

РОЛЬ ПЕРОКСИРЕДОКСИНОВ В ПАТОЛОГИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННЫХ ПЕРОКСИРЕДОКСИНОВ

© 2018 г. М.Г. Шаратов, Е.Е. Фесенко, В.И. Новоселов

Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пущино Московской области, ул. Институтская, 3

E-mail: sharatov.mg@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.04.18 г.

В обзоре суммированы достижения в исследовании функций пероксиредоксинов при социально-значимых заболеваниях, а также представлена возможность практического применения пероксиредоксинов. Пероксиредоксины – эволюционно древнее семейство пероксидаз, с многообразной функцией в клетке. Они участвуют в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках, препятствуют окислению и агрегации многих важных регуляторных белков, тем самым влияя на уровень экспрессии огромного количества генов. Пероксиредоксины участвуют в передаче внутриклеточных и межклеточных сигналов, модулируют ответ клетки, как в нормальных, так и в стрессовых условиях, сопровождающихся повышением уровня активных форм кислорода. Благодаря своей многофункциональности и широкой представленности во всех тканях и органах, пероксиредоксины участвуют в развитии или подавлении многих патологических состояний. Понимание молекулярных механизмов этих процессов позволит развить новые направления в предупреждении или лечении многих социально-значимых заболеваний.

Ключевые слова: пероксиредоксины, окислительный стресс, ишемически-реперфузионные поражения, химические и термические ожоги, ионизирующее излучение.

DOI: 10.1134/S0006302918040117

Пероксиредоксины (Ргх) – широко распространенное, эволюционно древнее семейство пероксидаз, которые осуществляют ферментативную деградацию широкого спектра органических и неорганических гидропероксидов [1–3]. У млекопитающих известно шесть типов пероксиредоксинов (Ргх1–6), которые по числу остатков цистеина в активном центре и механизмам катализа подразделяют на типичные 2-Cys (Ргх1–4), атипичные 2-Cys (Ргх5) и 1-Cys (Ргх6). Пероксиредоксины играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках, а некоторые Ргх кроме пероксидазной функции проявляют шаперонную, фосфолипазную и сигнально-регуляторную активность [2]. Физиологическое значение пероксиредоксинов было продемонстрировано на нокаутных по этим генам мышах.

Нокаут по Ргх1 приводит к гемолитической анемии [4], увеличению окислительных повреждений тканей, возрастанию числа злокачественных опухолей. Нокаут по Ргх2 приводит к повреждению эритроцитов, патологии селезенки и развитию анемии [5]. Нокаут по Ргх3 приводит к уменьшению массы тела [6]. Нокаут по Ргх4 приводит к атрофии тестисов, олигозооспермии и повышению чувствительности сперматогенных клеток к окислительным воздействиям [7]. Нокаут по Ргх6 не приводит к каким-либо фенотипическим изменениям у мышей, однако они оказались более восприимчивы к окислительному стрессу, в результате чего наблюдался высокий уровень окисления белков, повреждения многих органов, несмотря на нормальный уровень экспрессии генов других антиоксидантных ферментов [8]. Эксперименты по нокауту гена Ргх5 на животных не проводились, однако некоторые экспериментальные данные указывают на важную роль этого фермента не только в процессах поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза, но также в иммунном ответе организма [9].

Сокращения: Ргх – пероксиредоксины, АФК – активные формы кислорода, РФА – реактивные формы азота, SOD – супероксиддисмутаза, PSH – химерный белок «Ргх6 + MnSOD», И-Р – ишемия-реперфузия, ApoE – аполипопротеин E, PDGF – тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor), ОПП – острое почечное повреждение, NRF2 – nuclear related factor 2.

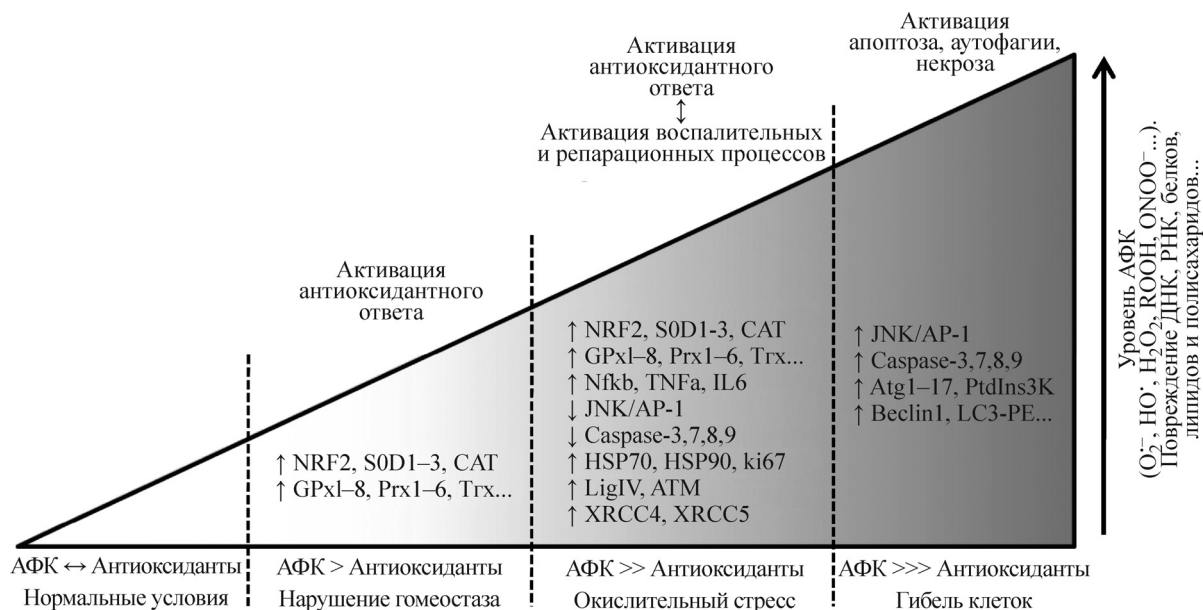


Рис. 1. Последствия нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза клетки.

Пероксиредоксины представлены во всех компартаментах клетки. При этом некоторые из Pgx представлены только в одном органоеде (например, Pgx3 в норме обнаружен только в митохондриях), а другие, например Pgx1, Pgx2 и Pgx6, функционируют практически во всех компартаментах клетки. При этом они не только защищают ДНК/РНК от окислительных повреждений, но также участвуют в регуляции экспрессии многих генов, взаимодействуя с различными транскрипционными факторами [10–15].

В большинстве клеток пероксиредоксины имеют внутриклеточную локализацию (кроме секретрируемых форм Pgx4, Pgx6), однако нарушение целостности плазматической мембраны, под действием различных неблагоприятных факторов, способствует выходу пероксиредоксинов в экстраклеточное пространство, что может служить маркером патологического процесса в организме. Например, Pgx1 обнаруживается в плазме крови больных, страдающих системным склерозом, а Pgx2 при аневризме брюшной аорты.

Патологический рост уровня экспрессии Pgx1–6 в клетках часто способствует их усиленному росту, подавлению апоптоза и онкотрансформации клеток. Антиапоптотический эффект пероксиредоксинов связан не только с их антиоксидантной функцией, но также осуществляется через взаимодействие с другими регуляторными белками. Например, для Pgx1 показано, что он напрямую или опосредованно взаимодействует с основными регуляторами апоптоза: ASK1, p66 и GSTpi/JNK [14–17].

В настоящее время общепризнанным является мнение, что окислительный стресс является причиной развития многих заболеваний [18]. Окислительный стресс возникает при внешних воздействиях, провоцирующих рост уровня активных форм кислорода (АФК) и реактивных форм азота (РФА) в клетках и тканях, или при нарушении функционирования системы антиоксидантной защиты организма. Пероксиредоксины встречаются во всех органах и тканях, поэтому нарушение нормальной функции того или иного Pgx1–6 может привести к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза и развитию окислительного стресса. Окислительный стресс является универсальным механизмом, приводящий к развитию разнообразных патологических состояний, среди которых можно указать наиболее социально значимые заболевания: гипертония, инсульт, инфаркт, ревматоидный артрит, злокачественные новообразования, диабет, бронхо-легочные патологии и т.д. [18] (рис. 1, 2).

Патологические процессы, вызванные окислительным стрессом, можно существенно скорректировать, используя антиоксидантные препараты. В современной медицине широко используются низкомолекулярные лекарственные препараты антиоксидантного действия как природного, так и синтетического происхождения. Однако в большинстве случаев они оказываются относительно малоэффективными в нейтрализации АФК и используются как дополнительные лекарственные препараты или как профилактическое средство. Перспективным



Рис. 2. Патологии, вызванные развитием окислительного стресса [18].

направлением в создании новых препаратов антиоксидантного действия является использование ферментов-антиоксидантов, так как эффективность ферментов на несколько порядков выше антиоксидантной активности широко используемых в настоящее время низкомолекулярных соединений. Наиболее важными представителями ферментов-антиоксидантов являются: супероксиддисмутаза (SOD), каталаза, глутатионпероксидаза, тиоредоксины и пероксиредоксины. В настоящее время получено достаточно данных, которые позволяют надеяться, что экзогенные пероксиредоксины смогут найти применение в терапии заболеваний, патогенез которых связан с окислительным стрессом. На различных животных моделях были проведены испытания пероксиредоксинов «дикого» типа и их модифицированных форм [19–27]. С целью увеличения терапевтической активности экзогенных пероксиредоксинов, методами генной инженерии получены модифицированные формы пероксиредоксинов – РТD-пероксиредоксины, которые благодаря пептидам (protein transduction domain) способны проникать внутрь клетки [21,28,29]. Например, «сшивка» Ргх6 с ТАТ-пептидом (домен трансактиватора фактора транскрипции вируса иммунодефицита человека) значительно повышает способность белка ТАТ-Ргх6 проникать внутрь клеток. Также было показано, что рекомбинантные модифицированные ТАТ-Ргх5 и ТАТ-Ргх6 эффективно проникали в клетки перидитов и эффективно защищали их от окислительного стресса,

вызванного гипергликемией [30]. Ферментативная активность РТD-модифицированных пероксиредоксинов достаточно близка к пероксидазной активности исходных пероксиредоксинов, однако эффективность проникновения РТD-белков сильно зависит от типа клеток, поэтому данный подход «улучшения» терапевтической активности ферментов не является универсальным [20]. Еще одним подходом в «улучшении» терапевтических свойств пероксиредоксинов является расширение спектра нейтрализуемых АФК. На основе Ргх6 человека и Mn-SOD *E. coli* был создан химерный белок, проявляющий две антиоксидантные активности – супероксиддисмутазную и пероксидазную [25]. Супероксиддисмутаза является незаменимым ферментом, который осуществляет дисмутацию супероксида в пероксид водорода, и исследования по практическому применению этого фермента ведутся достаточно давно [31–33]. Применение супероксиддисмутаза в качестве терапевтического агента на практике показало, что эффективность супероксиддисмутаза в условиях *in vivo* сильно зависит от источника фермента. В экспериментах на крысах (модель эдемы) было показано, что собственный «крысиный» Mn-SOD малоэффективен, в то время как ферменты из филогенетически отдаленных видов обладали наибольшей противовоспалительной активностью. Было показано, что наиболее эффективным является Mn-SOD *E. coli* [34], поэтому этот белок был выбран в качестве первого компонента химерного белка, а в качестве перокси-

дазы был выбран Prx6 человека, так как этот фермент обладает наиболее широким спектром нейтрализуемых гидропероксидов и, в отличие от остальных представителей семейства пероксиредоксинов, способен восстанавливать пероксиды фосфолипидов и пероксинитрит [35,36]. Таким образом, полученный химерный белок способен нейтрализовать все основные типы АФК, что делает его перспективным препаратом для применения в различных направлениях биомедицины.

В данном обзоре сконцентрировано внимание на роли пероксиредоксинов в развитии/предупреждении патологий, вызванных окислительным стрессом. На основе собственных исследований предложены возможные пути применения экзогенных пероксиредоксинов и их модифицированных форм в терапии некоторых социально-значимых заболеваний.

ПЕРОКСИРЕДОКСИНЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, бронхиты, астма и т.д.) являются наиболее распространенными патологиями человека и занимают лидирующие позиции по смертности. Всемирная организация здравоохранения относит болезни органов дыхания к числу приоритетных, наряду с болезнями системы кровообращения, онкологическими заболеваниями и диабетом второго типа.

Легкие постоянно сталкиваются с опасностью инфекций (вирусных, бактериальных) и окислительного повреждения тканей под действием кислорода и различных окислительных агентов, находящихся в воздухе (озон, оксиды азота, ароматические углеводороды, промышленная пыль и т.д.). Для предотвращения негативного воздействия вышеуказанных факторов, в органах дыхания имеется иммунная и антиоксидантная системы защиты. Пероксиредоксины составляют важную часть антиоксидантной защиты органов дыхания. В органах дыхания пероксиредоксины представлены в различной степени и в зависимости от типа клеток. Так, в клетках эпителия бронхов и альвеол в значительном количестве экспрессируются все пероксиредоксины, кроме Prx4. Альвеолярные макрофаги экспрессируют все пероксиредоксины, кроме Prx2 [37]. В бронхоальвеолярном лаваже обнаружены все пероксиредоксины, кроме Prx3 [38,39]. В защите органов дыхания особая роль принадлежит Prx6, который, в отличие от других пероксиредоксинов, восстанавливает гидроперекиси фосфолипидов и облада-

ет активностью фосфолипазы A2, которая необходима в метаболизме сурфактанта легких [40,41]. Prx6 представлен как в верхних (обонятельный эпителий крысы), так и в нижних дыхательных путях (легкие и трахея) и выполняет важную защитную функцию [26,42–44].

Установлено, что пероксиредоксины участвуют в защите легких от токсического действия ксенобиотиков. Препарат блеомицин имеет высокую противоопухолевую активность благодаря генерации АФК при взаимодействии с ионами железа, однако он крайне токсичен для легких – вызывает воспаление и фиброз тканей [45,46]. Эксперименты с мышами, нокаутными по Prx1, показали их большую чувствительность к блеомицину по сравнению с мышами дикого типа, что, по-видимому, связано с увеличением концентрации АФК в тканях легких [47].

Озон, мощный окислитель, всегда присутствующий в воздухе, способен вызывать серьезные повреждения органов дыхания. Озон окисляет ненасыщенные липиды сурфактанта легких, способствует образованию гидропероксидов липидов, лизофосфолипидов, альдегидов и эпоксихолестерола, в защите от этих соединений также принимают участие пероксиредоксины [48–50]. Однако для некоторых пероксиредоксинов показано, что они способны усугублять последствия действия озона. Совсем недавно было показано, что Prx1 и Prx2 в окисленном состоянии (гомодимеры/олигомеры) могут секретироваться в экстраклеточное пространство через экзосомы, при этом экстраклеточная окисленная форма Prx1 связывается с TLR4 рецептором и приводит к активации NF-κB-сигнального пути через MyD88, что ведет к синтезу провоспалительных цитокинов [51]. Мыши, не имеющие гена Prx1, оказались менее восприимчивыми к действию озона, в легких таких мышей уровень нейтрофилов, IL-6, TNFα был значительно ниже, чем у мышей дикого типа [51–53]. Таким образом, помимо антиоксидантной функции Prx1 и Prx2 выполняют роль сигнальных молекул опасности (DAMPs – damage associated molecular patterns) [54,55].

Силикозы – тяжело протекающий вид заболевания легких, обусловленного длительным вдыханием пыли, содержащей свободный диоксид кремния. Силикозы являются серьезной проблемой в развитых промышленных городах. На животной модели было установлено, что при введении силикатов в трахею крысы спустя 28 суток наблюдается рост уровня каталазной и глутатионпероксидазной активности в гомогенате легких, при этом наблюдался значительный рост уровня экспрессии Prx1 и Prx6.

Авторы предполагают, что пероксиредоксины вовлечены в процесс образования фиброзов легочной ткани, вызванных силикатами [56].

Синдром Германского–Пудлака (Hermansky-Pudlak syndrome, HPS) – аутосомно-рецессивная форма альбинизма – часто сопровождается летальным исходом в связи с фиброзным поражением легких. Синдром Германского–Пудлака развивается из-за мутации в генах, кодирующих белковые комплексы, которые участвуют в образовании и транспортировке групп клеточных структур, названных лизосо-зависимые органеллы. Эти структуры очень похожи на лизосомы, которые разрушают и переваривают различные компоненты, однако они выполняют особую функцию и находятся только в определенном типе клеток: пигмент-продуцирующих клетках (меланоцитах), тромбоцитах и в клетках легких. Мутации в генах, связанных с синдромом Германского–Пудлака, препятствуют формированию лизосо-зависимых органелл или нарушают транспортную функцию этой клеточной структуры. На животной модели синдромом Германского–Пудлака было показано, что у мышей с дефектом по гену AP-3 (adaptor protein3 complex) в альвеолярных клетках второго типа (AT2) наблюдается увеличение содержания фосфолипидов и отсутствие растворимая форма фермента Ptxb, несмотря на наличие гена Ptxb и нормальный уровень его экспрессии. По-видимому, белок AP-3 (в комплексе с трансмембранным белком LIMP-2/SCARB2) участвует в транспортировке Ptxb к ламеллярным телам альвеолярных клеток второго типа. Нарушение транспорта Ptxb в альвеолярных клетках приводит к нарушению метаболизма сурфактанта легких и развитию фиброзов у пациентов с синдромом Германского–Пудлака [57].

Важная защитная роль Ptxb была показана на культуре клеток эндотелия легких (pulmonary microvascular endothelial cells – PMVECs). Клетки PMVECs от мышей, лишенных Ptxb (Ptxb^{-/-}), значительно более чувствительны к действию гидропероксидов, чем клетки PMVECs от мышей дикого типа. Важно отметить, что в защите от окислительного стресса важную роль играет не только пероксидазная активность Ptxb. Подавление фосфолипазной активности (iPLA2) Ptxb с применением ингибитора MJ33 увеличивает чувствительность клеток PMVECs от мышей дикого типа к действию гидропероксидов. Введение в клетки PMVECs (Ptxb^{-/-}) генно-инженерных конструкций, кодирующих нормальный Ptxb, приводит к увеличению устойчивости клеток к действию гидропероксидов [58].

При воспалении легких под действием гипероксии развивается окислительное повреждение тканей, что, в частности, связано с активацией НАДФН-оксидазы второго типа, генерирующей АФК. В свою очередь, для активации этой оксидазы необходима фосфолипазная (iPLA2) активность Ptxb. Применение ингибитора iPLA2 (MJ33) на животной модели препятствует поражению легких под действием гипероксии. Мышам внутрибрюшинно вводили MJ33 (2,5 нмоль/г массы) и помещали на 80 ч в атмосферу 100% кислорода. Введение MJ33 способствовало снижению числа нейтрофилов, снижению уровня белка в бронхо-альвеолярном лаваже и снижению перекисного окисления липидов и числа апоптотических клеток. Таким образом, использование ингибитора iPLA2 может защитить легкие мыши от действия окислительного стресса, вызванного гипероксией [59].

Как отмечалось ранее, Ptxb помимо защитной антиоксидантной функции может участвовать в развитии и метастазировании раковых клеток легких. Сравнение роста клеток рака легких человека, подсаженных нормальным и трансгенным мышам с оверэкспрессией Ptxb, показало, что повышенное содержание Ptxb способствует увеличению роста опухолей в легких трансгенных мышей, при этом в раковых клетках уровень пероксидазной и фосфолипазной активности был значительно выше, чем в нормальных тканях. Кроме того, оверэкспрессия Ptxb приводит к росту экспрессии транскрипционного фактора AP-1 (activating protein-1), который приводит к активации фактора пролиферации клеток ki67, фактора роста эндотелия сосудов, c-JUN, c-Fos, металлопротеиназ-2 и 9 и циклин-зависимых киназ, но при этом наблюдается снижение проапоптотических факторов каспазы 3 и BAX, что в целом приводит к быстрому росту опухолей. В экспериментах *in vitro* (линии A549 и NCI-H460) было показано, что использование миРНК к гену Ptxb способствует снижению роста клеток рака легких. Ингибиторный анализ к митоген-активируемым киназам (MAPKs) и фактору транскрипции c-JUN показал, что именно через эти факторы происходит активация экспрессии Ptxb [60]. Таким образом, Ptxb способствует росту раковых опухолей в легких. При этом мутантная форма Ptxb(C47S), лишенная пероксидазной активности, не способна активировать транскрипционные факторы p38, ERK1/2 и AP-1 в экспериментах *in vitro* на клетках (линии A549 и NCI-H460). Кроме того, в экспериментах *in vivo* показано, что у трансгенных мышей, экспрессирующих мутантную форму Ptxb(C47S),

рост привитых опухолей снижается по сравнению с мышами дикого типа [61,62].

Ингибитор пероксидазной активности Ptx6 – тиакремонон (thiocremonone: 2,4-dihydroxy-2,5-dimethyl-thiophene-3-one), полученный из экстракта чеснока, способствует снижению роста опухолей рака легких человека (линии A549 и NCI-H460). Тиакремонон дозозависимым образом ингибирует рост раковых клеток и запускает в них апоптоз, активируя каспазу-3, -8, -9, Bax, p21 и p53, и подавляя xIAP, cIAP и Bcl2. При этом ингибиторный эффект тиакремонона не наблюдался на клетках, экспрессирующих мутантную форму Ptx6(C47S). Возможно, тиакремонон сможет найти применение при лечении рака легких [63].

В настоящее время известно, что 2-Cys-пероксиредоксины (Ptx1–4), так же как и 1-Cys пероксиредоксины (Ptx6), участвуют в различных онкогенных сигнальных путях и могут вносить вклад в развитие рака. Сигнально-регуляторная роль 2-Cys-пероксиредоксинов в развитии рака легких в настоящее время недостаточно изучена. Анализ экспрессии 2-Cys пероксиредоксинов в клетках рака легких человека (линия A549) показал, что в них преимущественно экспрессируются Ptx1 и Ptx4, и оказалось, что они играют важную роль в метастазировании раковых клеток. Нокаут генов Ptx1 и Ptx4 на культуре клеток *in vitro* приводит к снижению активности транскрипционных факторов AP-1 и c-JUN, участвующих в онкотрансформации клеток. Нокаут гена Ptx4 в клетках рака легких человека (A549), введенных мышам подкожно, снижает рост опухоли, а внутривенное введение таких клеток не приводит к метастазированию. Напротив, повышенный уровень экспрессии Ptx1 и Ptx4 приводит к более быстрому росту опухоли и метастазирования как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* [64].

Таким образом, пероксиредоксины играют важную роль в поддержании нормального функционирования органов дыхания, однако важно отметить, что необходимо поддержание оптимальной концентрации этих ферментов в клетках, так как отклонение в сторону уменьшения/увеличения могут привести к серьезным патологическим изменениям.

На экспериментальных животных моделях термического (водяной пар) и химического (пары соляной кислоты) ожога верхних дыхательных путей был показан защитный эффект экзогенных пероксиредоксинов. Термические и химические ожоги органов дыхания приводят к массовой гибели клеток эпителиальных тканей и сопровождаются развитием мощного окислительного стресса, поэтому одним из ре-

шающих факторов при регенерации поврежденного эпителия является восстановление окислительно-восстановительного гомеостаза в поврежденных тканях с помощью экзогенных антиоксидантов.

Гистологический анализ показал, что спустя сутки после ожога погибает около 70% эпителиальных клеток. При этом преимущественно погибает реснитчатый эпителий, отвечающий за перемещение слизистой пленки по воздухоносным путям к внешней среде, что приводит к застою слизи и усугублению патологического процесса. При отсутствии лечения видимая регенерация эпителия трахеи наблюдается лишь на седьмые сутки после ожога. Аппликация рекомбинантного Ptx6 или химерного белка PSH (Ptx6 + MnSOD) спустя 30–60 мин после ожога трахеи способствовала значительному (80–90%) сохранению эпителия трахеи [26,65,66]. Таким образом, пероксиредоксины и их модифицированные формы могут быть эффективными препаратами при лечении термических и химических ожогов верхних дыхательных путей.

ПЕРОКСИРЕДОКСИНЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

В настоящее время хорошо известно, что ишемически-реперфузионные (И-Р) поражения являются главным фактором развития многих патологических состояний, в том числе многие социально-значимые заболевания, такие как: инфаркт миокарда, острая почечная недостаточность, ишемический инсульт, шокое поражение органов и т.д. [67–69]. При остановке кровотока (ишемии) быстро повреждаются метаболически активные ткани, однако при восстановлении потока крови (реперфузии), насыщенной кислородом, к ишемизированным тканям происходит образование АФК и РФА, которые повреждают все биологические макромолекулы и приводят к развитию окислительного стресса [70]. Повышение уровня АФК/РФА при И-Р-поражениях может быть связано с нарушением функции оксидантпродуцирующих ферментов (усиление активности ксантиноксидазы и т.д.), с дисфункцией антиоксидантной системы, активацией иммунной системы с выделением провоспалительных факторов (IL-1, IL-6, IL-8), нарушением микроциркуляторного русла и т.д. [71,72].

На сегодняшний день существует несколько подходов в терапии И-Р-поражений. Во-первых, это ишемическое прекондиционирование, которое позволяет активировать белки и ферменты, способствующие увеличению толерантности

клеток к образовавшимся АФК в ходе реперфузии [73]. Применение ишемического preconditionирования может осуществляться при помощи как физиологических (например, кратковременная предшлемия), так и фармакологических манипуляций (препараты вызывающие гипоксию, разобщение дыхания в митохондриях, ингибиторы киназы гликогенсинтазы и т.д.) [73, 74]. Однако применение ишемического preconditionирования не всегда возможно, так как этот способ работает только непосредственно перед И-Р, в случае же развившегося окислительного стресса после И-Р его применение не дает результатов. Другим, более перспективным подходом в лечении ишемически-реперфузионных поражений является применение антиоксидантов и в особенности ферментов-антиоксидантов, так как их антиоксидантная эффективность на порядок превышает антиоксидантную активность низкомолекулярных антиоксидантов [20,75]. Нормализация уровня АФК/РФА будет способствовать сохранению / более быстрому восстановлению пораженных тканей. Как отмечалось ранее, пероксиредоксины являются высокоэффективными антиоксидантными ферментами, способные нейтрализовать широкий спектр АФК как органической, так и неорганической природы, поэтому применение на практике именно этих ферментов представляется наиболее перспективным подходом в предупреждении и лечении заболеваний, вызванных И-Р-поражениями.

Ниже будут рассмотрены некоторые социально-значимые заболевания, вызванные И-Р-поражениями, показана роль Prx1–6 в этих процессах, а также приведены примеры возможного практического использования экзогенных пероксиредоксинов на животных моделях.

Пероксиредоксины и сердечно-сосудистые заболевания. Среди И-Р-поражений патологии сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти в мире. На сегодняшний день накопилось достаточно много данных, указывающих на то, что пероксиредоксины участвуют в процессах, связанных с патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы. Среди шести изоформ пероксиредоксинов Prx1 и Prx2 – это наиболее распространенные ферменты, их концентрация достигает 0,2 и 1% от общего растворимого белка в культуре клеток млекопитающих [76]. Prx 1 и Prx2 регулируют содержание внутриклеточных пероксидов, а также участвуют во внутриклеточной и межклеточной сигнализации [77–79]. Эти ферменты выполняют очень важную роль в функционировании клеток крови, так нокаут по гену Prx1 приводит к гемолитической анемии, а нокаут

по гену Prx2 приводит к повреждению эритроцитов и селезенки. Дефицит Prx1 может приводить к развитию воспалительных процессов в организме, что происходит вследствие высвобождения Р-селектина и фактора фон Виллебранда из клеток сосудистого эндотелия [4]. Фактор фон Виллебранда – гликопротеин, который является важным компонентом свертывания крови. Р-селектин – мембранный белок, относящийся к белкам клеточной адгезии, который служит лигандом для лейкоцитов крови и играет важную роль в секвестрации лейкоцитов на участке повреждения и развитии воспаления. Мыши, нокаутированные по генам Prx1 и аполипопротеина Е (ApoE), имеют более обширные атеросклеротические поражения сосудов и большее количество макрофагов в крови, чем мыши, нокаутированные только по одному гену ApoE [4]. Было показано, что рост уровня Prx1 в плазме человека является биомаркером абдоминальной аневризмы аорты.

Относительно недавно была показана роль Prx1 в ангиогенезе. Известно, что важную роль в ангиогенезе играют TLR-рецепторы, NF-κB и эндотелиальный фактор роста сосудов. Prx1 является эндогенным лигандом TLR4-рецептора и способствует секреции провоспалительных факторов. Добавление рекомбинантного Prx1 к культуре клеток эндотелия сосудов мыши приводило к росту уровня экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов, что происходит через активацию транскрипционного фактора NF-κB, который активирует транскрипцию фактора HIF-1a (hypoxia inducible factor-1). В свою очередь рост уровня фактора HIF-1a приводит к увеличению экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов и стимуляции роста сосудов [80]. Показано участие Prx1 в васкуляризации легких. Prx1, локализующийся в мезенхиме легких плода, участвует в дифференцировке клеток и формировании сосудистой сети. Трансфекция эмбриональных мезенхимальных клеток генетической конструкцией, кодирующей Prx1, приводит к трансформации клеток в эндотелиоциты. Кроме того, трансформированные клетки, с повышенной экспрессией Prx1, образовывали сосудистую сеть. Для образования сосудистой сети необходимо взаимодействие эндотелиальных клеток с белками экстраклеточного матрикса. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что под действием Prx1 происходит индукция синтеза белка тенасцина-С, входящего в состав экстраклеточного матрикса [81–83]. Кроме того, в мышцах, нокаутированных по гену Prx1, наблюдаются дефекты развития клеток гладкой мускулатуры сосудов и нарушение жесткости экстраклеточного мат-

рикса [84]. Таким образом, Prx1 оказывает влияние как на клетки эндотелия, так и на гладкомышечные клетки сосудов. Повышение уровня экспрессии Prx1 в клетках гладкой мускулатуры сосудов увеличивает их пролиферативную, миграционную и инвазивную активность. Ингибирование экспрессии TLR4 с помощью мРНК в клетках с повышенной экспрессией Prx1 подавляет Prx1-опосредованную пролиферативную, миграционную и инвазивную активность клеток гладкой мускулатуры сосудов, что подтверждает важную роль TLR4 в Prx1-опосредованной меж- и внутриклеточной сигнализации [85]. Таким образом, Prx1 регулирует пролиферацию, дифференцировку, инвазию клеток эндотелия и гладкой мускулатуры, а также участвует в поддержании жесткости межклеточного пространства в сосудах.

Prx2 также играет важную роль в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, и утрата функционально активного Prx2 вследствие нокаута гена приводит к гемолитической анемии, повреждению сосудов и селезенки. Для Prx2 было показано, что он участвует в перестройке стенки сосудов (утолщение неоинтимы) через регуляцию тромбоцитарного фактора роста (PDGF – platelet-derived growth factor) [86,87]. PDGF – мощный стимулятор роста эндотелиоцитов, фибробластов и клеток гладкой мускулатуры. Известно, что уровень экспрессии PDGF зависит от концентрации H_2O_2 в клетках, а уровень пероксидазы в свою очередь регулируют пероксидазы, в частности Prx2. Было показано, что Prx2 является отрицательным регулятором экспрессии PDGF. Недостаток Prx2 приводит к росту уровня H_2O_2 внутри клеток и активации рецептора PDGF, так как Prx2 непосредственно взаимодействует с этим рецептором и препятствует передаче сигнала от PDGF [86]. Таким образом, при недостатке Prx2 в ответ на действие PDGF происходит увеличение пролиферативной и миграционной активности клеток.

Недостаток Prx2 усугубляет атеросклероз у мышей, нокаутных по аполипопротеину E (ApoE^{-/-}) [88]. Уровень Prx2 в плазме больных резко возрастает при разрыве аневризмы брюшной аорты [89], что, по-видимому, связано с возрастанием уровня АФК и развитием окислительного стресса, в частности, было показано, что при разрыве аневризмы брюшной аорты примерно в десять раз возрастает уровень супероксид аниона в плазме крови больных [89,90].

На модели ретроградной реперфузии изолированного сердца крысы (по методу Лангендорфа) физиологическими растворами, содержащими пероксиды, показано, что пероксире-

доксиды могут служить маркерами окислительного стресса, так как степень окисления пероксиредоксидов, содержащихся в мышечной ткани, коррелирует с содержанием пероксидов в растворе. Наибольшая чувствительность к окислению отмечена для Prx1 и Prx2. В ходе окисления Prx1/Prx2 происходят структурные перестройки этих белков – образование димеров и олигомеров. Количество олигомеров увеличивается с повышением концентрации пероксидов в перфузионном растворе [91]. Подобные структурные перестройки также показаны для Prx3 в ходе ишемии/реперфузии сердца мыши, что указывает на участие Prx3 в антиоксидантной защите миокарда [92]. Кроме того, было показано, что суперэкспрессия Prx3 у трансгенных мышей предотвращает ремоделинг левого желудочка сердца и снижает степень поражения тканей после искусственно вызванного инфаркта миокарда у мышей [93]. Увеличение уровня Prx3 при развитии патологий сердца, по-видимому, является компенсаторным эффектом в связи с увеличением уровня АФК в тканях. Так, анализ протеома сердечных тканей пациентов с дилатационной кардиомиопатией показал, что повышенный уровень Prx3 ассоциирован с нарушением функции левого желудочка [94].

Белок Prx4 обнаружен как внутри клеток, так и во внеклеточном пространстве. На N-концевой части Prx4 имеется отщепляемая сигнальная последовательность, которая необходима для секреции белка. Секреторная форма Prx4, в установленном состоянии связывается с поверхностью эндотелиальных клеток через взаимодействие с гепарансульфатом, при этом окисленная форма теряет эту способность Prx4, что может быть связано с конформационными изменениями, затрагивающими гепарансвязывающий участок белка. Таким образом, секретированный Prx4 вовлечен в защиту эндотелиальных клеток от внеклеточных АФК и функционирует как мембран-ассоциированная пероксидаза [95]. Было обнаружено, что при сердечно-сосудистых заболеваниях достоверно возрастает уровень Prx4 в крови. Были проанализированы сыворотки крови 8141 пациентов в возрасте от 28 до 75 лет. У пациентов, скончавшихся от сердечно-сосудистых заболеваний (517 человек), уровень Prx4 был более чем в два раза выше, по сравнению со здоровыми пациентами. По-видимому, возрастание уровня Prx4 в крови является компенсаторным эффектом, связанным с прогрессирующим заболеванием и возрастанием уровня АФК в плазме больных. Уровень Prx4 положительно коррелирует с возрастом, массой тела, окружностью

талии, систолическим артериальным давлением, концентрацией глюкозы в крови, триглицеридов, инсулина и воспалительных биомаркеров HS-CRP и прокальцитонина, наблюдается обратная корреляция с концентрацией липопротеинов высокой плотности ($p < 0,001$) [96].

Мыши, нокаутные по гену Ptxb, имеют значительно большие атеросклеротические поражения корня аорты, чем мыши дикого типа [8, 97]. Однако Ptxb не является основным белком в предупреждении атеросклероза, так как его сверхэкспрессия в мышцах, нокаутных по гену ApoE, не предотвращает атеросклеротическое поражение сосудов. Недостаток Ptxb или диета, насыщенная жирами, у нокаутных по гену ApoE мышей приводит к возрастанию числа атеросклеротических бляшек. Антиатеросклеротический эффект Ptxb может быть связан с его способностью восстанавливать пероксиды липидов плазмы крови. Известно, что одним из тяжелых последствий развития атеросклероза являются аневризмы сосудов. Недавно было показано, что Ptxb является маркером развития аневризмы брюшной аорты у человека. У больных с аневризмой брюшной аорты обнаружено увеличение содержания Ptxb в плазме крови (в комплексе с липопротеинами высокой плотности), нейтрофилах и клетках гладкой мускулатуры, причем увеличение содержания Ptxb коррелирует с размером аневризмы брюшной аорты. Известно, что развитие аневризмы сопровождается ростом перекисного окисления липидов и развитием окислительного стресса, по видимому, рост уровня Ptxb в крови больных является защитным эффектом [98]. Кроме того, на мышцах был показан защитный эффект Ptxb от ишемического повреждения сердца при реперфузии. Сердца нокаутных по Ptxb мышей были более чувствительны к ишемии при реперфузии, что проявлялось в повышении уровня малонового диальдегида и более обширных участках инфаркта миокарда [99].

При ретроградной перфузии изолированного сердца крысы раствором Хэнкса, содержащим 200 мкМ H_2O_2 , был показан защитный эффект экзогенного рекомбинантного Ptxb и химерного белка PSH, что проявлялось в нормализации физиологических параметров сердца (частота сердечных сокращений, давление и объем «выбрасываемой» жидкости), снижении уровня перекисного окисления липидов и сохранении нормальной структуры сосудов и кардиомиоцитов сердца. Уровень эндогенного Ptxb в условиях окислительного стресса, вызванного действием H_2O_2 в перфузируемом растворе, существенно возрастал, что коррелирует с результатами других авторов [100]. Иммуногистохи-

мические исследования с применением антител на His-tag, который содержится в рекомбинантных ферментах Ptxb и PSH, показали, что экзогенные Ptxb и PSH распределяются так же, как и эндогенный Ptxb – в наружной оболочке сосуда, примыкающей к соединительной ткани и непосредственно к клеткам миокарда, что может свидетельствовать о тропности распределения Ptxb в тканях сердца [19]. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что рекомбинантный Ptxb и химерный PSH могут быть эффективными агентами в условиях искусственно вызванного окислительного стресса и могут стать основой лекарственных препаратов антиоксидантного действия при лечении сердечно-сосудистых патологий, а также могут найти применение в качестве составного компонента перфузионных сред для сохранения изолированного сердца при трансплантации [101].

Пероксиредоксины при ишемически-реперфузионном поражении почек. В настоящее время, несмотря на существенный успех фармацевтических и хирургических методов терапии, смертность от острого почечного повреждения (ОПП) остается высокой и варьирует в пределах 25–70%, что позволяет считать его одним из важных жизнеугрожающих осложнений, у пациентов с травмой почек, сепсисом, после крупных хирургических вмешательств (пересадка органа).

По механизму патогенетического процесса выделяют постренальное, преренальное и ренальное ОПП. Причиной пострального является обструкция мочевыводящих путей, ведущая к увеличению внутрпочечного давления и снижению скорости клубочковой фильтрации. Преренальное ОПП возникает в ответ на снижение перфузии почек вследствие гиповолемии, шока или ишемии. Главной причиной ренального ОПП является острый тубулярный некроз, который возникает в результате ишемии или воздействия нефротоксических веществ. На ишемические поражения приходится 75% случаев острой почечной недостаточности, наблюдаемой в отделениях интенсивной терапии [101]. В трансплантологии И-Р является главной причиной повреждения тканей или гибели трансплантата (30–40%), приводящей к ранней летальности оперированных пациентов (до 60%) [102,103]. Таким образом, решение проблем И-Р и развивающегося окислительного стресса позволило бы решить многие проблемы с ОПП.

При И-Р-поражении, в ответ на рост уровня АФК происходит компенсаторный рост уровня экспрессии эндогенных ферментов-антиокси-

дантов [104]. В частности, была показана важная защитная роль пероксиредоксинов в нейтрализации окислительного стресса в почках при И-Р-поражении. Уровень пероксиредоксинов возрастает при И-Р, причем профиль экспрессии в нефроне почки имеет сегмент-специфическую картину. Так, в ответ на И-Р уровень Prx1 возрастает в петле Генле, Prx2 в капсуле Шумлянско-Боумана, Prx3 – в проксимальном и дистальном извитых канальцах, Prx4 не меняет уровня экспрессии, рост уровня Prx5 наблюдается во всех канальцах, уровень Prx6 растет в проксимальном извитом канальце и в петле Генле. Такая сегмент-специфическая экспрессия Prx1–6 может быть связана с продукцией различных типов гидропероксидов в различных сегментах нефрона при И-Р. Так, известно, что пероксиредоксины отличаются по эффективности нейтрализации различных типов гидропероксидов, а некоторые Prx способны нейтрализовать только определенный тип пероксидов [2,105]. Например, среди пероксиредоксинов млекопитающих пероксинитрит могут восстанавливать Prx2, Prx5 и Prx6, а гидропероксиды фосфолипидов – только Prx6. Как отмечалось ранее, типичные 2-Cys-пероксиредоксины (Prx1–4) в условиях окислительного стресса проявляют шаперонную активность, что может иметь важное значение при регенерации поврежденных участков нефрона при И-Р-поражении почек. Недавно на 54 пациентах было показано, что Prx3, экспрессирующийся в почечных канальцах, выполняет важную регенеративную функцию при ОПП, вызванном острым тубулярным некрозом. У 33 пациентов наблюдалось восстановление функции почек, причем у этих пациентов наблюдался более высокий уровень экспрессии Prx3, чем у пациентов без нормализации функции почек. Таким образом, уровень Prx3 в почечных канальцах при ОПП может быть использован в качестве прогностического фактора [106]. Кроме того, на изолированных почках свиней было показано, что Prx3 (а также Prx6) является прогностическим фактором при тепловой ишемии, которая возникает после извлечения донорских органов и помещения их в лед перед имплантацией, и является одной из важных причин посттрансплантационной дисфункции органов [107, 108].

Для сохранения изолированных органов перед трансплантацией проводится их перфузия холодными растворами. В ходе перфузии почек в раствор вымываются различные белки, которые позволяют оценить состояние донорского органа. Например, уровень NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) и MMP-2 (matrix

metalloproteinase-2) являются маркерами воспаления, а уровень Prx2 отражает степень антиоксидантной защиты тканей. Оказалось, что в перфузате почек, полученных от мертвых доноров, уровень NGAL, MMP-2 статистически выше, чем в перфузате почек от живых доноров. Иная ситуация получена для Prx2. В перфузате органов от живых доноров уровень Prx2 был значительно выше, возможно, это позволяет легче перенести донорской почке окислительный стресс (на стадии реперфузии) после пересадки [109]. Используя данный подход, можно прогнозировать вероятность приживания донорской почки и избежать посттрансплантационную гибель реципиента.

На животной модели индуцированного липополисахаридами бактерий острого поражения почек была показана защитная функция Prx6. Введение липополисахаридов приводит к развитию мощного воспалительного процесса (через активацию транскрипционных факторов JNK, p38 MAPK и NF-κB) и росту уровня АФК в тканях. В нормальных тканях уровень Prx6 коррелирует с уровнем воспалительного ответа, т.е. чем сильнее воспаление, тем выше уровень Prx6. Внутривенное введение липополисахаридов бактерий (10 мг/кг) трансгенным мышам с повышенным уровнем экспрессии Prx6 приводит к снижению смертности от ОПП, вызванной липополисахаридами, по сравнению с мышами дикого типа. Таким образом, Prx6, снижая липополисахарид-индуцированный рост уровня АФК, обеспечивает защиту от ОПП [110].

Важная защитная функция экзогенных Prx1–6 и химерного белка PSH была показана нами на животных моделях (крысы и мыши) И-Р-поражения почек. В экспериментах с крысами была использована стандартная модель И-Р-поражения почки – с полным клипированием правой почечной ножки в течение 25 и 45 мин, с одновременной нефрэктомией левой почки [111]. Показано, что 45-минутная ишемия несет более тяжелые последствия. Спустя 24 ч от начала реперфузии после 45-минутной ишемии, в крови животных выявлено значительное увеличение уровня креатинина и мочевины по сравнению с контрольной группой, что говорит о сильных нарушениях функционального состояния почек. В группе животных, получавших внутривенное введение PSH (10 мкг/г), концентрации креатинина и мочевины изменились незначительно и находились немного выше верхней границы нормы. Кроме того, гистологический и иммуногистохимический анализ тканей почек животных, получавших инъекцию PSH, показал значительное сохранение структурной

целостности тканей почек (канальцев и клубочков нефронов) и подавление апоптотической гибели клеток по сравнению с контрольной группой животных, подвергнутых И-Р почек без лечения. Таким образом, внутривенное введение химерного белка PSH перед И-Р-поражением способствует подавлению апоптоза, сохранению тканей и быстрому восстановлению нормального функционирования почки [22].

Пероксиредоксины при ишемически-реперфузионном поражении кишечника. Среди внутренних органов тонкий кишечник наиболее чувствителен к И-Р-поражениям, так как имеет очень высокую потребность в кислороде и имеет огромную сосудистую сеть [68,112]. Наряду с общими чертами поражения, присущими большинству тканей – некроз, апоптоз, дисфункция микрососудов, характерной особенностью реперфузионного поражения тонкого кишечника является угнетение перистальтики и бактериальная транслокация, которая может привести к сепсису [112]. Ишемия кишечника приводит к развитию сильного воспалительного ответа, а реперфузия такого огромного сосудистого участка, сопровождается мощным ростом уровня АФК и нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза. Именно в период реперфузии ишемизированного кишечника начинаются процессы деградация слизи кишечника [113], которые сопровождаются отеком, слущиванием эпителия, разрушением собственной пластинки слизистой, поражением микроциркуляторного русла, некротической и апоптотической гибелью клеток [114].

Показано, что при И-Р-поражении тонкого кишечника происходит активация собственной антиоксидантной системы, в частности, была показана активация экспрессии генов P_{rx1-6}, при этом наибольшая индукция наблюдается для P_{rx1}, P_{rx2} и P_{rx6} [27,115,116]. По-видимому, пероксиредоксины играют важную роль в защите тканей кишечника от окислительного стресса. На трансгенных мышах, оверэкспрессирующих P_{rx4} человека, была показана важная защитная роль секреторного P_{rx4}, которая проявлялась в снижении уровня апоптотической гибели энтероцитов, увеличении их пролиферативной активности и снижении воспалительных процессов в слизистой [117]. Болезнь Крона – тяжелое хроническое, иммуноопосредованное гранулематозное воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, которое может поражать все его отделы. Было показано, что почти у 50% больных болезнью Крона в плазме крови обнаружены антитела к P_{rx6}, причем у этих пациентов в 80% случаев наблюдается поражение тонкого кишечника [118]. Уровень экс-

прессии P_{rx6} в нормальной слизистой тонкого кишечника (подвздошной кишке) небольшой и гораздо ниже, чем в толстом кишечнике здорового человека. При болезни Крона уровень P_{rx6} в подвздошной кишке значительно возрастает, что может являться компенсаторным (антиоксидантным) эффектом, в ответ на рост уровня АФК, вызванного хроническим воспалительным процессом в слизистой. Антитела против P_{rx6} у пациентов с болезнью Крона, по-видимому, препятствуют антиоксидантной функции P_{rx6} в кишечнике больных и тем самым провоцируют развитие хронического воспаления. Появление антител к P_{rx6} в плазме крови может служить маркером развития хронического воспалительного заболевания, в частности болезни Крона. Таким образом, очевидна важная защитная функция P_{rx6} в функционировании кишечника. На животной модели И-Р-поражения тонкого кишечника крысы (путем окклюзии верхней мезентеральной артерии кишечника) проведено исследование защитного действия экзогенного P_{rx6}.

Внутривенное введение экзогенного P_{rx6} перед И-Р приводит к минимизации повреждений тканей и снижению апоптотической гибели клеток кишечника и мезентеральных сосудов [27, 116,119]. Введение экзогенного P_{rx6} перед И-Р способствует нормализации уровня экспрессии генов антиоксидантного ответа и апоптоза как в кишечной ткани, так и в мезентеральных сосудах, приближая их к значениям интактных животных, что косвенно указывает на нормализацию окислительно-восстановительного гомеостаза в тканях. Введение P_{rx6} перед И-Р-поражением кишечника способствует восстановлению уровня перфузии тканей кровью и их восстановления практически до нормальных значений, что связано с минимизацией поражения структуры микроциркуляторного русла и слизистой тонкого кишечника, а также с влиянием экзогенного P_{rx6} на миогенный тонус сосудов. Показано, что экзогенный P_{rx6} приводит к росту уровня экспрессии индуцибельной NO-синтазы и росту уровня NO в крови, что способствует расширению сосудов, улучшению циркуляции крови в ишемизированном органе, более быстрому притоку/оттоку метаболитов и препятствует агрегации клеток в мезентеральных сосудах [116]. Таким образом, применение экзогенного P_{rx6} при И-Р-поражении кишечника и мезентеральных сосудов способствует нормализации окислительно-восстановительного гомеостаза в тканях, сохранению их структуры и восстановлению микроциркуляторного русла.

ПОРАЖЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ
ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

Основным поражающим фактором действия ионизирующего излучения является образование в организме большого количества свободных радикалов и АФК, которые приводят к повреждению всех основных биологических макромолекул и развитию окислительного стресса [120,121]. Для нейтрализации окислительного стресса, вызванного действием ионизирующего излучения, применяют радиопротекторы с различными механизмами действия, однако все они далеки от совершенства [122]. В настоящее время известно несколько тысяч различных радиозащитных веществ. В медицинской практике используют лишь немногие из них, однако даже эти радиозащитные вещества малоэффективны при летальных дозах облучения, кроме того, многие радиозащитные вещества высокотоксичны, что ограничивает их применение в более высоких, эффективных концентрациях, поэтому поиски идеального радиопротектора в настоящее время не прекращаются. Широкие масштабы использования мирного атома в энергетике, исследовании космоса, промышленности, сельском хозяйстве и медицине делает эту задачу еще более актуальной [122–125]. Несмотря на все многообразие современных радиопротекторов, в первом эшелоне радиозащиты находятся антиоксидантные препараты, так как они подавляют процессы свободно-радикального окисления, тем самым снижая тяжесть последствий действия ионизирующего излучения [126]. Одним из направлений в создании новых эффективных радиопротекторов является исследование экзогенных ферментов-антиоксидантов, которые по эффективности значительно превосходят низкомолекулярные антиоксиданты и не обладают серьезными побочными действиями, как некоторые синтетические сульфгидрильные радиопротекторы, применяемые в настоящее время [124,126,127].

Ранее были предприняты попытки использования в качестве радиопротекторов таких ферментов, как каталаза и супероксиддисмутаза, однако они были неудачны [32,33,128]. Это объясняется в первую очередь тем, что в общем пуле АФК, образованных в результате облучения, большой процент занимают органические гидропероксиды (продукты окисления липидов, белков и т.д.), а каталаза и супероксиддисмутаза не способны нейтрализовать такие виды АФК. Как упоминалось ранее, именно семейство пероксиредоксинов обладает наиболее широким спектром нейтрализуемых АФК, поэтому применение Prx1–6 в качестве радиопротекторов

представляется наиболее перспективным подходом. К тому же потенциально высокая радиозащитная способность семейства пероксиредоксинов была показана в серии экспериментов на животных и клеточных моделях. Было показано, что многие линии раковых клеток, обладающих высокой устойчивостью к действию ионизирующего излучения, имеют высокий уровень экспрессии пероксиредоксинов, а подавление экспрессии генов Prx1–6 в этих раковых клетках приводило к потере их радиорезистентности [129–134], что позволяет расценивать их в качестве потенциальных мишеней при радиотерапии рака [135]. Воздействие УФ и рентгеновского излучения приводит к увеличению уровня экспрессии Prx1–Prx3 и Prx6 в коже крыс [136,137], а рентгеновское облучение семенников мыши приводит к многократному усилению экспрессии Prx1 и Prx2 [138]. Таким образом, наличие предпосылок о радиозащитных свойствах пероксиредоксинов, а также достаточно успешные испытания экзогенных Prx и их модифицированных форм на других животных моделях искусственно вызванного окислительного стресса позволили провести испытания Prx6, как наиболее изученного представителя семейства, в качестве радиопротектора на модели тотального облучения мышей рентгеновским излучением в сублетальных и летальных дозах (5–11 Гр) [23,24]. Установлено, что экзогенный Prx6 (в концентрации 20 мкг/г) является эффективным радиозащитным препаратом при его внутривенном введении за 15 мин до облучения рентгеновскими лучами (5–11 Гр), при таких условиях фактор изменения дозы равен 1,4. Показано, что введение Prx6 уменьшает у облученных животных тяжесть радиационной лейко- и тромбоцитопении, а также предотвращает деструкцию и массовую гибель эпителиальных клеток тонкого кишечника. Введение экзогенного Prx6 оказывает влияние на экспрессию генов антиоксидантного ответа, репарации ДНК, апоптоза и воспалительных процессов, как у интактных животных, так и животных, подвергнутых воздействию ионизирующей радиации. При этом мутантная форма Prx6 (C47S), лишенная пероксидазной активности, также обладает радиозащитным действием. По-видимому, радиозащитный эффект Prx6 обусловлен как его пероксидазной активностью, обеспечивающей нейтрализацию широкого спектра перекисных субстратов, так и его сигнально-регуляторной функцией, которая способствует запуску восстановительных процессов в стрессовых условиях. По-видимому, сигнальная функция экзогенного Prx6 осуществляется через TLR4/NF-κB-сигнальный путь [139]. Взаи-

действие Prx6 с TLR4 запускает каскад процессов, основную роль в которых выполняет NF-κB, что позволяет запустить процессы экстренной репарации клетки и подавить апоптоз [140]. Для некоторых других представителей семейства пероксиредоксинов также показано влияние на TLR4/NF-κB сигнальный путь [53]. Еще одним ключевым фактором, регулирующим ответ клетки на окислительный стресс, является транскрипционный фактор NRF2 (nuclear related factor 2), который активирует синтез мРНК многих антиоксидантных ферментов [141–143]. В нормальных условиях NRF2 находится в связанном состоянии со своим ингибитором – Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1). В условиях окислительного стресса остатки цистеинов молекулы Keap1 окисляются, что приводит к изменению его конформации, распаду комплекса и высвобождению Nrf2. Свободный NRF2 проникает в ядро, связывается со специфическими участками ДНК – ARE (antioxidant response element) и активирует транскрипцию генов антиоксидантного ответа [144]. Введение Prx6 интактным животным снижает уровень экспрессии гена NRF2, а введение Prx6 перед облучением мышей в дозе 1,5 Гр нормализует уровень транскрипции NRF2 до нормальных значений. Известно, что сигнальные пути NF-κB и NRF2 тесно связаны друг с другом. Увеличение уровня NF-κB подавляет экспрессию гена NRF2 и наоборот [145]. Условия «переключения» между путями NF-κB и NRF2 в существенной степени зависят от биологического вида, типа тканей и физиологического состояния организма [146,147], причем ключевую роль в этом процессе могут играть пероксиредоксины. Исследование сигнально-регуляторной функции пероксиредоксинов является предметом интереса многих исследователей. Для пероксиредоксинов показано участие во многих сигнально-регуляторных путях клетки, как в нормальных условиях, так и при окислительном стрессе. На сегодняшний день для пероксиредоксинов показано участие в многочисленных сигнальных путях, среди которых можно отметить следующие: NRF2/KEAP1, TLR4/NF-κB, PI3K-Akt, AP-1/JNK, JAK2/STAT3, mTOR/p70S6K, Hh/Gli1 [139,148–151]. Вероятно, пероксиредоксины (Prx) являются своего рода переключателями между этими сигнальными путями. Известно, что тиолсодержащие ферменты весьма чувствительны к изменению содержания АФК в клетках. В зависимости от концентрации пероксидов меняется степень окисления цистеина (Cys-SH, -SOH, -SO₂H, -SO₃H) в активном центре пероксиредоксинов, что в свою очередь влияет на их физико-хи-

мические свойства. К примеру, 2-Cys-пероксиредоксины (Prx1–Prx4) при окислении образуют олигомерные структуры, обладающие шаперонной активностью, а 1-Cys-пероксиредоксины (Prx6) начинают проявлять активность фосфолипазы A2. Таким образом, благодаря высокой лабильности тиоловых групп в активном центре, пероксиредоксины могут достаточно тонко «чувствовать» изменения в окислительно-восстановительном статусе клетки и направлять ее дальнейшее развитие в зависимости от степени этих изменений, «переключая» с одного сигнального пути на другой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пероксиредоксины – это многофункциональные ферменты, которые играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках и тканях, участвуют в передаче меж- и внутриклеточных сигналов [2,150–157]. Пероксиредоксины представлены во всех компартментах клетки, а некоторые из них секретируются в межклеточное пространство, оказывая влияние на всех уровнях организации организма. В частности, пероксиредоксины, локализованные в ядре клетки, взаимодействуют с важнейшими транскрипционными факторами клетки (NF-κB, p53, С-Мус, PTEN, p53 и др), тем самым модулируя экспрессию многих генов [3,158]. Пероксиредоксины в большинстве клеток имеют внутриклеточную локализацию и выполняют защитную (антиоксидантную) функцию. При нарушении целостности плазматической мембраны клетки, под действием различных неблагоприятных факторов (вирусные/бактериальные инфекции, токсины, ионизирующее излучение и т.д.) пероксиредоксины попадают в экстраклеточное пространство и начинают выполнять функцию сигнальных молекул опасности [159]. Важно отметить, что экстраклеточные формы пероксиредоксинов могут играть двойственную роль – как положительную, так и отрицательную. В одних случаях экстраклеточные формы пероксиредоксинов способствуют активации иммунной системы и запуску регенерационных процессов, а в других стимулируют ангиогенез и рост опухолей [159–163].

Нарушение функции пероксиредоксинов, изменение уровня их экспрессии или локализации, приводит к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках и тканях, что в свою очередь приводит к развитию различных заболеваний. При некоторых заболеваниях, сопровождающихся развитием мощного окислительного стресса, применение экзогенных пе-



Рис. 3. Возможные применения пероксиредоксинов в биомедицине.

роксиредоксинов позволяет скорректировать течение патологического процесса и способствует более быстрому восстановлению организма, однако возможность применения экзогенных пероксиредоксинов требует детального исследования на модельных экспериментах. Несомненно, дальнейшие исследования пероксиредоксинов и их функций имеют важное фундаментальное и практическое значение (рис. 3).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МК-2261.2017.4), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-04-00356-а) и Программы Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология и пост-геномные технологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. Flohé and J. R. Harris, *Sub-Cellular Biochemistry* **44**, 1 (2007).
2. М. Г. Шарапов, В. К. Равин и В. И. Новоселов, *Молекуляр. биология* **48**, 600 (2014).
3. S. G. Rhee and I. S. Kil, *Annu. Rev. Biochem.* **85**, 1 (2016).
4. J. Kisucka, A. K. Chauhan, I. S. Patten, et al., *Circ. Res.* **103**, 598 (2008).
5. T. H. Lee, S. U. Kim, S. L. Yu, et al., *Blood* **101**, 5033 (2003).
6. L. Li, W. Shoji, H. Takano, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **355**, 715 (2007).
7. Y. Iuchi, F. Okada, S. Tsunoda, et al., *Biochem. J.* **419**, 149 (2009).
8. X. Wang, S. A. Phelan, K. Forsman-Semb, et al., *J. Biol. Chem.* **278**, 25179 (2003).
9. S. N. Radyuk, K. Michalak, V. I. Klichko, et al., *Biochim. Biophys. Acta* **1800**, 1153 (2010).
10. J. M. Hansen, S. Moriarty-Craige, and D. P. Jones, *Free Radic. Biol. Medicine* **43**, 282 (2007).
11. R. Egler, E. Fernandes, K. Rothermund, et al., *Oncogene* **24**, 8038 (2005).
12. S. Y. Park, X. Yu, C. Ip, et al., *Cancer Res.* **67**, 9294 (2007).
13. R. R. Chhipa, K. S. Lee, S. Onate, et al., *Molec. Cancer Res.* **7**, 1543 (2009).
14. S. Y. Kim, T. J. Kim, and K. Y. Lee, *FEBS Lett.* **582**, 1913 (2008).
15. M. Gertz, F. Fischer, M. Leipelt, et al., *Aging* **1**, 254 (2009).
16. H. Ichijo, E. Nishida, K. Irie, et al., *Science (N.Y.)* **275**, 90 (1997).
17. X. Hu, Z. Weng, C. T. Chu, et al., *J. Neurosci.* **31**, 247 (2011).
18. В. З. Ланкин, А. К. Тихазе и Ю. Н. Беленков, *Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей* (РКНПК МЗ РФ, М., 2001).
19. Е. В. Карадулева, Э. К. Мубаракшина, М. Г. Шарапов и др., *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **160**, 584 (2015).

20. В. И. Новоселов, В. К. Равин, М. Г. Шарапов и др., *Биофизика* **56**, 873 (2011).
21. В. И. Новоселов, Л. М. Барышникова, В. А. Янин и др., *Докл. РАН* **393**, 412 (2003).
22. О. А. Палутина, М. Г. Шарапов, А. А. Темнов и В. И. Новоселов, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **160**, 322 (2015).
23. М. Г. Шарапов, С. В. Гудков, А. Е. Гордеева и др., *Докл. РАН* **467**, 355 (2016).
24. M. G. Sharapov, V. I. Novoselov, E. E. Fesenko, et al., *Free Radic. Res.* **51**, 148 (2017).
25. М. Г. Шарапов, В. И. Новоселов и В. К. Равин, *Биохимия* **81**, 571 (2016).
26. M. Sharapov, A. Volkova, E. Mubarakshina et al., *Eur. Respirat. J.* **42**, 57s (2013).
27. А. Е. Гордеева, А. А. Темнов, А. А. Чарнагалов, et al., *Digestive Dis. Sci.* **60**, 3610 (2015).
28. A. Bolhassani, B. S. Jafarzade, and G. Mardani, *Peptides* **87**, 50 (2017).
29. A. L. Marschall, C. Zhang, and S. Dübel, *Methods Mol. Biol.* **1513**, 201 (2017).
30. E. Kubo, D. P. Singh, N. Fatma, and Y. Akagi, *Life Sci.* **84**, 857 (2009).
31. A. Petkau and W. S. Chelack, *Int. J. Radiat. Biol.* **26**, 421 (1974).
32. A. Petkau, *Photochem. Photobiol.* **28**, 765 (1978).
33. A. Petkau, *Brit. J. Cancer. Suppl.* **8**, 87 (1987).
34. A. M. Michelson, K. Puget, and G. Jadot, *Free Radic. Res. Commun.* **2**, 43 (1986).
35. Y. Manevich, T. Shuvaeva, C. Dodia, et al., *Arch. Biochem. Biophys.* **485**, 139 (2009).
36. I. V Peshenko and H. Shichi, *Free Radic. Biol. Medicine* **31**, 292 (2001).
37. V. L. Kinnula, S. Lehtonen, R. Kaarteenaho-Wiik, et al., *Thorax* **57**, 157 (2002).
38. Y. Guo, S. F. Ma, D. Grigoryev, et al., *Proteomics* **5**, 4608 (2005).
39. S. A. Gharib, E. Nguyen, W. A. Altemeier, et al., *Eur. Respirat. J.* **35**, 1388 (2010).
40. A. B. Fisher, C. Dodia, S. I. Feinstein, et al., *J. Lipid Res.* **46**, 1248 (2005).
41. T. S. Kim, C. Dodia, X. Chen, et al., *Am. J. Physiol.* **274**, L750 (1998).
42. A. G. Chuchalin, V. I. Novoselov, O. N. Shifrina, et al., *Respirat. Medicine* **97**, 147 (2003).
43. A. B. Fisher, *Antioxidants and Redox Signaling* **15**, 831 (2011).
44. A. B. Fisher, J. P. Vasquez-Medina, C. Dodia, et al., *Redox Biol.* **14**, 41 (2018).
45. J. Hay, S. Shahzeidi, and G. Laurent, *Arch. Toxicol.* **65**, 81 (1991).
46. S. B. Wallach-Dayana, G. Izbicki, P. Y. Cohen, et al., *Ame. J. Physiol.* **290**, L790 (2006).
47. N. Kikuchi, Y. Ishii, Y. Morishima, et al., *Am. J. Respirat. Cell Mol. Biol.* **45**, 600 (2011).
48. K. M. Wynalda and R. C. Murphy, *Chem. Res. Toxicol.* **23**, 108 (2010).
49. K. C. Thompson, A. R. Rennie, M. D. King, et al., *Langmuir* **26**, 17295 (2010).
50. M. K. Pulfer, C. Taube, E. Gelfand, et al., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **312**, 256 (2005).
51. L. Mullen, E. M. Hanschmann, C. H. Lillig, et al., *Mol. Medicine* **21**, 98 (2015).
52. R. Yanagisawa, E. Warabi, K. I. Inoue, et al., *J. Biochem.* **152**, 595 (2012).
53. J. R. Riddell, X. Y. Wang, H. Minderman, et al., *J. Immunol.* **184**, 1022 (2010).
54. P. A. Bromberg, *Biochim. Biophys. Acta* **1860**, 2771 (2016).
55. B. Knoop, V. Argyropoulou, S. Beckerm, et al., *Molecules and Cells* **39**, 60 (2016).
56. N. Liu, L. Xue, Y. Guanm, et al., *Biomed. Environ. Sci.* **29**, 584 (2016).
57. S. Kook, P. Wang, L. R. Youngm, et al., *J. Biol. Chem.* **291**, 8414 (2016).
58. Y. C. Lien, S. I. Feinstein, C. Dodia, and A. B. Fisher, *Antioxid. Redox Signal.* **16**, 440 (2012).
59. B. Benipal, S. I. Feinstein, S. Chatterjeem, et al., *Redox Biol.* **4**, 321 (2015).
60. M. Jo, H. M. Yun, K. R. Parkm, et al., *Free Radic. Biol. Medicine* **61**, 453 (2013).
61. H. M. Yun, K. R. Park, H. P. Leem, et al., *Free Radic. Biol. Medicine* **69**, 367 (2014).
62. H. M. Yun, M. H. Park, D. H. Kimm, et al., *Oncogene* **33**, 5193 (2014).
63. M. Jo, H. M. Yun, K. R. Park, et al., *PLoS One* **9**, 1 (2014).
64. H. Jiang, L. Wu, M. Mishram, et al., *Am. J. Cancer Res.* **4**, 445 (2014).
65. В. И. Новоселов, *Пульмонология*, № 1, 83 (2012).
66. А. Г. Волкова, М. Г. Шарапов, В. К. Равин и др., *Пульмонология*, № 1, 84 (2014).
67. N. C. Teoh and G. C. Farrell, *J. Gastroenterol. Hepatol.* **18**, 891 (2003).
68. I. H. Mallick, W. Yang, M. C. Winslet, et al., *Digestive Dis. Sci.* **49**, 1359 (2004).
69. S. Cadenas, *Free Radic. Biol. Medicine* **117**, 76 (2018).
70. H. K. Eltzschig and T. Eckle, *Nature Medicine* **17**, 1391 (2011).
71. F. Arslan, D. P. V de Kleijn, L. Timmers, et al., *Current Pharmaceut. Design* **14**, 1205 (2008).
72. A. Cerkezayabekir, F. Sanal, E. Bakar, et al., *Biotechnic and Histochemistry* **92**, 252 (2017).
73. Y. E. Yoon, K. S. Lee, K. H. Choi, et al., *PLoS One* **10**, e0124130 (2015).
74. M. Juhaszova, D. B. Zorov, Y. Yaniv, et al., *Circ. Res.* **104**, 1240 (2009).
75. Н. К. Зенков, В. З. Ланкин и Е. Б. Меньшикова, *Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты* (Наука, М., 2001).
76. H. Z. Chae, H. J. Kim, S. W. Kang, et al., *Diabetes Research and Clinical Practice* **45**, 101 (1999).
77. R. M. Jarvis, S. M. Hughes, and E. C. Ledgerwood, *Free Radic. Biol. Medicine* **53**, 1522 (2012).

78. S. G. Rhee, H. Z. Chae, and K. Kim, *Free Radic. Biol. Medicine* **38**, 1543 (2005).
79. M. C. Sobotta, W. Liou, S. Stöcker, et al., *Nature Chem. Biol.* **11**, 64.
80. J. R. Riddell, P. Maier, S. N. Sass, et al., *PloS One* **7**, e50394 (2012).
81. I. Valiente-Alandi, A. E. Schafer, and B. C. Blaxall, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **91**, 228 (2016).
82. K. Ihida-Stansbury, D. M. McKean, S. A. Gebb, et al., *Circ. Res.* **94**, 1507 (2004).
83. R. P. Tucker and R. Chiquet-Ehrismann, *Int. J. Biochem. and Cell Biol.* **65**, 165 (2015).
84. K. Ihida-Stansbury, J. Ames, M. Chokshi, et al., *Pulmonary Circ.* **5**, 382 (2015).
85. Z. Zhu, X. Zheng, D. Li, et al., *Mol. Med. Reports* **15**, 345 (2017).
86. M. H. Choi, I. K. Lee, G. W. Kim, et al., *Nature* **435**, 347 (2005).
87. Y. S. Bae, J. Y. Sung, O. S. Kim, et al., *J. Biol. Chem.* **275**, 10527 (2000).
88. J. G. Park, J. Y. Yoo, S. J. Jeong, et al., *Circ. Res.* **109**, 739 (2011).
89. S. Urbonavicius, J. S. Lindholt, H. Vorum, et al., *J. Vasc. Surg.* **49**, 455 (2009).
90. F. J. Miller, W. J. Sharp, X. Fang, et al., *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol.* **22**, 560 (2002).
91. E. Schröder, J. P. Brennan, and P. Eaton, *Am. J. Physiol. Heart and Circulatory Physiology* **295**, H425 (2008).
92. V. Kumar, N. Kitaef, M. B. Hampton, et al., *FEBS Lett.* **583**, 997 (2009).
93. S. Matsushima, T. Ide, M. Yamato, et al., *Circulation* **113**, 1779 (2006).
94. E. Roselló-Lletí, E. Tarazón, M. G. Barderas, et al., *PLoS One* **9**, 1 (2014).
95. A. Matsumoto, A. Matsumoto, J. Fujii, et al., *J. Biochem.* **501**, 493 (2000).
96. A. Abbasi, E. Corpeleijn, D. Postmus, et al., *J. Am. Heart Assoc.* **1**, e002956 (2012).
97. X. Wang, S. A. Phelan, C. Petros, et al., *Atherosclerosis* **177**, 61 (2004).
98. E. Burillo, I. Jorge, D. Martínez-López, et al., *Sci. Reports* **6**, 1 (2016).
99. N. Nagy, G. Malik, A. B. Fisher, et al., *Am. J. Physiol. Heart and Circulatory Physiology* **291**, H2636 (2006).
100. K. J. Park, Y. J. Kim, J. Kim, et al., *Korean Circ. J.* **42**, 23 (2012).
101. В. К. Равин, М. Г. Шарапов, В. И. Новоселов и др., Патент РФ № 2012134681 (2014).
102. С. В. Готье и С. М. Хомяков, *Вестн. трансплантологии и искусственных органов* **15**, 5 (2013).
103. O. Kwon, S. M. Hong, T. A. Sutton, et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiology* **295**, F351 (2008).
104. J. R. Godoy, S. Oesteritz, E. M. Hanschmann, et al., *Free Radic. Biol. Medicine* **51**, 552 (2011).
105. М. Г. Шарапов, Н. В. Пеньков, С. В. Гудков и др., *Биофизика* **63**, 232 (2018).
106. C. L. Wu, T. C. Su, C. C. Chang, et al., *Sci. Reports* **7**, 1 (2017).
107. K. J. Halazun, A. Al-Mukhtar, A. Aldouri, et al., *Transplant. Proc.* **39**, 1329 (2007).
108. M. A. Hossain, A. I. De Souza, A. Bagul, et al., *J. Proteomics* **108**, 133 (2014).
109. M. A. J. Moser, K. Sawicka, S. Arcand, et al., *Ann. Transplantat.* **22**, 730 (2017).
110. D. H. Lee, J. H. Park, S. B. Han, et al., *Oncotarget* **8**, 51096 (2017).
111. Q. Wei and Z. Dong, *Am. J. Physiol. Renal Physiology* **303**, F1487 (2012).
112. B. Vollmar and M. D. Menger, *Langenbeck's Arch. Surg.* **396**, 13 (2011).
113. H. Ikeda, C. L. Yang, J. Tong, et al., *Digestive Dis. Sci.* **47**, 590 (2002).
114. G. Wang, J. Yao, Z. Li, et al., *Antioxidants Redox Signal.* **24**, 961 (2016).
115. P. R. Bertolotto, A. T. Ikejiri, F. Somaio Neto, et al., *Acta Circ. Bras.* **27**, 773 (2012).
116. М. Г. Шарапов, А. Е. Гордеева, Р. Г. Гончаров и др., *Биофизика* **62**, 1208 (2017).
117. A. Nawata, H. Noguchi, Y. Mazaki, et al., *PLoS One* **11**, 1 (2016).
118. M. Iizuka, O. Nakagomi, H. Nanjoet, al., *J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia)* **27**, 1388 (2012).
119. A. E. Gordeeva, M. G. Sharapov, I. V. Tikhonova, et al., *Cells Tissues Organs* **203**, (2017).
120. P. A. Riley, *Int. J. Radiat. Biol.* **65**, 27 (1994).
121. J. Cadet, T. Douki, and J. L. Ravanat, *Free Radic. Biol. Med.* **49**, 9 (2010).
122. С. В. Гудков, Н. Р. Попова и В. И. Брусков, *Биофизика* **60**, 801 (2015).
123. S. V Gudkov, N. Y. Shilyagina, V. A. Vodeneev, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 33 (2016).
124. М. В. Васин, *Радиационная биология и радиационная экология* **53**, 459 (2013).
125. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, В. Ю. Ковтун и др., *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **162**, 460 (2017).
126. J. F. Weiss and M. R. Landauer, *Ann. New York Acad. Sci.* **899**, 44 (2000).
127. S. J. Hosseinimehr, *Drug Discovery Today* **12**, 794 (2007).
128. M. W. Epperly, J. A. Melendez, X. Zhang, et al., *Radiat. Res.* **171**, 588 (2009).
129. W. C. Chen, W. H. McBride, K. S. Iwamoto, et al., *J. Neurosci. Res.* **70**, 794 (2002).
130. M. F. Chen, P. C. Keng, H. Shau, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **64**, 581 (2006).
131. G. Li, B. Xie, X. Li, et al., *Oncology Rep.* **33**, 1427 (2015).
132. M. B. Cerda, R. Lloyd, M. Batalla, et al., *Cancer Lett.* **388**, 312 (2017).
133. J. K. Kwee, *BioMed Res. Int.* **2014**, (2014).
134. I. S. Song, H. K. Kim, S. H. Jeong, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **12**, 7163 (2011).

135. B. Zhang, Y. Wang, and Y. Su, *Cancer Lett.* **286**, 154 (2009).
136. S. Zhang, W. Wang, Q. Gu, et al., *Free Radic. Biol. Medicine* **69**, 96 (2014).
137. T. Ito, S. Kimura, K. Seto, et al., *J. Dermatol. Sci.* **74**, 9 (2014).
138. K. Lee, J. S. Park, Y. J. Kim, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **296**, 337 (2002).
139. J. R. Du, X. Kuang, L. F. Wang, et al., *Free Radic. Biol. Medicine* **71**, 165 (2014).
140. C. E. Hellweg, *Cancer Lett.* **368**, 275 (2015).
141. T. Ishii, K. Itoh, S. Takahashi, et al., *J. Biol. Chem.* **275**, 16023 (2000).
142. T. Ishii, *Free Radic. Biol. Medicine* **88**, 189 (2015).
143. Q. Ma, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **53**, 401 (2013).
144. K. Taguchi, H. Motohashi, and M. Yamamoto, *Genes Cells* **16**, 123 (2011).
145. W. Li, T. O. Khor, C. Xu, et al., *Biochem. Pharmacol.* **76**, 1485 (2008).
146. W. Wang, T. Xia, and X. Yu, *Inflammation Res.* **64**, 423 (2015).
147. W. Lee, S. K. Ku, and J. S. Bae, *Inflammation* **38**, 110 (2015).
148. S. U. Kim, Y. H. Park, J. M. Kim, et al., *Stem Cells* **32**, 998 (2014).
149. H. M. Yun, K. R. Park, M. H. Park, et al., *Free Radic. Biol. Medicine* **80**, 136 (2015).
150. F. Gong, G. Hou, H. Liu, et al., *Medic. Oncology* **32**, 455 (2015).
151. R. Wang, J. Wei, S. Zhang, et al., *Oncotarget* **7**, 86816 (2016).
152. M. Mishra, H. Jiang, L. Wu, et al., *Cancer Lett.* **366**, 150 (2015).
153. W. Lu, Z. Fu, H. Wang, et al., *Cancer Lett.* **343**, 190 (2014).
154. S. N. Radyuk, V. I. Klichko, K. Michalak, et al., *FASEB J.* **27**, 1426 (2013).
155. K. Abbas, J. Breton, C. R. Picot, et al., *Free Radic. Biol. Medicine* **47**, 794 (2009).
156. A. Bast, S. F. Erttmann, R. Walther, et al., *Free Radic. Biol. Medicine* **49**, 1881 (2010).
157. X. Zha, G. Wu, X. Zhao, et al., *Cell. Physiol. Biochem.* **36**, 2217 (2015).
158. S. G. Rhee and H. A. Woo, *Antioxid. Redox Signal.* **15**, 781 (2011).
159. E. Vénéreau, C. Ceriotti, and M. E. Bianchi, *Frontiers Immunol.* **6**, 422 (2015).
160. J. R. Riddell, W. Bshara, M. T. Moser, et al., *Cancer Res.* **71**, 1637 (2011).
161. T. Shichita, E. Hasegawa, A. Kimura, et al., *Nature Med.* **18**, 911 (2012).
162. H. C. Whitaker, D. Patel, W. J. Howat, et al., *Br. J. Cancer* **109**, 983 (2013).
163. N. Feldman, A. Rotter-Maskowitz, and E. Okun, *Ageing Res. Rev.* **24**, 29 (2015).
164. B. Zhang, Y. Wang, K. Liu, et al., *Biochem. Pharmacol.* **75**, 660 (2008).
165. Y. D. Yo, Y. M. Chung, J. K. Park, et al., *Exp. Mol. Medicine* **34**, 273 (2002).
166. S. Kiosowski, A. Muchowicz, M. Firczuk, et al., *J. Med. Chem.* **55**, 55 (2012).
167. A. Trzeciecka, S. Klosowski, M. Bajor, et al., *Oncotarget* **7**, 1717 (2016).
168. A. Graczyk-Jarzynka, R. Zagodzdon, A. Muchowicz, et al., *Curr. Opin. Hematol.* **24**, 393 (2017).

The Role of Peroxiredoxins in Pathologies Caused by Oxidative Stress. Prospects of Application of Exogenous Peroxiredoxin

M.G. Sharapov, E.E. Fesenko, and V.I. Novoselov

*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

This review summarizes recent advances in the study of functions of peroxyredoxins in socially significant diseases and the possibility of how to turn research outcomes into practical application is shown. Peroxiredoxins are an evolutionary ancient family of peroxidases that have diverse functions in the cell. They are involved in maintaining cell redox homeostasis, prevent oxidation and aggregation of many important regulatory proteins, thereby affecting the expression level of a huge number of genes. Peroxiredoxins are the enzymes that participate in the transmission of intracellular and intercellular signaling, modulate the response of cells under normal and stress conditions, accompanied by increased levels of reactive oxygen species. Thanks to its versatility and broad representation in all tissues and organs, peroxiredoxins participate in the development or suppression of many pathological conditions. Understanding the molecular mechanisms of these processes will help to develop new directions in the prevention or treatment of many socially significant diseases.

Keywords: peroxiredoxins, oxidative stress, ischemic-reperfusion lesions, chemical and thermal burns, ionizing radiation