

ОБЗОР

©Коллектив авторов

АТМОСФЕРНЫЕ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЫ РЕСПИРАТОРНОГО ЭПИТЕЛИЯ

В.В. Салмин^{1*}, А.В. Морзун¹, Р.Я. Оловяникова¹,
В.А. Кутяков¹, Е.В. Лычковская¹, Е.Б. Брусина², А.Б. Салмина^{1,3}

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; *эл. почта: vsalmin@gmail.com

²Кемеровский государственный медицинский университет, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А

³Научный центр неврологии, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Обобщены данные литературы по молекулярным и биохимическим механизмам неспецифической защиты респираторного эпителия. Особое внимание уделено анализу современных представлений о работе лактопероксидазной системы на поверхности эпителия респираторного тракта, обеспечивающей генерацию гипотиоцианата и гипоиодита в присутствии локально продуцируемым либо поступающим с вдыхаемым воздухом пероксидом водорода. Обсуждаются молекулярные механизмы генерации активных соединений с противовирусным и антибактериальным эффектами, особенности экспрессии ферментов, транспортеров и ионных каналов, участвующих в образовании этих соединений в слизистой дыхательной системы в норме и при патологии (воспаление). Представлена гипотеза о влиянии состава атмосферного воздуха на эффективность генерации гипотиоцианата и гипоиодита в респираторном эпителии в контексте реализации его антибактериальной и противовирусной защиты. Обсуждаются причины и последствия недостаточности лактопероксидазной системы, вызванной действием атмосферных факторов, в контексте контроля чувствительности эпителия к действию бактериальных агентов и вирусов. Представлены доказательства того, что восстановление активности лактопероксидазной системы может достигаться применением фармакологических препаратов, компенсирующих недостаток галогенидов в тканях, и контролем химического состава вдыхаемого воздуха.

Ключевые слова: лактопероксидаза; гипотиоцианат; гипоиодит; активные формы кислорода; активные формы азота; респираторный эпителий

DOI: 10.18097/PBMC20216705383

ВВЕДЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОДУКЦИИ ГИПОТИОЦИАНАТА И ГИПОИДИТА КЛЕТКАМИ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТЫХ

Локальная продукция активных форм кислорода (АФК) обеспечивает защиту слизистой респираторной системы от патогенных агентов, в том числе бактерий и вирусов [1]. Несмотря на то, что генерация АФК чаще ассоциируется с механизмами повреждения клеток слизистой вследствие развития окислительного стресса и сопутствующего воспаления [2], накапливаются экспериментальные и клинические данные о том, что она актуальна с точки зрения реализации защитных механизмов, и это не связано напрямую с образованием АФК активированными фагоцитами. В частности, было показано, что подавление продукции АФК клетками эпителия лёгких приводит к потере

антибактериальной защиты на поверхности слизистой у экспериментальных животных *in vivo* [1], в эпителиальных клетках животных и человека *in vitro* антивирусная активность и выживаемость этих клеток соответствуют интенсивности продукции в них АФК [3]. Действие бактериальных и вирусных агентов на клетки эпителия (напрямую или опосредованно — за счёт эффектов цитокинов, секретируемых активированными иммунокомпетентными клетками) приводит к активации внутриклеточной сигнальной трансдукции, имеющей своим результатом Nrf2-зависимое изменение экспрессии генов и метаболизма, гиперпродукцию АФК, индукцию антиоксидантных систем и стресс-ответа клетки [4, 5] (рис. 1).

Известно, что внутриклеточные АФК синтезируются благодаря активности ряда ферментов, в частности, белков I и III комплексов дыхательной цепи митохондрий, цитоплазматической

Принятые сокращения: АФА — активные формы азота; АФК — активные формы кислорода; ИЛ — интерлейкин; T₄ — тетраиодтиронин; Aно1 — аноктамин 1 (transmembrane member 16A — TMEM16A); AQP8 — аквапорин 8; CFTR — хлорный канал (cystic fibrosis transmembrane conductor regulator); COVID-19 — коронавирусная инфекция (coronavirus disease 2019); DUOX — изоформа NADPH-оксидазы (dual oxidase); EPO — эозинофильная пероксидаза; LPO — лактопероксидаза; MPO — миелопероксидаза; NF-κB — транскрипционный фактор (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); NIS — натрий-йодидный симпортер; NOX — NADPH-оксидаза; Nrf2 — транскрипционный фактор (NF-E2-related factor 2); RSV — респираторный синцитиальный вирус; SARS-Cov-2 — коронавирус (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2); SLC26A4 — электронейтральный ионный обменник хлора и йодида (solute carrier family 26, member 4); SMVT(SLC5A6) — натрий-зависимый мультивитаминный транспортер; VDAC — потенциал-зависимый анионный канал.

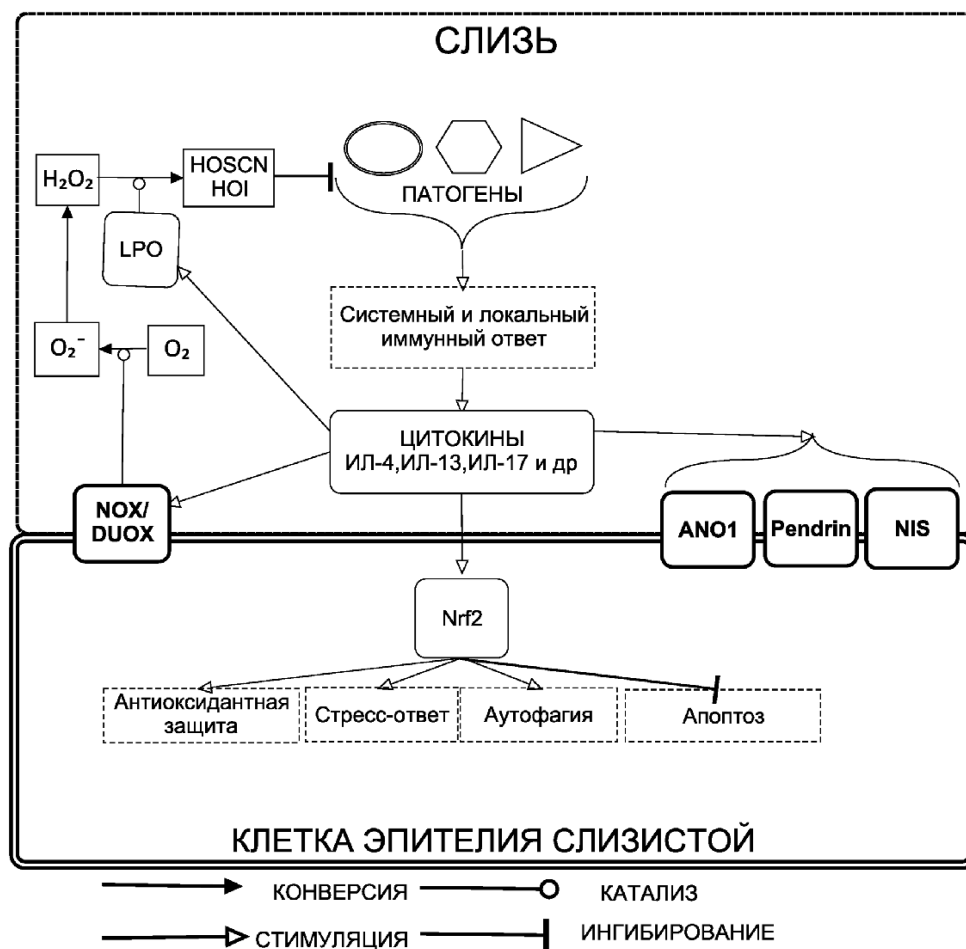


Рисунок 1. Ключевые механизмы активации клеток эпителия слизистой респираторного тракта при бактериальной и вирусной инфекции, сопряженные с цитокин-опосредованной индукцией активности NADPH-оксидаз (NOX/DUOX), лактопероксидазы (LPO) и транспортеров субстратов катализируемых ими реакций (аноктамин 1 Ano1, натрий-йодидный симпортер NIS, пендрин), продукцией супероксидного анион-радикала O_2^- , пероксида водорода и его производных (гипотиоцианат HOSCN, гипоиодит HOI).

NADPH-оксидазы (NOX/DUOX), ксантиноксидазы, цитохрома P450, полиамин- и аминоксидаз, кроме того, многие клетки обладают способностью продуцировать активные формы азота (АФА), например, пероксинитрит, благодаря активности NO-синтазы [5-7]. В отличие от АФК, пероксид водорода, а также пероксинитрит, гипохлорит, синглетный кислород не содержат неспаренные электроны и имеют вследствие этого меньшую реакционную способность. H_2O_2 является продуктом каталитической конверсии супероксидного анион-радикала (O_2^-) супероксиддисмутазой, причём генераторами супероксидного анион-радикала для этой реакции выступают либо митохондриальные ферменты (далее из митохондрий O_2^- транспортируется в цитозоль потенциал-управляемыми анионными каналами VDAC в составе мегаканалов в участках контакта внутренней и наружной митохондриальной мембран), либо локализованные в цитоплазматической мембране клеток NADPH-оксидазы (генерируемый O_2^- может конвертироваться при этом в H_2O_2 во внеклеточном пространстве либо транспортироваться снова в цитозоль за счёт активности хлорных каналов) [8]. Примечательно, что некоторые

клетки обладают способностью захватывать H_2O_2 из внеклеточного пространства благодаря активности аквапоринов (называемых в этом контексте пероксипоринами), в частности, AQP8 [8, 9] (рис. 2).

Клетки эпителия бронхов экипированы ферментами и ионными каналами/транспортерами, ответственными за локальную продукцию и реализацию эффектов АФК, АФА, пероксида водорода и пероксинитрита. Так, продукция H_2O_2 клетками эпителия характерна и для физиологических условий, и для хронического воспаления в слизистой бронхиального дерева, что подразумевает присутствие механизмов, позволяющих эффективно элиминировать пероксид водорода [10]. В эпителии бронхиального дерева продукция пероксида водорода реализуется NADPH-оксидазой (изоформа DUOX — dual oxidase), экспрессия которой увеличивается по мере дифференцировки клеток эпителия и находится под контролем Th_2 -цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13) [11] (рис. 1). Этот фермент представляет собой кальций-зависимый флавопротеин, катализирующий образование супероксидного анион радикала и его конверсию в пероксид водорода на поверхности слизистой. Разные изоформы DUOX присутствуют

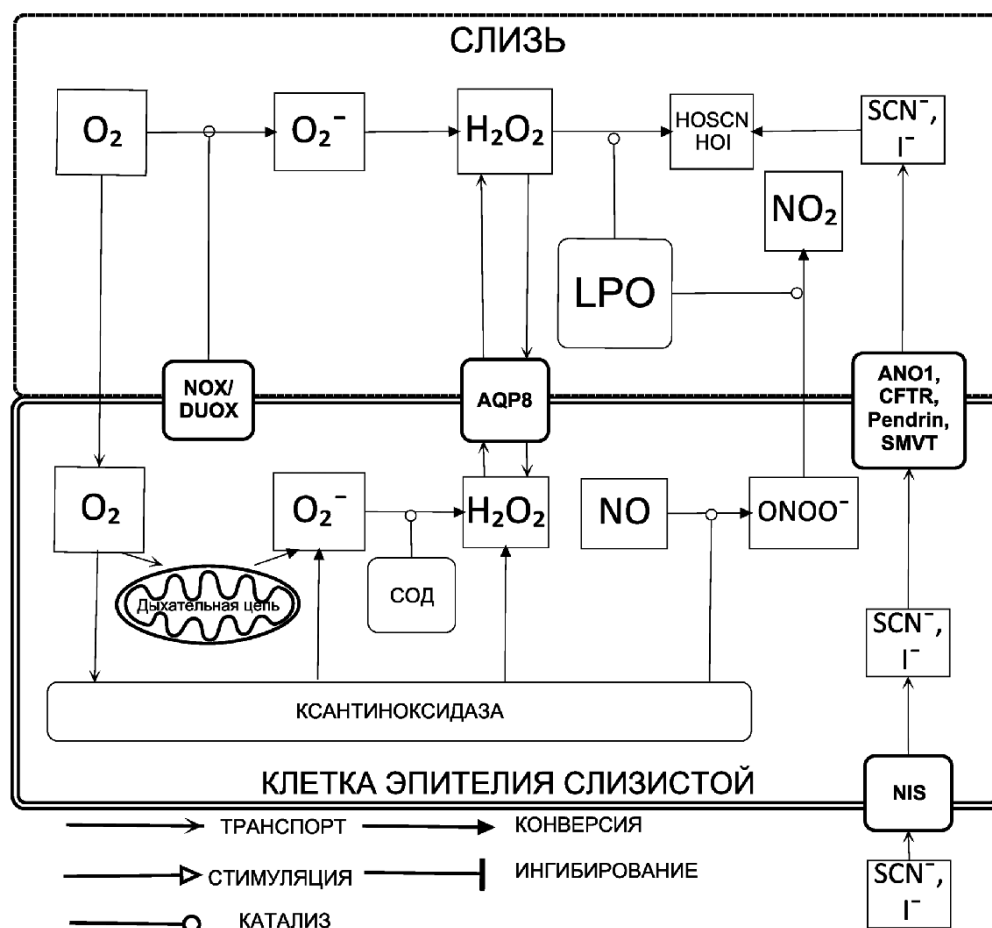


Рисунок 2. Формирование и конверсия внутриклеточного и внеклеточного пулов пероксида водорода, обеспечивающие продукцию гипотиоцианата и гипоиодита на поверхности клеток эпителия слизистой респираторного тракта. СОД — супероксиддисмутаза, LPO — лактопероксидаза, NIS — натрий-йодидный симпортер.

не только в клетках эпителия бронхиального дерева, но и в эпителии других органов, например, в уротелии, а также в клетках эндотелия сосудов, в клетках фолликулов щитовидной железы [12, 13].

Примечательно, что экспрессия DUOX меняется в динамике созревания клеток эпителия респираторного тракта, в частности, в клетках лёгочного эпителия плода человека процессы созревания сопровождаются увеличением экспрессии изоформы DUOX1 и, соответственно, продукции пероксида водорода и внутриклеточной концентрации H^+ *in vitro* и *in vivo*, достигая в последнем случае максимума к моменту рождения, что может отражать активность механизмов, подготавливающих респираторный эпителий к встрече с патогенами в раннем постнатальном периоде [14]. Вместе с тем, такие закономерности экспрессии могут иметь видоспецифичный характер, коль скоро у ягнят экспрессия DUOX1 и лактопероксидазы (LPO) существенно ниже в пренатальном периоде развития и к моменту рождения, однако существенно увеличивается по мере взросления организма [15].

Дальнейший механизм утилизации пероксида водорода обеспечивается активностью LPO, которая экспрессируется клетками эпителия, причём в большей степени в бронхах, чем в трахее [10]. Известно, что в эпителии бронхиального дерева

присутствуют три основных типа клеток: 1) реснитчатые клетки; 2) клетки-продуценты слизи; 3) базальные клетки, выполняющие функцию прогениторных клеток эпителия. Считается, что только реснитчатые клетки экспрессируют DUOX, и при состояниях, ассоциированных с потерей этих клеток (например, при бронхиальной астме и хроническом бронхите), снижается эффективность продукции H_2O_2 , тогда как LPO экспрессируют преимущественно клетки-продуценты слизи [10].

Гипотиоцианат ($OSCN^-$) — соединение, которое образуется эндогенно за счёт активности LPO, утилизирующей тиоцианат (SCN^-) и H_2O_2 (рис. 1). SCN^- обнаруживается во многих биологических тканях и жидкостях, в частности, в крови, слюне, молоке, бронхоальвеолярном и назальном секретах, слезах, желудочном соке, в концентрациях от 0,01 mM до 3 mM [16]. Суммарная концентрация SCN^- в секрете на поверхности клеток эпителия дыхательного дерева достигает 460 мкМ (в выдыхаемом воздухе — 27 нМ), пероксида водорода — 5 mM (в выдыхаемом воздухе — 0,7 нМ) [17, 18].

Помимо тиоцианата, субстратом для LPO, миелопероксидазы (MPO) и эозинофильной пероксидазы может являться йодид (I^-), конвертируемый в присутствии пероксида водорода

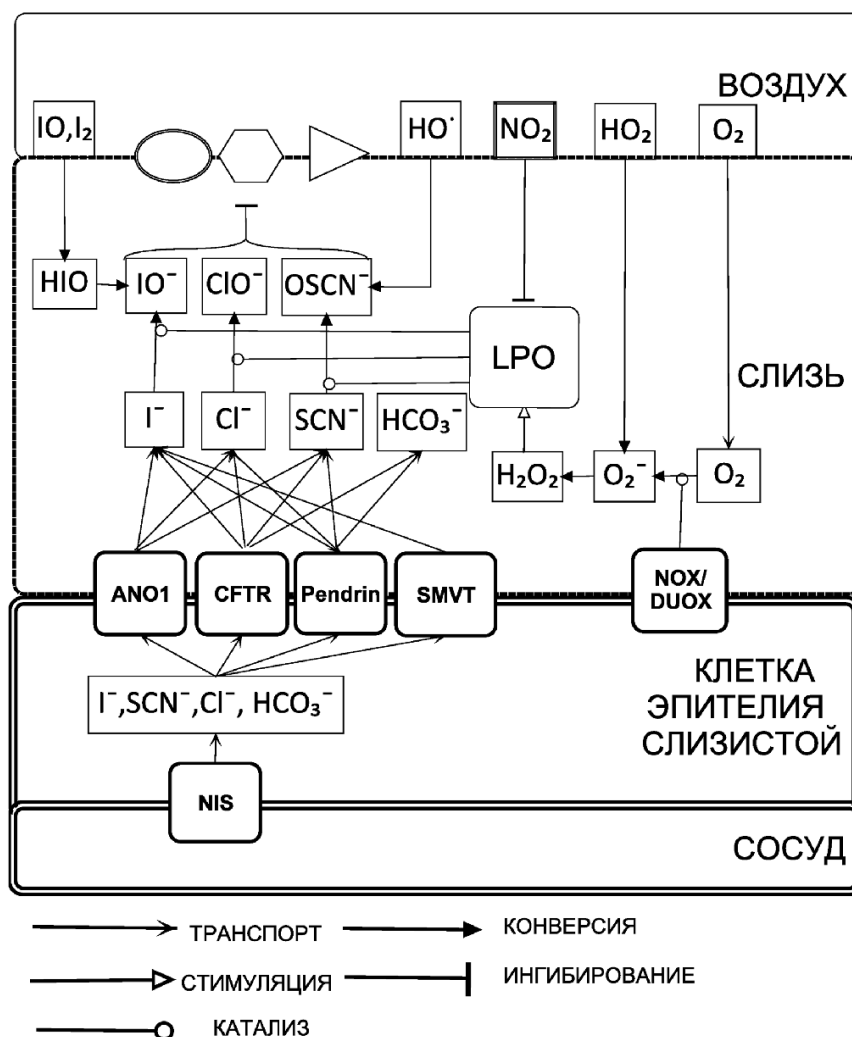


Рисунок 3. Транспортные и ферментативные системы клеток эпителия бронхального дерева, формирующие лактопероксидаза-зависимые механизмы неспецифической защиты.

в гипоиодит (OI^-) через промежуточный продукт — I_2 . OI^- и I_2 имеют практически те же мишени действия, что гипотиоцианат — сульфгидрильные группы белков, NAD(P)H. Он так же проявляет ингибирующие свойства в отношении ферментов гликолиза, пентозофосфатного пути, механизмов транспорта глюкозы в клетки. В целом, в организме йодид (I^-), благодаря своим восстанавливающим свойствам, является захватчиком свободных радикалов, а также легко окисляется пероксидазами, превращаясь в гипоиодит (OI^-), йодноватистую кислоту (HIO). В экспериментальных исследованиях было доказано, что гипоиодит обладает выраженным антибактериальным эффектом, в том числе в отношении различных видов микроорганизмов в составе биоплёнок [19]. Источником йодида для продукции гипоиодита в клетках эпителия может быть доставляемый сюда гормон щитовидной железы тетрайодтиронин (T_4), который подвергается реакции деиодирования в периферических тканях с участием селен-зависимых деиодиназ. В частности, D2 деиодиназа экспрессируется в клетках эпителия бронхального дерева [20] и может участвовать в высвобождении йодида для последующего

его превращения в гипоиодит (рис. 2). Известно, что в клетках эпителия щитовидной железы, молочных и слюнных желез транспорт йодида через мембрану обеспечивает натрий-йодидный симпортер (NIS), и его экспрессия была зарегистрирована в респираторном эпителии [21].

Интересно, что в клетках бронхального эпителия транспорт SCN^- через мембрану зависит от присутствия иона натрия и конкурирует с йодидом, что подразумевает возможную вовлечённость натрий-йодидного симпортера (NIS) в транспорт тиоцианата [22]. Иными словами, совместное присутствие тиоцианата и йодида затрудняет транспорт SCN^- через мембрану клеток. Кроме того, транспорт йодида через мембрану клетки могут осуществлять другие молекулы, в частности, CFTR (хлорный канал, известный как cystic fibrosis transmembrane conductor regulator — регулятор трансмембранной проницаемости, aberrантно экспрессируемый при муковисцидозе), кальций-зависимый транспортер аноктамин 1 (Ano1 — Transmembrane member 16A — TMEM16A), электронейтральный ионный обменник хлора и йодида пендрин (Solute carrier family 26, member 4 — SLC26A4) [23, 24] (рис. 3).

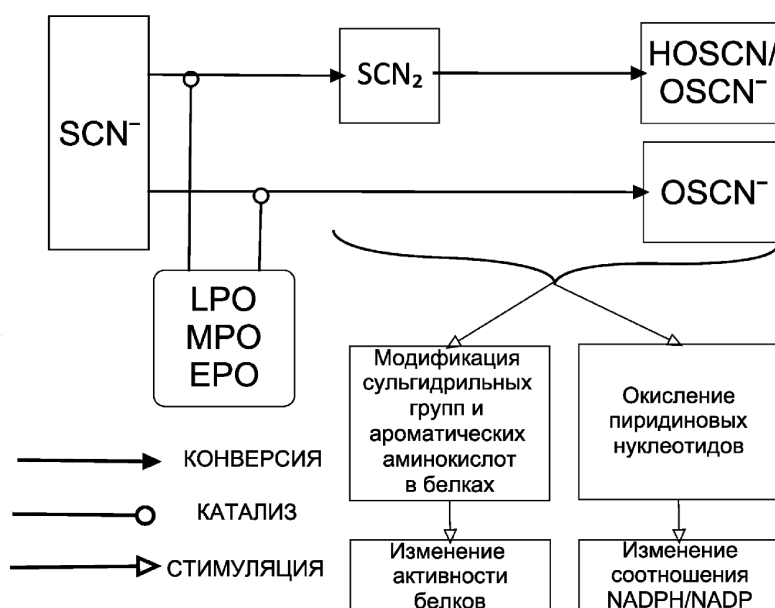


Рисунок 4. Продукция производных тиоцианата пероксидазами (LPO — лактопероксидаза, MPO — миелопероксидаза, EPO — эозинофильная пероксидаза), обуславливающая модификацию клеточных белков и изменение соотношения восстановленных и окисленных пиридиновых нуклеотидов.

Как мы упоминали выше, помимо LPO, конверсию тиоцианата в гипотиоцианат могут осуществлять MPO и эозинофильная пероксидаза, активация которых сопровождается процессами воспаления [25-27], поэтому очевидно, что их активность существенным образом будет возрастать в слизистой респираторного тракта при воспалении, сопровождающемся миграцией клеток лейкоцитарной природы. Во всех случаях механизм реализуется двумя путями: 1) окисление SCN⁻ с образованием тиоцианогена SCN₂, который быстро гидролизует в водной фазе до гипотиоциановой кислоты HOSCN, присутствующей в равновесии в растворе с OSCN⁻; 2) продукция OSCN⁻ напрямую из SCN⁻. Все образующиеся продукты — OSCN⁻, HOSCN, SCN₂ — далее взаимодействуют с сульфгидрильными группами белков с образованием сульфенилтиоцианатных производных (R-S-SCN), кроме того, они могут модифицировать ароматические аминокислоты в составе белков (тирозин, триптофан), аминокислоты, а также NADP и NADPH (превращая последние в окисленные формы пиридиновых нуклеотидов — NADPH и NADP соответственно) [28] (рис. 4).

Необходимо отметить, что при гиперпродукции пероксида водорода происходит инактивация LPO, но в присутствии флавоноидов происходит эффективное восстановление активности этого фермента [29]. Примечательно, что LPO функционирует в тесном взаимодействии с CFTR хлорным каналом (в данном контексте он выступает как транспортер тиоцианата и йодида) и DUOX (NADPH-оксидаза, генерирующая пероксид водорода, об активности которой можно судить по количеству H₂O₂ в выдыхаемом воздухе) в клетках эпителия [30-32]. Активность LPO возрастает по мере снижения pH, по меньшей мере, до 5,7-6,8 [33], а также зависит от биодоступности SCN⁻.

Интересно, что ещё одним важным аспектом реализации биологических эффектов на поверхности эпителия может являться активность LPO в отношении АФА: коль скоро LPO способна конвертировать NO₃ в NO₂, будучи функционально сопряжённой с ксантиноксидазой, генерирующей O₂⁻ и пероксид водорода [34], можно предположить, что помимо DUOX, роль поставщика H₂O₂ для LPO может играть ксантиноксидаза, однако насколько такой механизм (в том числе в контексте образования пероксинитрита и последующей генерации нитрозотиолов) представлен в эпителии респираторного тракта, остаётся не выясненным (рис. 2). Примечательно, что NO₃⁻ выступает в качестве одного из анионов, транспортируемых NIS-симпортером [21], что ставит новые вопросы о характере взаимодействия оксида азота с гипотиоцианат- и гипоиодит-генерирующей системой клеток.

Таким образом, увеличение продукции АФК, в частности супероксид анион-радикала, в клетках эпителия бронхов и последующая конверсия O₂⁻ в пероксид водорода приводят к LPO-зависимой генерации гипотиоцианата и гипоиодита, обладающих разнообразными биологическими эффектами.

1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ (ГИПО)ТИОЦИАНАТА И (ГИПО)ИОДИТА НА ПОВЕРХНОСТИ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТЫХ

Установлено, что тиоцианат, продуцируемый клетками эпителия, выступает в качестве перехватчика свободных радикалов, причём концентрация тиоцианата в биологических жидкостях увеличивается при действии некоторых факторов внешней среды, в частности, при курении и при нахождении на вегетарианской диете (например, капустоцветные



Рисунок 5. Вероятный механизм противовоспалительного действия гипотиоцианата OSCN^- , связанный с подавлением активности ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути (ГАФД — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, ГК — гексокиназа, Г6ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, альдолаза) и M1-поляризации макрофагов в ткани.

являются значимым источником тиоцианата для организма млекопитающих) [18]. Кроме того, тиоцианат обладает протонофорной активностью в митохондриях клеток, и это приводит к набуханию митохондрий и разобщению окисления и фосфорилирования [35]. Вероятно, именно поэтому тиоцианат выступает и в качестве цитопротективного антиоксиданта, и в качестве цитотоксического агента [16, 36]. Интересно, что описаны результаты попыток применения тиоцианата для достижения терапевтического эффекта при артериальной гипертензии и муковисцидозе [16].

Образующийся в тканях из тиоцианата гипотиоцианат проявляет способность окислять белки, действуя на SH-группы с образованием дисульфидных связей, редуцировать внутриклеточный уровень восстановленного глутатиона, но при этом может достаточно быстро разрушаться *in vivo* [16]. В частности, мишенями для действия гипотиоцианата являются SH-группы цистеина в составе белков-ферментов гликолиза (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФД), гексокиназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ), альдолаза), что, как предполагают, является важным компонентом бактерицидного эффекта OSCN^- [36]. Вполне вероятно, что подавление активности ключевых ферментов гликолиза может выступать и в качестве механизма обратной связи для подавления избыточной активации тканевых макрофагов, чья поляризация в сторону цитотоксического и провоспалительного фенотипа требует активизации гликолиза [37] (рис. 5). Описан и достаточно хорошо изучен противовирусный эффект гипотиоцианата, например, в отношении вируса гриппа [38] и совсем недавно аналогичный подход был предложен в отношении SARS-CoV-2 при тестировании активности комбинации OSCN^- с лактоферином, либо аэрозоля, содержащего OSCN^- [39]. Не менее интересны данные о подавлении под действием $\text{HOSCN}/\text{OSCN}^-$ слюны жизнеспособности RSV (респираторный синцитиальный вирус) *in vitro* при pH 6,0 и IC_{50} 8,0 мкМ [40]. RSV, а также аденовирус, являются и мишенями действия для NOI в диапазоне pH от 7,0 до 8,0: катализируемое LPO окисление йодида полностью блокировало размножение вирусов *in vitro*, что позволило авторам исследования предположить позитивный эффект применения препаратов йода для профилактики вирусных инфекций слизистых верхних дыхательных путей [41]. Позднее это предположение получило

свое подтверждение в работе [15], где было показано, что интрагастральное введение йодида калия новорожденным ягнятам приводило к десятикратному увеличению локальной концентрации йодида в слизистой респираторной тракта, а последующее интратрахеальное введение RSV вызывало воспаление, не достигавшее такой степени выраженности, которая регистрировалась у животных контрольной группы, причём такой защитный эффект йодида калия нивелировался подавлением активности LPO дапсоном. Таким образом, несмотря на то, что OSCN^- не был эффективен в отношении аденовируса или RSV, применение альтернативного субстрата (йодида) вызывало активацию DUOX/LPO в контексте генерации соединения (НОI) с выраженными вирулицидным эффектом в отношении инкапсулированных и оболочечных респираторных вирусов [41].

Доказано, что окисляющая способность гипотиоцианата лежит в основе его антибактериального и противовирусного эффектов, тогда как пероксид водорода обладает низкой антибактериальной активностью [11, 42]. Так, была показана высокая противовирусная активность гипотиоцианата, производимого LPO из тиоцианата, в отношении ряда вирусов гриппа в бесклеточных условиях [31], достаточно полно имитирующих процессы, происходящие в слизистом слое лёгочного эпителия [43]. Установлено, что в клетках эпителия бронхиального дерева образующийся гипотиоцианат (но не H_2O_2) стимулирует димеризацию протеинкиназы A (PKA), что повышает активность транскрипционного фактора NF- κB , обеспечивающего экспрессию генов, кодирующих пептиды с провоспалительной активностью, в том числе интерлейкины; однако гипотиоцианат, действуя в высоких концентрациях, вызывает развитие некроза [44]. Такой механизм может быть актуален в контексте патогенеза бронхиальной астмы, что позволило исследователям предложить использовать ингибиторы гем-пероксидазы (которые применяются в терапии гиперфункции щитовидной железы) в качестве нового терапевтического агента при астме [45].

Присутствие SCN^- в концентрации 400 мкМ в среде инкубации клеток бронхиального эпителия с активно работающей LPO демонстрирует выраженный бактерицидный эффект *in vitro* [21]. Присутствие йодида в концентрации всего 5 мкМ в аналогичных условиях имеет результатом вирулицидный эффект *in vitro* [21, 41]. Необходимо

учитывать, что, вероятнее всего, гипотиоцианат и гипоиодит конкурируют за общие транспортные и ферментные системы, и это влияет на интерпретацию данных об их биологической активности.

Интересно, что при муковисцидозе из-за аберрантной активности CFTR транспорт SCN^- на поверхность слизистой редуцирован, что затрудняет генерацию гипотиоцианата [22, 33], а увеличение уровня тиоцианата у этих больных ассоциировано с улучшением лёгочной функции [18]. Вероятно, такой механизм может лежать в основе сниженной резистентности слизистой дыхательных путей к возбудителям бактериальных и вирусных респираторных инфекций при этом заболевании.

Однако следует помнить о том, что помимо CFTR, в транспорте SCN^- через клеточную мембрану могут быть задействованы цитокин-регулируемые транспортеры, например, пендрин SLC26A4, чья экспрессия в ткани лёгких усиливается при действии ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-17 [46], и кальций-зависимые хлорные каналы, например, аноктамин-1 (TMEM16A), экспрессия которого находится под стимулирующим контролем со стороны ИЛ-4 и ИЛ-13 [16, 47-49]. Таким образом, логично предположить, что динамично меняющееся в процессе воспаления соотношение цитокинов с провоспалительным (ИЛ-13, ИЛ-17) и противовоспалительным (ИЛ-4) действием может в значительной степени изменять активность гипотиоцианат- и гипоиодит-генерирующих ферментных систем на поверхности респираторного эпителия (рис. 1).

Важно отметить, что локализация транспортеров йодида, тиоцианата, хлоридов в эпителиальных клетках различна: в частности, NIS экспрессируется в базальной мембране, обеспечивая транспорт тиоцианата и йодида из крови в клетку, а пендрин, CFTR, Ano1 — в апикальной мембране, транспортируя тиоцианат и йодид во внеклеточное пространство, в случае бронхиального эпителия — в секрет на поверхности слизистой респираторного дерева [23]. Кроме того, натрий-зависимый мультивитаминный транспортер SMVT (SLC5A6) также участвует в транспорте йодида, имея при этом высокую степень гомологии с NIS белком [50] (рис. 3).

Пендрин участвует в транспорте йодида из клеток, по крайней мере, в щитовидной железе, поэтому дефицит его экспрессии проявляется развитием зоба [51]. Интересно, что экспрессия CFTR, DUOX увеличивается в клетках эпителия лёгких при действии ИЛ-4 и ИЛ-13 [52]. ИЛ-13, в свою очередь, может продуцироваться как клетками бронхиального эпителия [53], так и активированными лимфоцитами [54], оказывая дезорганизующий и ремоделирующий эффект на клетки реснитчатого эпителия, вызывая гиперреактивность бронхов, фиброгенное действие и локальную гиперсекрецию слизи [55]. Таким образом, логично предположить, что увеличение продукции ИЛ-13 и его действие на клетки эпителия бронхов будет иметь своим результатом интенсификацию продукции гипотиоцианата и, возможно, гипоиодита, что в остром периоде воспаления обеспечит

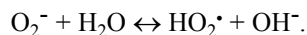
улучшение антибактериальной и противовирусной защиты слизистой, причем не только из-за усиленной генерации указанных соединений, но и за счёт увеличения продукции слизи [56]. С другой стороны, эти же события могут способствовать реализации ИЛ-13 своего профиброгенного эффекта, проявляющегося в виде развития субэпителиального фиброза, что приведёт к отдалённым негативным последствиям в результате ремоделирования воздухоносных путей.

Насколько весом вклад гипоиодита в суммарный защитный эффект продуктов лактопероксидазной реакции? Как упомянуто выше, в отношении вируса респираторно-синцитиальной инфекции (RSV) было продемонстрировано, что гипоиодит проявляет более выраженный инактивирующий эффект по сравнению с гипотиоцианатом в эксперименте *in vivo* при введении йодида калия интрагастрально перед интратрахеальной инокуляцией RSV животным [15], при пероральном применении йодида калия у людей, приводящем к аккумуляции I^- в секрете верхних отделов бронхиального дерева [41], а также в отношении вируса гриппа *in vitro*, причём эффективность LPO-генерируемого гипоиодита зависела от штамма вируса гриппа [31]. Недавно потенциальный противовирусный эффект йодида был предположен в отношении SARS-Cov-2, что может быть достижимо применением йодида калия, аккумулирующегося в секрете слизистой бронхов [57].

2. АТМОСФЕРНЫЕ ФАКТОРЫ ЛАКТОПЕРОКСИДАЗНОГО МЕХАНИЗМА ЗАЩИТЫ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТЫХ

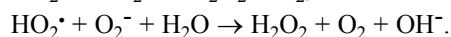
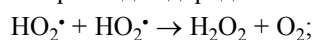
Недостаточно изученными являются механизмы действия АФК и йода во вдыхаемом воздухе, а также атмосферных поллютантов по отношению к накоплению и продукции гипотиоцианата и гипоиодита LPO системой в слизи на поверхности эпителия бронхиального дерева.

Ряд атмосферных факторов напрямую влияет на содержание субстратов LPO либо на концентрацию её продуктов — гипотиоцианата и гипоиодита. Так, гидропероксильный радикал, являясь естественным продуктом распада озона в тропосфере, обладающий высокой фотопериодичностью [58], легко попадает в водную фазу эпителиальной слизи. В водном растворе гидропероксильный радикал и супероксид анион O_2^- находятся в равновесии:



Константа равновесия этого процесса $\text{pK}_a = 4,88$.

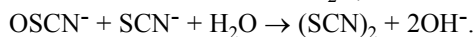
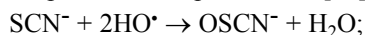
За счёт реакции дипропорционирования происходит образование одного из субстратов LPO — пероксида водорода. При нейтральном pH за 1 ч примерно половина $\text{HO}_2^\bullet/\text{O}_2^-$ превращается в пероксид водорода:



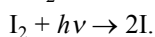
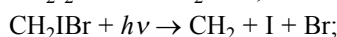
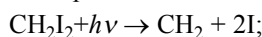
Фотопериодичность концентрации атмосферного гидропероксильного радикала является возможным механизмом фотопериодичности концентрации

пероксида водорода в водоёмах [59] и атмосферных аэрозолях. Метод прямого увеличения концентрации пероксида водорода во вдыхаемом воздухе для улучшения продукции гипотиоцианата в дыхательном тракте был ранее доказан в патенте [60].

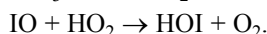
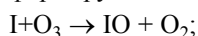
Неферментативный механизм образования гипотиоцианата и цианогена в присутствии АФК в водной фазе происходит за счёт взаимодействия с другим продуктом фотораспада озона — гидроксильным радикалом [61]:



Фотохимия атмосферного йода также напрямую связана с фотохимией озона [62]. Фотодиссоциация органических йодсодержащих соединений и молекулярного йода над поверхностью океанов и ледников приводит к появлению в атмосфере атомарного йода:



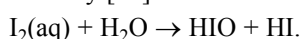
Последующее взаимодействие с озоном приводит к образованию монооксида йода. Последний, взаимодействуя с гидропероксильным радикалом, формирует йодноватистую кислоту [63]:



Йодноватистая кислота в воде диссоциирует с образованием гипоиодита [64]:



Необходимо отметить, что слабый раствор свободного йода также формирует йодноватистую кислоту [65]:



Наряду с указанными соединениями йода в воде формируются йодит ион I^- , трийодит ион I_3^- , йодноватая кислота HIO_3 и йодат анион IO_3^- . Однако биоцидной активностью обладают только молекулярный йод и йодноватистая кислота [66]. Механизм антибактериального и противовирусного действия ряда йодсодержащих препаратов (например повидон-йода) связан с формированием йодноватистой кислоты [67]. Высокая эффективность локального применения повидон-йода путём орошения ротовой полости и носоглотки в отношении ряда бактериальных и вирусных патогенов респираторного тракта показана в работе [68]. Однако необходимо отметить, что молекулярный йод и йодноватистая кислота в растворе находятся в равновесии, а их соотношение зависит от pH. При pH=7 отношение $\text{I}_2/\text{HIO}=52/48$, но при небольших сдвигах pH это отношение быстро меняется. Так, при pH=6 $\text{I}_2/\text{HIO}=90/10$, а при pH=8 $\text{I}_2/\text{HIO}=12/88$. Указанные соотношения устанавливают связь отношения концентраций от pH среды:

$$\lg\left(\frac{\text{I}_2}{\text{HIO}}\right) = -0,91(\text{pH}) + 6,41.$$

Поскольку pH секрета бронхо-лёгочного здорового эпителия находится в области слабокислых значений (pH=6,6) [69], то ему соответствует 2,5-кратное превышение концентрации молекулярного йода над йодноватистой кислотой, а при различных патологических изменениях pH слизи изменяется в большую сторону. Так, при муковисцидозе pH=6,8, у курильщиков pH=[6,8-7,3], при хроническом бронхите pH=[7,6-7,8], рините pH=[7,2-8,3], при ОРВИ pH=[7,2-8,3] и бактериальной инфекции pH=[7,2-7,4] [69]. В этом случае равновесие смещается в сторону увеличения продукции йодноватистой кислоты до соотношений HIO/I_2 , равных 0,6, 1,7, 4,9, 13,9, 13,9 и 2,1 соответственно. Таким образом, присутствие растворенного йода в слизи при этих патологических состояниях приведёт к большей продукции более биоцидной йодноватистой кислоты и неферментативному образованию ионов гипоиодита.

Присутствие перечисленных природных факторов во вдыхаемом воздухе оказывает позитивное влияние на антибактериальные и противовирусные свойства LPO системы [15, 31, 33]. Исследования механизма действия неорганических анионов, присутствующих в атмосферном воздухе в качестве поллютантов, на активность LPO системы [70] показывают, что они вызывают существенное конкурентное ингибирование образования гипотиоцианата. Так, присутствие NO_2^- приводит к снижению константы связывания тиоцианата в 4,3 раза, CN^- — в 5,8 раз, F^- — в 1,3 раза. Анионы йода I^- снижают этот показатель в 10 раз, а брома Br^- в 7,8 раза. Йодид I^- , бромид Br^- , а также хлорид Cl^- анионы являются неорганическими анионами, присутствующими как в секрете лёгочного тракта, так и в составе аэрозолей морского воздуха. Вместе с тем, в составе LPO и MPO систем в присутствии пероксида водорода они обладают значимой противовирусной активностью [71]. Необходимо, однако, отметить, что противовирусное действие в системе LPO/ H_2O_2 более выражено у NaI — $\lg(\text{TCID}_{50}/\text{мл})=0,7\pm0,1$ — при исходном уровне $5,2\pm0,07$, чем у NaBr — $\lg(\text{TCID}_{50}/\text{мл})=1,1\pm0,88$ — и тем более чем у NaCl — $\lg(\text{TCID}_{50}/\text{мл})=5,0\pm0,19$. Однако в MPO/ H_2O_2 системе противовирусная активность NaCl — $\lg(\text{TCID}_{50}/\text{мл})=1,2\pm0,22$ — становится значительно выше за счёт продукции гипохлорит аниона (эти данные получены в фосфатном буфере при pH=6,0). Повышение присутствия MPO в бронхо-лёгочном секрете возможно только при развитии патологического процесса. Можно говорить о замещении тиоцианата более активными галогенидами для реализации противовирусной защиты при воспалении, причем наиболее эффективными здесь являются йодиды [15].

Роль нитрозных газов, в частности NO_2 , в качестве фактора противовирусной и антибактериальной защиты в лактопероксидазной системе не вполне ясна, однако продемонстрирована роль этих поллютантов в увеличении показателей заболеваемости и смертности от COVID-19 [72-74]. В связи с этим можно предположить, что нитрит анионы не приводят

к образованию эффективных вирулицидных соединений и, напротив, способствуют снижению устойчивости слизистой респираторного тракта к действию возбудителей инфекционного воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Эпителий слизистой респираторного дерева экипирован разнообразными ферментными системами и ассоциированными молекулами (ионные каналы, транспортеры) для эффективной генерации эндогенных соединений с антибактериальной и антивирусной активностью. Образование гипотиоцианата и гипоиодита за счёт активности LPO либо лейкоцитарной MPO в присутствии пероксида водорода обеспечивает защиту эпителия в физиологических условиях и при развитии инфекционного воспаления. Эффективность продукции гипотиоцианата и гипоиодита зависит от локальных факторов (сохранность ферментных систем и транспортеров, биодоступность субстратов) и системных факторов (эффекты гормонов щитовидной железы, продукция цитокинов с про- и противовоспалительной активностью, поступление галогенидов с пищей, количество АФК в составе вдыхаемого воздуха). Недостаточность этой системы, вызванная, в частности, действием атмосферных факторов, может являться причиной высокой чувствительности эпителия к действию бактериальных агентов и вирусов. Восстановление активности системы LPO может достигаться применением фармакологических препаратов, компенсирующих недостаток галогенидов и, вероятно, коррекцией продукции и эффектов цитокинов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Минздрава РФ в рамках государственного задания (№ АААА-А19-119060690006-0).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ware H.H., Kulkarni V.V., Wang Y., Pantaleón García J., Leiva Juárez M., Kirkpatrick C.T., Wali S., Syed S., Kontoyiannis A.D., Sikkema W.K.A., Tour J.M., Evans S.E. (2019) PLoS One, **14**(2), e0208216. DOI: 10.1371/journal.pone.0208216
2. Baulig A., Garlatti M., Bonvallot V., Marchand A., Barouki R., Marano F., Baeza-Squiban A. (2003) Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., **285**(3), L671-L679.
3. Kirkpatrick C.T., Wang Y., Leiva Juárez M.M., Shivshankar P., Pantaleón García J., Plumer A.K., Kulkarni V.V., Ware H.H., Gulraiz F., Chavez Cavazos M.A., Martinez Zayas G., Wali S., Rice A.P., Liu H., Tour J.M., Sikkema W.K.A., Cruz Solbes A.S., Youker K.A., Tuvim M.J., Dickey B.F., Evans S.E. (2018) mBio, **9**(3), e00696-18. DOI: 10.1128/mBio.00696-18
4. Amatore D., Sgarbanti R., Aquilano K., Baldelli S., Limongi D., Civitelli L., Nencioni L., Garaci E., Ciriolo M.R., Palamara A.T. (2015) Cell Microbiol., **17**(1), 131-145.
5. Chen K.K., Minakuchi M., Wuputra K., Ku C.C., Pan J.B., Kuo K.K., Lin Y.C., Saito S., Lin C.S., Yokoyama K.K. (2020) BMC Microbiol., **20**(1), 214. DOI: 10.1186/s12866-020-01890-9
6. Konno T., Melo E.P., Chambers J.E., Avezov E. (2021) Cells, **10**(2), 233. DOI: 10.3390/cells10020233
7. Checa J., Aran J.M. (2020) J. Inflamm. Res., **13**, 1057. DOI: 10.2147/JIR.S275595
8. Lennicke C., Rahn J., Lichtenfels R., Wessjohann L.A., Seliger B. (2015) Cell Commun. Signal., **13**(1), 39. DOI: 10.1186/s12964-015-0118-6
9. Buck T., Hack C.T., Berg D., Berg U., Kunz L., Mayerhofer A. (2019) Sci. Rep., **9**(1), 3585. DOI: 10.1038/s41598-019-40329-8
10. Conner G.E., Salathe M., Forteza R. (2002) Am. J. Respir. Crit. Care Med., **166**(Supplement_1), S57-S61. DOI: 10.1164/rccm.2206018
11. Sarr D., Tóth E., Gingerich A., Rada B. (2018) J. Microbiol., **56**(6), 373-386.
12. Lambeth J.D. (2004) Nature Rev. Immunol., **4**(3), 181-189. DOI: 10.1038/nri1312
13. van der Vliet A., Danyal K., Heppner D.E. (2018) Br. J. Pharmacol., **175**(9), 1401-1418.
14. Fischer H., Gonzales L.K., Kolla V., Schwarzer C., Miot F., Illek B., Ballard P.L. (2007) Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., **292**(6), L1506-L1514.
15. Derscheid R.J., van Geelen A., Berkebile A.R., Gallup J.M., Hostetter S.J., Banfi B., McCray P.B., Jr., Ackermann M.R. (2014) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., **50**(2), 389-397.
16. Chandler J.D., Day B.J. (2012) Biochem. Pharmacol., **84**(11), 1381-1387.
17. Fischer H. (2009) Antioxid. Redox Signal., **11**, 2453-2465.
18. Chandler J.D., Horati H., Walker D.I., Pagliano E., Tirouvanziam R., Veltman M., Scholte B.J., Janssens H.M., Go Y.-M., Jones D.P. (2018) Free Radic. Biol. Med., **126**, 334-340.
19. Tonoyan L., Fleming G.T.A., Mc Cay P.H., Friel R., O'Flaherty V. (2017) Front. Microbiol., **8**, 680-680.
20. Barca-Mayo O., Liao X.-H., di Cosmo C., Dumitrescu A., Moreno-Vinasco L., Wade M.S., Sammani S., Mirzapourzava T., Garcia J.G.N., Refetoff S., Weiss R.E. (2011) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **108**(49), E1321-E1329.
21. Portulano C., Paroder-Belenitsky M., Carrasco N. (2014) Endocrine Rev., **35**(1), 106-149.
22. Fragoso M.A., Fernandez V., Forteza R., Randell S.H., Salathe M., Conner G.E. (2004) J. Physiol., **561**(Pt 1), 183-194.
23. Vieja A.D.L., Santisteban P. (2018) Endocrine-Related Cancer, **25**(4), R225. DOI: 10.1530/erc-17-0515
24. Yoshida A., Hisatome I., Taniguchi S., Sasaki N., Yamamoto Y., Miake J., Fukui H., Shimizu H., Okamura T., Okura T., Igawa O., Shigemasa C., Green E.D., Kohn L.D., Suzuki K. (2004) Endocrinology, **145**(9), 4301-4308.
25. Klebanoff S.J. (2005) J. Leukoc. Biol., **77**(5), 598-625.
26. Chen S., Chen H., Du Q., Shen J. (2020) Front. Physiol., **11**, 433. DOI: 10.3389/fphys.2020.00433

27. Соколов А.В., Костевич В.А., Горбунов Н.П., Григорьева Д.В., Горудко И.В., Васильев В.Б., Панасенко О.М. (2018) Медицинская Иммунология, **20**(5), 699-710. [Sokolov A.V., Kostevich V.A., Gorbunov N.P., Grigorieva D.V., Gorudko I.V., Vasilyev V.B., Panasenکو O.M. (2018) Medical Immunology (Russia), **20**(5), 699-710.]
28. Tonoan L., Montagner D., Friel R., O'Flaherty V. (2020) Biochem. Pharmacol., **182**, 114281. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114281
29. Gau J., Furtmüller P.-G., Obinger C., Arnhold J., Flemmig J. (2015) Biochem. Biophys. Rep., **4**, 257-267.
30. Gerson C., Sabater J., Scuri M., Torbati A., Coffey R., Abraham J.W., Lauredo I., Forteza R., Wanner A., Salathe M., Abraham W.M., Conner G.E. (2000) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., **22**(6), 665-671.
31. Patel U., Gingerich A., Widman L., Sarr D., Tripp R.A., Rada B. (2018) PLoS One, **13**(7), e0199167. DOI: 10.1371/journal.pone.0199167
32. Gingerich A.D., Doja F., Thomason R., Tóth E., Bradshaw J.L., Douglass M.V., McDaniel L.S., Rada B. (2020) PLoS One, **15**(7), e0236389. DOI: 10.1371/journal.pone.0236389
33. Wijkstrom-Frei C., El-Chemaly S., Ali-Rachedi R., Gerson C., Cobas M.A., Forteza R., Salathe M., Conner G.E. (2003) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., **29**(2), 206-212.
34. Silanikove N., Shapiro F., Shamay A., Leitner G. (2005) Free Radic. Biol. Med., **38**(9), 1139-1151.
35. Schönfeld P., Montero L., Fabian J. (2005) Biophys. J., **89**(3), 1504-1515.
36. Hawkins C.L. (2009) Free Radical Res., **43**(12), 1147-1158.
37. Soto-Herederо G., Gomez de las Heras M.M., Gabandé-Rodríguez E., Oller J., Mittelbrunn M. (2020) FEBS J., **287**(16), 3350-3369.
38. Cegolon L., Salata C., Piccoli E., Juarez V., Palu G., Mastrangelo G., Calistri A. (2014) Int. J. Hyg. Environ. Health, **217**(1), 17-22.
39. Cegolon L. (2020) Int. J. Hyg. Environ. Health, **227**, 113520. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113520
40. Mikola H., Waris M., Tenovuo J. (1995) Antiviral Res., **26**(2), 161-171.
41. Fischer A.J., Lennemann N.J., Krishnamurthy S., Póczy P., Durairaj L., Launsbach J.L., Rhein B.A., Wohlford-Lenane C., Lorentzen D., Bánfi B., McCray P.B., Jr. (2011) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., **45**(4), 874-881.
42. Grandvaux N., Mariani M., Fink K. (2014) Clin. Sci., **128**(6), 337-347.
43. Leto T.L., Rada B. (2010) in: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH: Volume 3: Intramural Research (Georgiev V.St., ed.), Springer, pp. 311-318. DOI: 10.1007/978-1-60761-512-5_33
44. Suzuki S., Ogawa M., Ohta S., Nunomura S., Nanri Y., Shiraishi H., Mitamura Y., Yoshihara T., Lee J.J., Izuhara K. (2016) J. Biol. Chem., **291**(53), 27219-27227.
45. Izuhara K., Suzuki S., Ogawa M., Nunomura S., Nanri Y., Mitamura Y., Yoshihara T. (2017) Oxid. Med. Cell Longev., **2017**, 1054801. DOI: 10.1155/2017/1054801
46. Scanlon K.M., Gau Y., Zhu J., Skerry C., Wall S.M., Soleimani M., Carbonetti N.H. (2014) Infect. Immun., **82**(10), 4212-4221.
47. Shi S., Pang C., Guo S., Chen Y., Ma B., Qu C., Ji Q., An H. (2020) Comput. Struct. Biotechnol. J., **18**, 714-722.
48. Gorrieri G., Scudieri P., Caci E., Schiavon M., Tomati V., Sirci F., Napolitano F., Carrella D., Gianotti A., Musante I., Favia M., Casavola V., Guerra L., Rea F., Ravazzolo R., di Bernardo D., Galletta L. (2016) Sci. Rep., **6**, 36016. DOI: 10.1038/srep36016
49. Lin J., Jiang Y., Li L., Liu Y., Tang H., Jiang D. (2015) Exp. Cell Res., **334**(2), 260-269.
50. Quick M., Shi L. (2015) Vitamins Hormones, **98**, 63-100.
51. Royaux I.E., Suzuki K., Mori A., Katoh R., Everett L.A., Kohn L.D., Green E.D. (2000) Endocrinology, **141**(2), 839-845.
52. Nofziger C., Dossena S., Suzuki S., Izuhara K., Paulmichl M. (2011) Cell Physiol. Biochem., **28**(3), 571-578.
53. Allahverdian S., Harada N., Singhera G.K., Knight D.A., Dorscheid D.R. (2008) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., **38**(2), 153-160.
54. Pahl A., Zhang M., Kuss H., Szelenyi I., Brune K. (2002) Br. J. Pharmacol., **135**(8), 1915-1926.
55. Seibold M.A. (2018) Ann. Am. Thorac. Soc., **15**(Suppl 2), S98-S102. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201711-868MG
56. Vatrella A., Fabozzi I., Calabrese C., Maselli R., Pelaia G. (2014) J. Asthma Allergy, **7**, 123-130.
57. Turkia M. (2020) SSRN Electronic J., **2020**, 3604987. DOI: 10.2139/ssrn.3604987
58. Whalley L.K., Furneaux K.L., Goddard A., Lee J.D., Mahajan A., Oetjen H., Read K.A., Kaaden N., Carpenter L.J., Lewis A.C., Plane J.M.C., Saltzman E.S., Wiedensohler A., Heard D.E. (2010) Atmos. Chem. Phys., **10**(4), 1555-1576.
59. Cory R.M., Davis T.W., Dick G.J., Johengen T., Denef V.J., Berry M.A., Page S.E., Watson S.B., Yuhas K., Kling G.W. (2016) Front. Marine Sci., **3**, 54. DOI: 10.3389/fmars.2016.00054
60. Lee J.D. (2019) in: Methods for Improving Respiratory System Health and Increasing the Concentration of Hypothiocyanate Ion in Vertebrate Lungs, US 2019/0336526 A1.
61. Viña Mediavilla J.J., Fernandez Perez B., Fernandez de Cordoba M.C., Ayala Espina J., Ania C.O. (2019) Molecules, **24**(7), 1373. DOI: 10.3390/molecules24071373
62. Saiz-Lopez A., Plane J.M.C., Baker A.R., Carpenter L.J., von Glasow R., Gómez Martín J.C., McFiggans G., Saunders R.W. (2012) Chemical Rev., **112**(3), 1773-1804.
63. Schönhardt A., Richter A., Wittrock F., Kirk H., Oetjen H., Roscoe H.K., Burrows J.P. (2008) Atmos. Chem. Phys., **8**(3), 637-653.
64. Bichsel Y., von Gunten U. (1999) Envir. Sci. Technol., **33**(22), 4040-4045.
65. Allen T.L., Keefer R.M. (1955) J. Am. Chem. Soc., **77**(11), 2957-2960.
66. Hove P.R., Mobley D., Magunda F., Call D.R. (2020) Int. J. Environ. Res. Public Health, **17**(10), 3489. DOI: 10.3390/ijerph17103489
67. Eggers M. (2019) Infect. Dis. Ther., **8**(4), 581-593.
68. Eggers M., Koburger-Janssen T., Eickmann M., Zorn J. (2018) Infect. Dis. Ther., **7**(2), 249-259.
69. Fischer H., Widdicombe J.H. (2006) J. Membrane Biol., **211**(3), 139-150.
70. Ferrari R.P., Ghibaudi E.M., Traversa S., Laurenti E., de Gioia L., Salmona M. (1997) J. Inorg. Biochem., **68**(1), 17-26.
71. Belding M.E., Klebanoff S.J., Ray C.G. (1970) Science, **167**(3915), 195-196.
72. Ogen Y. (2020) Sci. Total Envir., **726**, 138605. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.138605
73. Travaglio M., Yu Y., Popovic R., Selley L., Leal N.S., Martins L.M. (2021) Environ. Pollut., **268**, 115859. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115859
74. Konstantinou G., Padellini T., Bennett J., Davies B., Ezziati M., Blangiardo M. (2021) Environ. Int., **146**, 106316. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106316

Поступила в редакцию: 15. 09. 2021.
После доработки: 18. 10. 2021.
Принята к печати: 20. 10. 2021.

ATMOSPHERIC REACTIVE OXYGEN SPECIES AND SOME ASPECTS
OF THE ANTIVIRAL PROTECTION OF THE RESPIRATORY EPITHELIUM

*V.V. Salmin¹, A.V. Morgun¹, R.Ya. Olovyannikova¹,
V.A. Kutyaikov¹, E.V. Lychkovskaya¹, E.B. Brusina², A.B. Salmina^{1,3}*

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1 P. Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022 Russia; *e-mail: vsalmin@gmail.com

²Kemerovo State Medical University, 22 A Voroshilov str., Kemerovo, 650056 Russia

³Research Center of Neurology, 80 Volokolamskoe ave., Moscow, 125367 Russia

The review focuses on molecular and biochemical mechanisms of nonspecific protection of respiratory epithelium. The authors provide a comprehensive analysis of up-to-date data on the activity of the lactoperoxidase system expressed on the surface of the respiratory epithelium which provides the generation of hypothiocyanate and hypoiodite in the presence of locally produced or inhaled hydrogen peroxide. Molecular mechanisms of production of active compounds with antiviral and antibacterial effects, expression profiles of enzymes, transporters and ion channels involved in the generation of hypothiocyanate and hypoiodate in the mucous membrane of the respiratory system in physiological and pathological conditions (inflammation) are discussed. In the context of antibacterial and antiviral defense special attention is paid to recent data confirming the effects of atmospheric air composition on the efficiency of hypothiocyanate and hypoiodate synthesis in the respiratory epithelium. The causes and outcomes of lactoperoxidase system impairment due to the action of atmospheric factors are discussed in the context of controlling the sensitivity of the epithelium to the action of bacterial agents and viruses. Restoration of the lactoperoxidase system activity can be achieved by application of pharmacological agents aimed to compensate for the lack of halides in tissues, and by the control of chemical composition of the inhaled air.

Key words: lactoperoxidase; hypothiocyanate; hypoiodite; reactive oxygen species; reactive nitrogen species; respiratory epithelium

Funding. The study was supported by the State Assignment for Research, Ministry of Public Health of Russian Federation (no. AAAA-A19-119060690006-0).

Received: 15.09.2021, revised: 18.10.2021, accepted: 20.10.2021.