GSH на разных уровнях способен прерывать процессы, приводящие к активации перекисного окисления липидов, неферментативно обезвреживая гидроксильный радикал и синглетный кислород, каталитически за счет глутатионперок-

сидазы — перекись водорода, за счет глутатионпероксидазы и GST — гидроперекиси липидов, на всех уровнях уменьшая количество свободных радикалов;

4) GSH способен восстановить до активной формы витамины С и Е [13].

Способность глутатиона восстанавливать самые важные антиоксиданты связана с редокс-статусом пары GSSG/2GSH. Установлена высокая чувствительность к сдвигам последнего для целого ряда белков, участвующих в процессе передачи регуляторных сигналов, таких как транскрипционные факторы NF-κB, AP-1, протеинкиназы JNK, p38 и MAPK, киназа рецептора к инсулину, семейство тирозиновых фосфатаз и др. [14].

Глутатионпероксидаза катализирует реакции, конечными продуктами которых являются окисленный глутатион и вода, либо окисленный глутатион и спирт, — производное жирной кислоты или другого подвергнутого перекисации вещества, обычно не обладающее клеточной токсичностью:



Необходимо отметить, что глутатионпероксидазная реакция *in vivo* является основным путем образования GSSG, имеющего высокую биологическую активность. GSH рассматривают в качестве основного компонента редокс-буфера клетки, устойчиво поддерживающего характерную для нее восстановленную среду. Таким образом, выполнение ферментами системы глутатиона функций по поддержанию тиол-дисульфидного равновесия и антиоксидантной защиты во многом определяется возможностями клетки по быстрой наработке восстановленной формы глутатиона.

Химические взаимодействия между GSH и алкилирующими соединениями катализируются GST [15]. Эти ферменты защищают от различных токсичных продуктов перекисного окисления липидов (типа 4-гидроксиноненаля), добавляя молекулу GSH к токсину. При этой реакции запасы митохондриального GSH расходуются и в последующем восполняются из цитозоля [16].

Глутатионредуктаза катализирует NADP·H-зависимое восстановление GSSG до GSH. Для осуществления данной реакции требуется присутствие в тканях высокого уровня NADP·H. Единственным значимым источником восстановленной формы NADP является ключевая реакция пентозофосфатного пути метаболизма углеводов с участием глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, которая и лимитирует возможности редокс-циклирования глутатиона в условиях, характеризующихся активацией процессов перекисации.

Нитрозотиолы. Структура, метаболизм, функции

С другой стороны, GSH — основной фонд мобильных SH-групп в клетке, которые под влияни-

ем оксида азота окисляются с образованием эндогенных бронходилататоров – нитрозоглутатионов (GSNO):



По данным Gaston и соавт., GSNO и нитрозилированные белки обычно присутствуют в ДП человека в концентрациях приблизительно от 0,5 до 1 мкМ, при этом по своему бронходилатирующему действию NO^\bullet более чем в 100 раз эффективнее теofilлина [17]. Функциональная активность любой изоформы NO-синтазы непосредственно ведет к формированию RSNO в тканях, клетках и внутриклеточных компартментах [18].

S-нитрозилирование – это взаимодействие с SH-группой аминокислоты и посттрансляционная модификация, изменяющая активность белка [19]. Обнаружено, что образование RSNO происходит в гидрофобных участках клетки (например, в мембранах), в лизосомах, мембране митохондрий [20].

В настоящее время точная последовательность химических реакций образования RSNO не установлена [21]. Раскрытие деталей регуляции и внутри- и внеклеточных уровней RSNO находится на стадии накопления данных [19]. В работах, проведенных группой исследователей из США, показано, что NO^\bullet может реагировать непосредственно с тиолами или их радикалами с образованием нитрозотиолов SNOs или радикалов SNO^\bullet соответственно; радикалы SNO^\bullet могут быть стабилизированы за счет потери электрона (образование SNO) или протонирования (радикал $\text{SNOH}^{+\bullet}$) [22]. Zhao и соавт. продемонстрировано, что окисление NO^\bullet до NO^+ , сопровождаемое реакцией с SH-группами, также ведет к формированию SNOs и может эффективно катализироваться кислородом, ароматическими соединениями и ионами металлов переменной валентности [23].

На экспериментальной модели астмы Que и соавт. установлено, что распад цитозольных нитрозотиолов регулирует редуктаза GSNO (GSNOR). На мышцах-нокаутах GSNOR^{-/-} было показано, что GSNOR окисляет восстановленную форму NAD(P)H, с образованием окисленного глутатиона (GSSG) и NO^\bullet , и восстанавливает NAD(P)⁺, формируя S-формил-глутатион, который может быть далее окислен до муравьиной кислоты и углекислого газа [24].

Считают, что клеточные транспортеры регулируют доступность низкомолекулярных нитрозотиолов и стереоизбирательность существенна для трансмембранного транспорта. Так, например, физиологические эффекты (бронходилатация, регулирование сосудистого тонуса) S-нитрозо-L-цистеина не могут быть восполнены его D-изомером [25]. Кроме того, возможно γ -глутамил-транспептидаза и дисульфидизомераза облегчают проницаемость клеточной мембраны для SNO [26, 27].

S-нитрозилирование очень сходно с фосфорилированием. Более того, и нитрозилирование, и фосфорилирование являются регуляторами клеточных функций [19].

С точки зрения формирования бронхолегочной патологии необходимо описать другие важные пулы NO^\bullet – образованный при нитрозилировании SH-группы гемоглобина (Hb) S-нитрозогемоглобин (Hb-SNO) и при нитрозилировании гема – нитрозогемоглобин (HbNO), играющие значительную роль в регулировании сосудистого тонуса и обеспечении тканей кислородом.

Фундаментальные работы, свидетельствующие о совместной кооперации NO^\bullet и пары «окси/дезоксигемоглобин» в регулировании сосудистого тонуса, были представлены еще в 1996 году [28]. Артериальная кровь, богатая оксигемоглобином, в сосудах с низким парциальным давлением кислорода освобождает NO^\bullet , оказывая вазодилатирующий эффект [29]. Singel и соавт. обнаружили в артериальной крови крыс около 0,3–0,4 нМ Hb-SNO и отсутствие Hb-SNO в венозной. Hb-SNO – это соединение, образованное при реакции NO^\bullet и SH-группы Hb (в положении Cys93 β -цепи Hb). Было найдено, что Hb-SNO, находясь в R-конформации (оксигемоглобин), переходит в T-конформацию (дезоксигемоглобин) с выделением кислорода и последующим разрывом нитрозотиольной связи и освобождением NO^\bullet . Авторам удалось доказать, что помимо Hb-SNO как в плазме крови, так и в составе эритроцитов существует и Hb-NO, образованный за счет реакции NO^\bullet с собственно гемом. Причем Hb-NO обнаруживался как в артериальной, так и в венозной крови крыс (0,6 и 0,9 нМ соответственно) [29].

Относительно содержания Hb-NO и HbS-NO в крови человека получены различные данные. Так, McMahon и соавт. сообщили об определении 2,5 мкмоль/л Hb-NO и 2,5 мкмоль/л Hb-SNO в артериальной крови и 5 мкмоль/л Hb-NO и 0,8 мкмоль/л Hb-SNO в венозной крови человека [30]. Напротив, Gladwin и соавт. при исследовании образцов крови человека представили противоположные данные, свидетельствующие об отсутствии различий по содержанию вариантов нитрозилированного Hb в артериальной (150 нмоль/л Hb-NO и 161 нмоль/л Hb-SNO) и венозной (160 нмоль/л Hb-NO и 142 нмоль/л Hb-SNO) крови [31].

Особо необходимо отметить, что и окисленная (Hb(Fe³⁺)-метHb) и восстановленная (Hb(Fe²⁺)) формы Hb могут взаимодействовать с NO^\bullet . Однако реакция окисленной формы с NO^\bullet обратима, и скорость ее сравнительно невелика. Напротив, реакция дезоксиHb с NO^\bullet практически необратима, и ограничена лишь скоростью диффузии.

Нитрозилирование Hb способствует улучшению транспорта кислорода к тканям, поскольку при pH 7,4 сродство нитрозилированного Hb к кислороду выше, чем нативного белка, а при pH 5,8 наблюдается обратное – нитрозилированный Hb лучше освобождает кислород.

Подводя итог, можно сказать, что Hb-SNO и Hb-NO представляют собой такой же стабильный пул NO•, как и GSNO, и при определенных условиях могут также освобождать NO•.

Функции нитрозотиолов:

1. К настоящему времени получены данные, подтверждающие прямую зависимость между уровнем GSNO и частотой биения ресничек бронхиального дерева [32].

2. В ряде работ продемонстрировано, что бронходилатирующий эффект GSNO не зависит от активности цГМФ и, вероятно, обусловлен S-нитрозилированием ионных каналов и рецепторов миоцитов [33, 34].

3. Любые SNOs обладают бронходилатирующим эффектом и увеличивают насыщение ткани легкого человека кислородом [35, 36].

4. Нитрозильные комплексы гемоглобина участвуют в регулировании сосудистого тонуса [33].

5. Противовирусные эффекты SNOs определяются ингибированием вирусных цистеинсодержащих протеаз; установлены антибактериальный и антимикотический эффекты SNOs, но они более сложны [37, 38]. Это подтверждает важную роль SNOs в санации от инфекционных патогенов, способствующих постоянной персистенции

воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей.

6. S-Нитрозилирование опосредует анти- и проапоптотический эффект. Ингибирование апоптоза происходит за счет реакций денитрозилирования/нитрозилирования каспаз. Некоторые каспазы конститутивно нитрозилированы, находясь в неактивном состоянии. Так, денитрозилирование каспазы 3 и каспазы 9 приводит к соединению их с Fas-лигандом и выходу из митохондриального пространства [20]. Кроме того, важный проапоптотический эффект опосредован S-нитрозилированием глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, способствуя ее взаимодействию с E3 лигазы Siah1 и убиквитин-опосредованному распаду (нитрозилирующий стресс) [39]. Другой механизм участия в регуляции апоптоза представлен ингибированием NF-κB [40]. Таким образом, ремоделирование бронхов происходит NO-опосредованными механизмами при нитрозилировании/денитрозилировании белков, определяющих активацию транскрипционных факторов, экспрессию генов, посттрансляционную регуляцию активности провоспалительных медиаторов и переключение на реализацию антиапоптотических эффекторов (рис. 1).

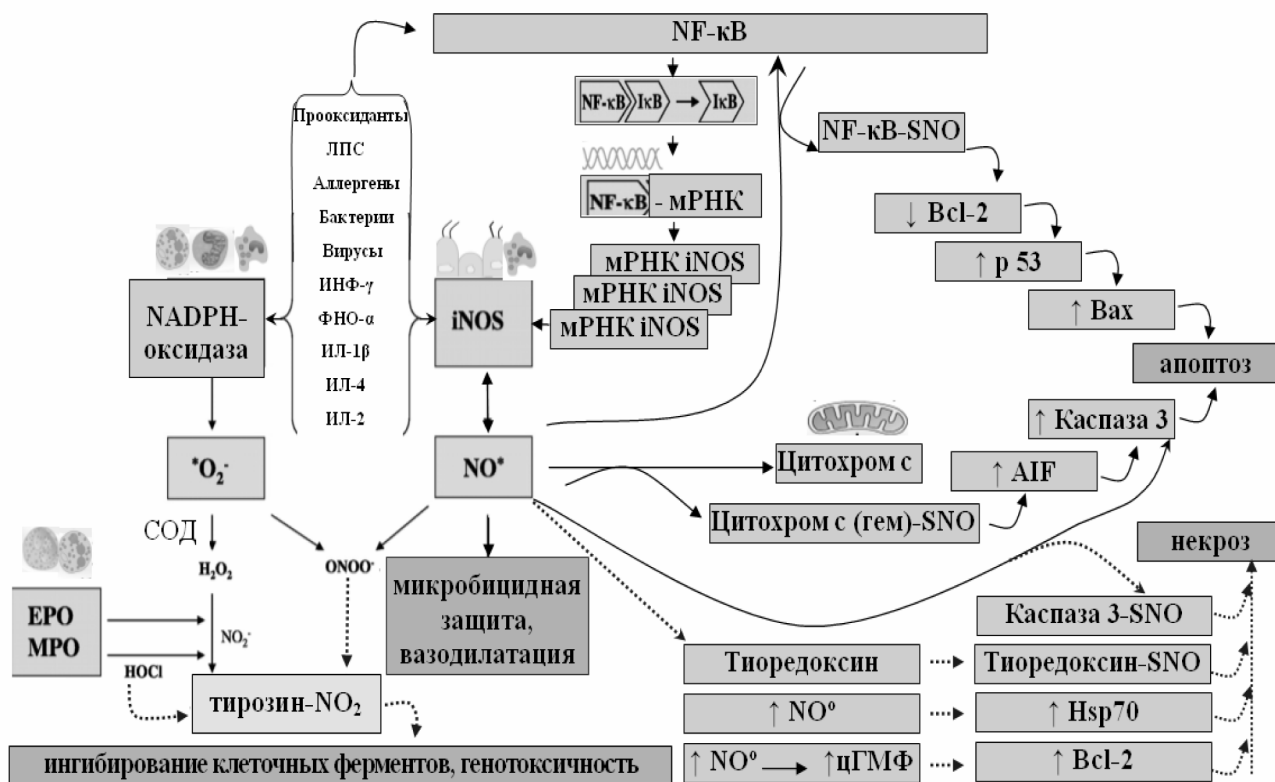


Рис. 1. Гипотетические механизмы формирования патофизиологических и физиологических эффектов NO и его метаболитов.

Обозначения: – нейтрофил, – моноцит, – макрофаг, – эозинофил, – эпителий дыхательных путей, – митохондрия, – ядро, – путь к реализации патофизиологических механизмов, – путь к реализации физиологических механизмов; ФНО-α – фактор некроза опухолей α, ИНФ-γ – интерферон-γ, AIF – фактор, индуцирующий апоптоз, ЕРО – пероксидаза эозинофилов, МРО – миелопероксидаза, iNOS – индуцибельная NO-синтаза.

Итак, нитрозотиолы под действием ряда ферментов способны донировать NO^\bullet и тем самым обеспечивать физиологические эффекты оксида азота на некотором расстоянии от места его синтеза. Однако к настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о дефиците нитрозотиолов в бронхиальном секрете при БА, несмотря на высокий уровень NO^\bullet в выдыхаемом воздухе [5, 17, 41, 42].

Поиск причин нарушения депонирования NO^\bullet нитрозотиолами находится в состоянии накопления данных. Возможно, происходит активный метаболизм нитрозотиолов (с высвобождением NO^\bullet) и тиолов (вследствие окислительного стресса). Необходимо учесть и ферментативное сопровождение в метаболизме GSH и GSNO. Так, известно, что каталитическая активность GST обеспечивает химические взаимодействия между GSH и алкилирующими соединениями [2, 15]. И помимо того, что GSH совместно с GST участвует в реакциях обезвреживания, GST, взаимодействуя с GSH, способствует его ионизации до глутатионового тиолатного иона GS^- , который нуклеофильно атакует электрофильный NO^\bullet с образованием GSNO. Таким образом, полное или частичное снижение активности GST может повлечь за собой уменьшение образования GSNO. В подтверждение наших размышлений многочисленными

исследователями были установлены ассоциации полиморфных вариантов «нулевых» генотипов генов *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* с atopической БА, как в отдельности, так и в комбинации друг с другом [43, 44, 45, 46].

Интенсивное образование NO^\bullet при БА является ключевым событием воспаления при заболеваниях ДП [47]. Однако, к сожалению, NO^\bullet не проявляет свой бронходилатационный эффект. Почему?

Нитрозирующий стресс, формирующийся при бронхолегочной патологии, определяется патофизиологическими уровнями NO^\bullet и RSNO [48]. Однако механизмы участия метаболитов NO^\bullet в его инициации до сих пор не понятны. По мнению Foster и соавт., значимая фракция белков подвергается нитрозированию в отсутствие кислорода и без участия редуктазы GSNO, подтверждая существование различных механизмов нитрозилирования и денитрозилирования. С другой стороны, при повышении концентрации NO^\bullet способность СОД конкурировать с NO^\bullet за $\text{O}_2^{\bullet -}$ резко падает, приводя к реакции между NO^\bullet и $\text{O}_2^{\bullet -}$ с образованием токсичного пероксинитрита (ONOO^-). Кроме того, при интенсификации воспаления активность АОС снижается, тем самым не оставляя шанса для утилизации АФК и АФА. В недавних исследованиях показано, что активация нитрозирующего стресса, а имен-

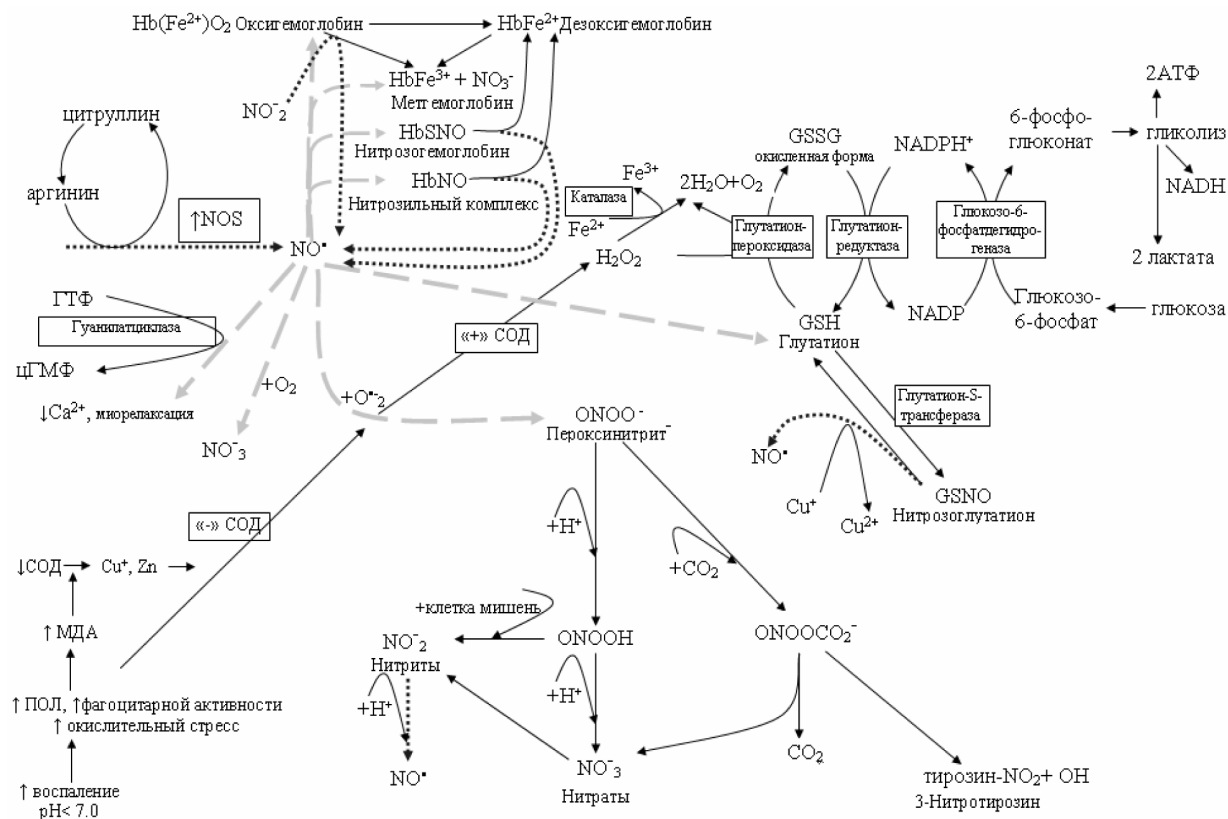


Рис. 2. Модель реакций NO^\bullet при бронхиальной астме. Обозначения: — — — — — реакции, в ходе которых реагирует NO^\bullet ;

..... — реакции, в ходе которых образуется NO^\bullet ; ПОЛ — перекисное окисление липидов, МДА — малоновый диальдегид.

но S-нитрозилирование комплекса I в митохондриях (NADH-убихинон оксидоредуктазы, C-I) в изолированных кардиомиоцитах крыс вызывало последующую продукцию АФК митохондриального происхождения [49]. Все вышесказанное очерчивает образовавшийся патологический круг (петля положительной обратной связи); при недостаточной активности антиоксидантной защиты баланс в системе «прооксиданты – антиоксиданты» смещается в сторону прооксидантов, определяя последующую интенсификацию нитрозирующего стресса, что, в конечном счете, и может предпрестить трансформацию физиологически адаптивных реакций в патологические. Причинно-следственные связи несоответствия пространственно-временного баланса между генерацией и удалением АФА и АФК до конца не выяснены. Триггерами окислительного и нитрозирующего стрессов могут быть разнообразные факторы, от генетических дефектов до чисто стохастических событий (например, степень восстановленности редокс-компонентов в данный момент). Тем не менее, отсутствие защиты от АФА и АФК с одной стороны и необходимость интенсивного образования NO• (с точки зрения организма для бронходилатационного эффекта) приводит в конечном счете к повреждению клеточного окружения за счет образования токсичных метаболитов – ONOO⁻ и 3-нитротирозина, вовлеченных в ремоделирование ткани бронхов при БА.

В подтверждение наших рассуждений Edward M. Henderson and Benjamin Gaston опубликовали выводы касательно недавних клинических доказательств [50]:

- 1) метаболизм S-нитрозотиолов нарушен при БА у человека;
- 2) ингалируемый NO• может быть только биомаркером для метаболизма физиологически высоких уровней оксида азота;
- 3) биохимический ответ на воспаление ДП является центральным в патофизиологии астмы.

В заключение обзора все выше сказанное проиллюстрировано на **рис. 2**, который демонстрирует сложность влияния NO• и его метаболитов на клеточные механизмы воспаления при БА.

Дальнейшее изучение причин нарушения «депонирования NO•» нитрозотиолами у больных БА позволит более точно раскрыть механизмы аллергического воспаления в воздухоносных путях и уточнить патогенетические аспекты атопической бронхиальной астмы.

Литература

1. Global initiative for asthma. 2002 // www.ginasthma.com.
2. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007. 39. (1). 44–84.

3. Folkerts G., Kloek J., Muijsers R.R., Nijkamp F.P. Reactive nitrogen and oxygen species in airway inflammation // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. 429. 251–262.

4. Варшавский Б.Я., Трубников Г.В., Галактионова Л.П. и др. Оксидантно-антиоксидантный статус больных бронхиальной астмой при ингаляционной и системной глюкокортикоидной терапии // *Тер. архив.* 2003. (3). 21–24.

- Varshavskij B.J., Trubnikov G.V., Galaktionova L.P. et al. Oxidant-antioxidant status sick of a bronchial asthma at inhalation and system corticosteroid therapies // *Ter. arkhiv.* 2003. (3). 21–24.

5. Козина О.В., Огородова Л.М., Андрушкевич В.В. и др. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы // *Клин. лаб. диагн.* 2008. (6). 34–37.

- Kozina O.V., Ogorodova L.M., Andrushkevich V.V. et al. Nitric oxide metabolites and their significance in the pathogenesis of bronchial asthma // *Clin. lab. diagn.* 2008. (6). 34–37.

6. Suzy A.A., Comhair M.D., Percy R. et al. Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic response // *Lancet.* 2000. 355. (9204). 624.

7. Masella R., Di Benedetto R., Vari R. et al. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes // *J. Nutr. Biochem.* 2005. 16. 577–586.

8. Shen D., Dalton T.P., Nebert D.W., Shertzer H.G. Glutathione redox state regulates mitochondrial reactive oxygen production // *J. Biol. Chem.* 2005. 280. 25305–25312.

9. Jones D.P., Carlson J.L., Mody V.C. et al. Redox state of glutathione in human plasma // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. 28. 625–635.

10. Chu F., Ward N.E., O'Brian C.A. PKC isozyme S-cysteinylation by cystine stimulates the pro-apoptotic isozyme RKCα and inactivates the oncogenic isozyme PKCα // *Carcinogenesis.* 2003. 24. 317–325.

11. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M.R. Glutathione disulfide induces apoptosis in U937 cells by a redox-mediated p38 MAP kinase pathway // *FASEB J.* 2003. 17. 64–66.

12. Василенко К.П., Бурова Е.Б., Антонов В.Г., Никольский Н.Н. Окисленный глутатион вызывает активацию рецептора эпидермального фактора роста и MAP-киназ ERK1,2 // *Цитология.* 2006. 48. (6). 500–507.

- Vasilenko K.P., Burova E.B., Antonov V.G., Nikolsky N.N. Oxidized glutathione causes activation of a receptor epidermal the factor of growth and MAP-kinase ERK1,2 // *Tsitologiya.* 2006. 48. (6). 500–507.

13. Pastore A., Federici G., Bertini E., Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification // *Clin. Chim. Acta.* 2003. 333. 19–39.

14. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* 2002. 82. 47–95.
15. Ballatori N., Krance S.M., Notenboom S. et al. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases // *Biol. Chem.* 2009. 390. (3). 191–214.
16. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях // *Биохимия.* 2005. 70. (2). 246–264.
- Andreev A.J., Kushnareva J.E., Starkov A.A. Metabolism of active forms of oxygen in mitochondrias // *Biochemistry.* 2005. 70. (2). 246–264.
17. Gaston B., Reilly J., Drazen J.M. et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1993. 90. 10957–10961.
18. Gow A.J., Chen Q., Hess D.T. et al. Basal and stimulated protein S-nitrosylation in multiple cell types and tissues // *J. Biol. Chem.* 2002. 277. 9637–9640.
19. Hess D.T., Matsumoto A., Kim S.O. et al. Protein S-nitrosylation: purview and parameters // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005. 6. 150–166.
20. Mannick J., Schonhoff C., Papeta N. et al. S-nitrosylation of mitochondrial caspases // *J. Cell. Biol.* 2001. 154. 1111–1116.
21. Gaston B., Singel D., Doctor A., Stamler J.S. S-Nitrosothiol signaling in respiratory biology // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. 173. 1186–1193.
22. Zhang H., Xu Y., Joseph J., Kalyanaraman B. Intramolecular electron transfer between tyrosyl radical and cysteine residue inhibits tyrosine nitration and induces thiyl radical formation in model peptides treated with myeloperoxidase, H_2O_2 , and NO_2^- // *J. Biol. Chem.* 2005. 280. 40684–40698.
23. Zhao Y.L., Bartberger M.D., Goto K. et al. Theoretical evidence for enhanced NO dimerization in aromatic hosts: implications for the role of the electrophile (NO) (2) in nitric oxide chemistry // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. 127. 7964–7965.
24. Que L.G., Liu L., Yan Y. et al. Protection from experimental asthma by an endogenous bronchodilator // *Science.* 2005. 308. 1618–1621.
25. Lipton A., Johnson M., Macdonald T. et al. S-nitrosothiols signal the ventilatory response to hypoxia // *Nature.* 2001. 413. 171–174.
26. Hogg N., Singh R., Konorev E. et al. S-nitrosoglutathione as a substrate for γ -glutamyl transpeptidase // *Biochem. J.* 1997. 323. 477–481.
27. Ramachandran N., Root P., Jiang X.M. et al. Mechanism of transfer of NO from extracellular nitrosothiols into the cytosol by cell-surface protein disulfide isomerase // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. 98. 9539–9544.
28. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J., Stamler J.S. S-nitrosohemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control // *Nature.* 1996. 380. 221–226.
29. Singel D.J., Stamler J.S. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin // *Annu. Rev. Physiol.* 2005. 67. 99–145.
30. McMahon T.J., Moon R.E., Luschinger B.P. et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle // *Nat. Med.* 2002. 8. 711–717.
31. Gladwin M.T., Shelhamer J.H., Schechter A.N. et al. Role of circulating nitrite and S-nitrosohemoglobin in the regulation of regional blood flow in humans // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2000. 97. 11482–11487.
32. Li D., Shirakami G., Zhan X., Johns R. Regulation of ciliary beat frequency by the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in rat airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000. 23. 175–181.
33. Janssen L.J., Premji M., Hwa L. et al. NO+ but not NO radical relaxes airway smooth muscle via cGMP-independent release of internal Ca^{2+} // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000. 278. 899–905.
34. Matalon S., Hardiman K.M., Jain L. et al. Regulation of ion channel structure and function by reactive oxygen-nitrogen species // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003. 285. 1184–1189.
35. Moya M.P., Gow A.J., Califf R.M. et al. Inhaled ethyl nitrite gas for persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Lancet.* 2002. 360. 141–143.
36. Nozik-Grayck E., Whalen E., Stamler J.S. et al. S-nitrosoglutathione inhibits α_1 -adrenergic receptor-mediated vasoconstriction and ligand binding in pulmonary artery // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006. 290. 136–143.
37. Cao W., Baniecki M.L., McGrath W.J. et al. Nitric oxide inhibits the adenovirus proteinase in vitro and viral infectivity in vivo // *FASEB J.* 2003. 17. 2345–2346.
38. Venketaraman V., Dayaram Y.K., Talaue M.T., Connell N.D. Glutathione and nitrosoglutathione in macrophage defense against *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Immun.* 2005. 73. 1886–1889.
39. Hara M.R., Agrawal N., Kim S.F. et al. S-nitrosylated GAPDH initiates apoptotic cell death by nuclear translocation following Siah1 binding // *Nat. Cell Biol.* 2005. 7. 665–674.
40. Reynaert N.L., Ckless K., Korn S.H. et al. Nitric oxide represses inhibitory kappa B kinase through S-nitrosylation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2004. 101. 8945–8950.
41. Dweik R.A., Comhair S.A., Gaston B. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. 98. 2622–2627.
42. Огородова Л.М., Козина О.В., Геренг Е.А. Участие метаболитов NO в регуляции аллергического воспаления и их вклад в ремоделирование слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой // *Рос. аллерг. журн.* 2009. (5). 11–17.
- Ogorodova L.M., Kozina O.V., Gereng E.A. Participation metabolites NO in regulation of the allergic inflammation and their contribution to remodelling mucous shell bronchi beside sick bronchial asthma // *Ros. allerg. zhurn.* 2009. (5). 11–17.

43. Tamer L., Calikoglu M., Ates N.A. et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma // *Respirology*. 2004. 9. (4). 493–498.

44. Макарова С.И., Сафронова О.Г., Вавилин В.А. и др. Параметры атопии у детей с астмой усиливаются с накоплением нулевых аллелей глутатион-S-трансферазы M1 // *Бюл. эксп. биол. мед.* 2004. 138. (5). 460–462.

Makarova S.I., Safronova O.G., Vavilin V.A. et al. Atopy parameters in asthmatic children increase with accumulation of null-alleles of glutathione-S-transferase M1 // *Bull. eksp. biol. med.* 2004. 138. (5). 460–462.

45. Imboden M., Rochat T., Brutsche M. et al. Glutathione S-transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyperresponsiveness to asthma in adults // *Thorax*. 2008. 63. (4). 322–328.

46. Sampsonas F., Archontidou M.A., Salla E. et al. Genetic alterations of glutathione S-transferases in

asthma: do they modulate lung growth and response to environmental stimuli? // *Allergy. Asthma. Proc.* 2007. 28. (3). 282–286.

47. Козина О.В., Огородова Л.М. Образование и биологическая роль NO при аллергическом воспалении // *Бюл. сиб. мед.* 2009. 3. (8). 95–104.

Kozina O.V., Ogorodova L.M. Formation and biological role NO at an allergic inflammation // *Bull. sib. med.* 2009. 3. (8). 95–104.

48. Foster M.W., Liu L., Zeng M. et al. A genetic analysis of nitrosative stress // *Biochemistry*. 2009. 48. (4). 792–799.

49. Borutaite V., Brown G.C. S-nitrosothiol inhibition of mitochondrial complex I causes a reversible increase in mitochondrial hydrogen peroxide production // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. 1757. (5–6). 562–566.

50. Henderson E.M., Gaston B. SNOR and wheeze: the asthma enzyme? // *Trends Mol. Med.* 2005. 11. (11). 481–484.

METABOLISM OF NITROSOTHIOLS AT AN ALLERGIC INFLAMMATION

Olga Vladimirovna KOZINA

Siberian State Medical University
634050, Tomsk, the Moskovsky tract, 2

In the review ways and mechanisms of formation nitrosothiols are considered. Participation of data metabolites nitric oxide in regulation of an allergic inflammation and formation oxidative and nitrosative stresses is analysed at a bronchial asthma.

Key words: metabolism, nitric oxide, nitrosothiols, allergic inflammation.

Kozina O.V. — candidate of medicine, assistant professor of immunology, e-mail: ovkozina2006@rambler.ru