

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2201>

ТРИ ВОПРОСА МЕДИЦИНСКОЙ ИНТЕЛЛИГЕНЦИИ: «ЧТО ДЕЛАТЬ С ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ; КТО ВИНОВАТ В ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ СТАРЕНИИ И НУЖНО ЛИ ПРИНИМАТЬ АНТИОКСИДАНТЫ»

В.Г. Цапаев

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
tsapaev@rambler.ru

УДК 612.67:577.24:615.27

Ключевые слова: активные формы кислорода, антиоксиданты Электрон-транспортная цепь.

для ЦИТИРОВАНИЯ. В.Г. Цапаев. Три вопроса медицинской интеллигенции: «что делать с окислительным стрессом; кто виноват в преждевременном старении и нужно ли принимать антиоксиданты». *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2201–2214.

Исходное значение слова медицина — знать, понимать, постигать, различать. Именно постижение и понимание процессов, происходящих в организме пациента, является основанием распознавания болезни и выбора лечения недуга. Современная медицинская наука имеет две ипостаси: собственно медицина как врачевание больного человека и здравоохранение как комплекс общественных организационно-управленческих мероприятий, направленных на поддержание общественного здоровья. При несомненной синергичности этих двух гуманитарных оснований, следует признать, что доминирование общественных форм медицины оказывает тормозящее индивидуальную медицину действие. При этом для личности именно индивидуальная забота о здоровье является приоритетной.

Современные научные мнения основываются на стереотипах, выведенных из статистических заключений, а не на понимании

патогенетических механизмов болезней и их исцеления. Этому в значительной степени способствует бесконтрольное тиражирование непрофессиональной псевдонаучной информации в интернете и СМИ.

Как результат, представления о сущности заболеваний и методах терапии формируются в виде примитивных клише по типу «хорошо-плохо». К таким стереотипам относятся взгляды на окислительные процессы в организме и особенно на антиоксиданты: «Активные формы кислорода — это очень плохо, антиоксиданты — это хорошо».

В данной статье мы хотели бы представить научную точку зрения по этому вопросу с привлечением достижений физиологии и биохимии, тем более что этот раздел науки интенсивно развивается в настоящее время.

THREE QUESTIONS FROM THE MEDICAL COMMUNITY: WHAT TO DO ABOUT OXIDATIVE STRESS; WHAT IS THE CAUSE OF PREMATURE AGING; WHETHER YOU NEED TO TAKE ANTIOXIDANTS

Vadim. G. Tsapaev

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Key words: reactive oxygen species, antioxidants, electron transport chain.

FOR REFERENCES. Vadim. G. Tsapaev. Three questions from the medical community: what to do about oxidative stress; what is the cause of premature aging; whether you need to take antioxidants. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2201–2214.

The original meaning of the word medicine is to know, understand, comprehend, and distinguish. It is the comprehension and understanding of the processes occurring in the patient's body that is the basis for recognizing the disease and choosing treatment for the disease. Modern medical science has two forms: medicine itself as the treatment of a sick person and healthcare as a complex of public organizational and managerial measures aimed at maintaining public health. Given the undoubted synergy of these two humanitarian foundations, it should be recognized that the dominance of social forms of medicine has an inhibitory effect on individual medicine. At the same time, individual health care is a priority for the individual.

Modern scientific opinions are based on stereotypes derived from statistical conclusions, and not on an understanding of the pathogenetic mechanisms

of diseases and their healing. This is largely facilitated by the uncontrolled circulation of unprofessional pseudoscientific information on the Internet and the media.

As a result, ideas about the essence of diseases and methods of therapy are formed in the form of primitive clichés of the “good and bad” type. Such stereotypes include views on oxidative processes in the body and especially on antioxidants: “Reactive oxygen species are very bad, antioxidants are good.”

In this article we would like to present a scientific point of view on this issue, drawing on the achievements of physiology and biochemistry, especially since this section of science is intensively developing at the present time.

Биоэнергетика

В эукариотических клетках хранителем энергии являются фосфатные связи в специализированных молекулах, главным образом в аденозинтрифосфорной кислоте (АТФ).



В свою очередь источником этой энергии являются молекулы углеводов (углеводы, жиры и др.), а именно их углеводородные связи. Энергия одиночной С-Н связи в углеводородах составляет порядка 348 до 436 кДж/моль, а энергия макроэргической фосфатной связи в АТФ составляет около 30 кДж/моль. При окислении глюкозы часть энергии идет на синтез АТФ, а оставшаяся часть в виде электронов, захватывается специализированными их переносчиками никотинадениндинуклеотидом (НАД) и флавинадениндинуклеотидом (ФАД). Расщепление углеводов в гликолизе фактически представляет собой анаэробный процесс и его вклад в синтез АТФ ограничен. Из одной молекулы глюкозы в гликолизе синтезируется 2 АТФ. β-окисление жирных кислот и цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) предназначены для аккумуляции электронов с «избыточной» энергией в НАД и ФАД. Эта энергия и используется для последующего синтеза АТФ в митохондриях.

Электрон-транспортная цепь митохондрий

Митохондрии – это энергетические станции аэробной клетки. Именно здесь в результате окислительно-восстановительных реакций и происходит образование АТФ. Большая часть АТФ образуется именно за счет энергии электронов поступающих в электрон-транспортную цепь митохондрий (ЭТЦ). Строение митохондриальной электростанции напоминает электрический конденсатор, где роль диэлектрика выполняет внутренняя липидная мембрана непроницаемая для электрически заряженных молекул и встроена

ными в неё белковыми структурами-переносчиками протонов и электронов. НАД и ФАД отдают электроны на специализированные переносчики встроены во внутреннюю мембрану митохондрий и эта энергия используется для транспорта протонов из внутреннего пространства митохондрии – матрикса в межмембранное пространство, как это видно на схеме (см. Рисунок 1).

Интенсивность этого процесса составляет 50–200 электронов в секунду на один комплекс. Таким образом, электроны градиентно отдают энергию, по мере их продвижения в ЭТЦ. Динамика энергии электронов показана на рисунке (см. Рисунок 2).

В результате разницы концентраций протонов по обеим сторонам внутренней мембраны создается протон движущая сила (Δp) и, соответственно, мембранный потенциал ($\Delta \psi m$).

В начале ЭТЦ (комплекс CI, Рисунок 1), электроны обладая большей энергией, производят и больше АТФ. НАДН, расположенные в матрице в начале цепи, отдавая электроны и производят 3 АТФ на один водородный переносчик, тогда как цитозольный НАДН из гликолиза отдает электроны позже в цепи и производит только 2 АТФ. Также и ФАДН₂ отдает электроны дистально в цепи и поэтому производит 2 АТФ на каждый водородный переносчик. В итоге ЭТЦ генерирует 32 молекулы АТФ. Синтез АТФ осуществляется на ферментном комплексе АТФ-синтазы (комплекс CV, Рисунок 1). Протоны, проходя через мембрану по каналу в комплексе CV, инициируют реакцию образования АТФ из АДФ и остатка фосфорной кислоты. Для образования одной молекулы АТФ транспортируется 3 – 4 протона.

В итоге кроме АТФ остаются еще протоны (H⁺) и электроны. Эти частицы с энергетической точки не равновесные, то есть не удовлетворяют фундаментальному физическому принципу минимизации потенциальной энергии. Чтобы устранить это противоречие, электрические заряды должны быть сбалансированы. Для этого необходим акцептор электронов, то есть окислитель.

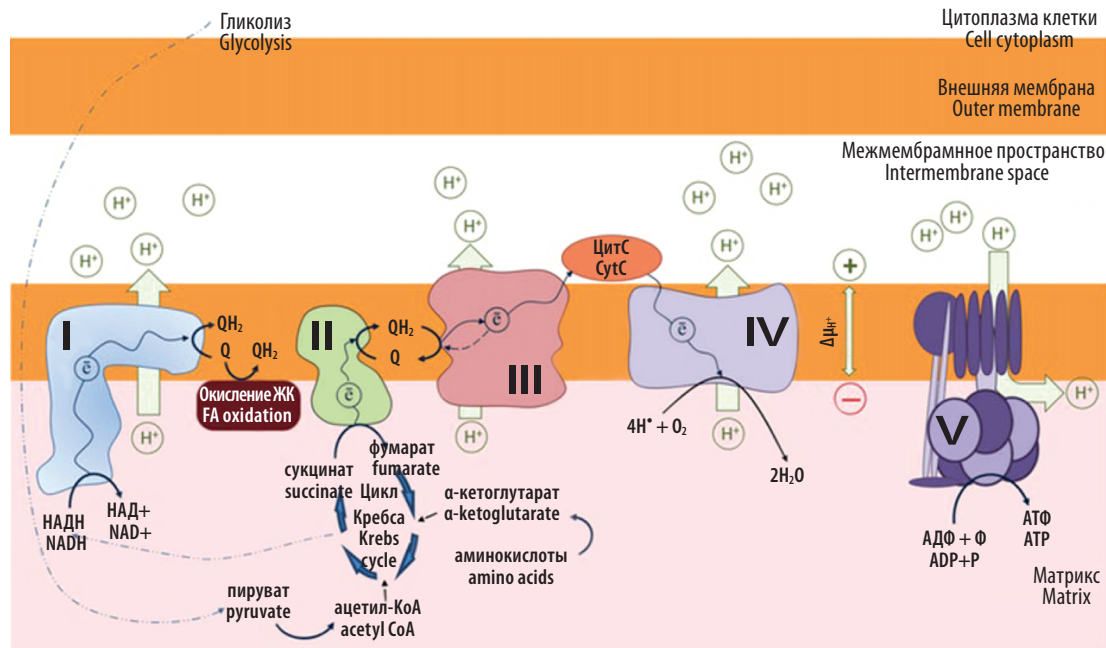


Рисунок 1.
Энергетическая система
митохондрий
и сопряженные
с ней процессы

Figure 1.
The mitochondrial
energy system
and related processes

В нашем аэробном мире таким окислителем является кислород. Кислород – это сильный окислитель, восстановительный потенциал (редокс потенциал) которого при нейтральной pH составляет +800 мВ, тогда как внутриклеточный мембранный потенциал ($\Delta\psi$) приблизительно равен -320 мВ.

Особенностью электронной оболочки кислорода является так называемый спиновый запрет, в соответствии с которым атом кислорода не может одновременно принять два электрона с антипараллельными спинами с подавляющего числа органических молекул – доноров электронов. Фактически этот спиновый запрет на окисление органических соединений, в сочетании с термодинамической необратимостью таких реакций, и определил эволюционно доминирующую роль кислорода как окислителя в биологических процессах. Однако эволюция сумела обойти кинетическую инертность кислорода создав ферменты-оксидазы, катализирующие восстановление кислорода до воды или перекиси водорода [1]. Этот процесс взаимодействия протонов с кислородом происходит на CIV комплексе ЭТЦ (см. Рисунок 1)

$2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ и, соответственно, $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

Активные формы кислорода

Преждевременный выход электронов из ЭТЦ до восстановления кислорода до воды цитохром с-оксидазой вызывает образование активных форм кислорода, а именно супероксид анионов.

В настоящее время имеются доказательства того, что два свободных радикала с низ-

кой молекулярной массой, супероксид-анион (O_2^- ; 32 Да) и оксид азота (NO ; 30 Да), непрерывно производятся в аэробных клетках в специализированных митохондриальных мембранах там, где синтезируется АТФ. Взаимодействие между двумя свободными радикалами, по-видимому, играет роль в регуляции клеточного дыхания посредством ингибирующего действия NO на активность цитохромоксидазы. Чрезмерное производство этих видов свободных радикалов приводит к дисфункции митохондрий.

Свободные радикалы (СР) – это химические соединения с неспаренным электроном на внешних валентных орбиталях. Они являются нормальными метаболитами в аэробных биологических системах, обладают различной активностью: от высокой реакционной способности гидроксильного радикала ($t_{1/2} = 1$ нс) до низкой реакционной способности меланинов ($t_{1/2} =$ дни) с промежуточной реакционной способностью азотистого радикала, оксид азота ($t_{1/2} = 1-10$ с) и убисеминхон ($t_{1/2} = 10$ мс) [2].

Спиновая асимметрия, о которой упоминалось выше, создает предпосылки для образования различных электронных конфи-

Рисунок 2.
Энергия электронов
в ЭТЦ митохондрий

Figure 2.
Electron energy
in the mitochondrial ETC

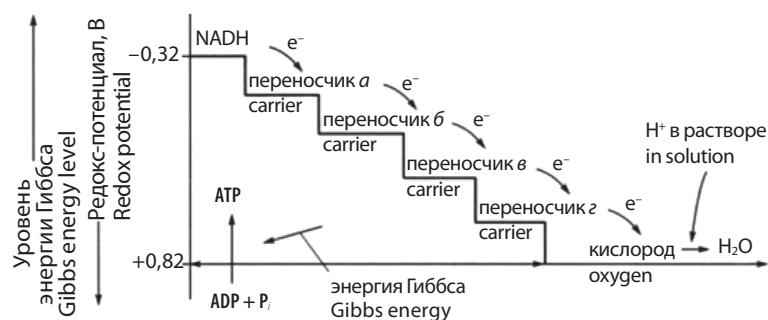




Рисунок 3.
Активные формы
кислорода

Figure 3.
Reactive oxygen species

гураций кислорода – активных форм кислорода (АФК). Эти АФК показаны на рисунке (Рисунок 3).

Важным свойством кислорода, определившим его роль в биологической эволюции, является его хорошая растворимость в жирах (в биологических мембранах), превосходящая растворимость в воде в 4–5 раз. Биологическое действие АФК зависит от их реакционной способности, места локализации и времени жизни. В таблице ниже показано время жизни основных АФК [3].

Супероксид анион

При переносе электрона в электрон-транспортной цепи на электрон иногда может перескакивать на кислород, расположенный внутри мембраны и образовывать супероксид анион ($O_2^{\cdot-}$). В митохондриях этот спонтанно образовавшийся супероксидрадикал под влиянием фермента супероксиддисмутазы 2 (СОД2) дисмутирует в H_2O_2 . Перекись водорода может образовываться также под влиянием фермента ксантиноксидазы.

Таблица 1.
Время жизни АФК

Название св. радикала	Формула	Время полу-жизни
Супероксид анион	$O_2^{\cdot-}$	10^{-6} с
Гидроксил радикал	$OH^{\cdot}$	10^{-10} с
Гидропероксидный радикал	HO_2	10^{-9} с
Алкоксил радикал	$RO^{\cdot}$	10^{-6} с
Пероксил радикал	$ROO^{\cdot}$	17 с
Перекись водорода	H_2O_2	Стабильна
Синглетный кислород	1O_2	10^{-6} с
Озон	O_3	Секунды
Органический пероксид	$ROOH$	Стабилен

Table 1.
ROS lifetime

Name of free radical	Formula	Period of half-life
Superoxide anion	$O_2^{\cdot-}$	10^{-6} s
Hydroxyl radical	$OH^{\cdot}$	10^{-10} s
Hydroperoxide radical	HO_2	10^{-9} s
Alkoxy radical	$RO^{\cdot}$	10^{-6} s
Peroxy radical	$ROO^{\cdot}$	17 s
Hydrogen peroxide	H_2O_2	Stable
Singlet oxygen	1O_2	10^{-6} s
Ozon	O_3	Seconds
Organic Peroxide	$ROOH$	Stable

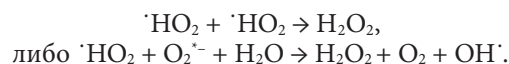
Перекись водорода – соединение стабильное и может перемещаться из матрикса митохондрии в цитоплазму. $O_2^{\cdot-}$ рассматривают как источник всех других радикалов, за исключением нитроксидного радикала и радикала убихинона – семихинона.

Хотя термодинамически образование $O_2^{\cdot-}$ реакция непротиворечивая, чему способствует присутствие в матриксе фермента MnSOD, в реальных условиях $O_2^{\cdot-}$ образуется в небольших количествах. Переносчики электронов, о которых мы говорили ранее, НАДН, а также НАДФН, глутатион и КоQ не участвуют в образовании $O_2^{\cdot-}$. Супероксидный радикал инактивируется с помощью ферментов супероксиддисмутаз, митохондриальной (Mn-SOD) или цитоплазматической (Cu-Zn-SOD).

Кроме митохондрий существует и программируемый синтез супероксид аниона. Фагоциты продуцируют этот радикал в экстрацеллюлярное пространство с бактерицидной целью. Процесс генерации супероксида осуществляется с помощью никотинадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), образующегося при окислении глюкозы в гексозомонофосфатном шунте). Ферментный комплекс генерации супероксид аниона (НАДФН-оксидаза) расположен на цитоплазматической мембране.

Гидропероксидный радикал (HO_2)

При своем формировании супероксид радикал приобретает заряд и, соответственно, экстрагируется из липидного окружения мембраны. В водной фазе при присоединении к супероксидному радикалу протона образуется гидропероксидный радикал HO_2 или $^{\cdot}HO_2$. Этот радикал химически гораздо более активен, чем супероксид. В условиях, соответствующих свойствам цитоплазмы около 1% супероксидного радикала, трансформируется в гидроксипероксид [4]. $^{\cdot}HO_2$ частица элеткронейтральная, поэтому может проникать в липидную структуру мембран, где она активно реагирует с полиненасыщенными жирными кислотами, в отличие от других радикалов. Этот радикал может спонтанно инактивироваться в клетке:



Перекись водорода (H_2O_2)

Перекись водорода не является свободным радикалом, но представляет собой реакционноспособную молекулу, имеющую большое значение, поскольку из неё может образовываться гидроксильный радикал $OH^{\cdot}$ в присутствии металлов, таких как железо,

по известной реакции Фентона. В клетках млекопитающих H_2O_2 образуется двумя путями: ферментативным и неферментативным. Неферментативный способ генерации H_2O_2 , как отмечено ранее, заключается в восстановлении аниона O_2^- под действием e^- и H^+ . Этот процесс имеет место в митохондриях в результате восстановления O_2 в ЭТЦ (комплексы I–IV). Ферментативный путь начинается с аниона O_2^- и включает фермент супероксиддисмутазу, СОД1, СОД2 и СОД3. В отличие от воды H_2O_2 менее проницаема через мембраны, что, в свою очередь, зависит от фосфорилирования и гликозилирования мембранных белков, от липидного состава (липидные рафты) и осмотического растяжения липидных бислоев. H_2O_2 участвует во многих физиологических процессах, таких как передача гипоксического сигнала, дифференцировка и пролиферация клеток, а также играет роль в опосредовании иммунных ответов. Однако её эффекты проявляются в зависимости от клеточного контекста, его местной концентрации, а также времени воздействия [5]. Ареал активности перекиси водорода охватывает различные клеточные компартменты (см. Рисунок 4).

Перекись водорода наряду с супероксидным радикалом участвует в генерации гипохлорида – хлорсодержащего активного вещества, используемого фагоцитами для инактивации бактерий и вирусов: $H_2O_2 + Cl^- = OCl^-/HOCl$.

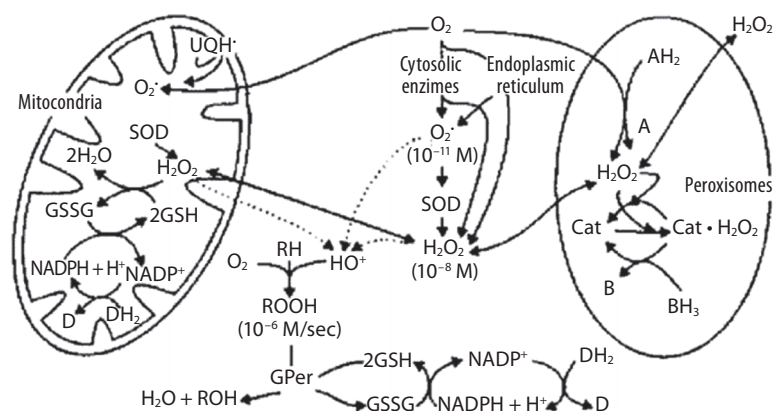
Производные АФК

АФК порождают широкий спектр свободно-радикальных соединений при взаимодействии с другими соединениями. На рисунке (см. Рисунок 6) представлена иерархическая схема этих производных.

В результате взаимодействия гидропероксидного радикала с жирными кислотами биологических мембран образуются липогидропероксиды и, соответственно, их производные – радикалы липидов.

Оксид азота (NO)

Оксид азота – это соединение со свободным неспаренным электроном на внешней азота. Это свойство определяет высокую реакционную способность оксида азота. Кроме того, NO может диффундировать со скоростью около 50 мкм/с в водном растворе и легко проникает через биологические мембраны. Период полураспада NO в организме составляет около 10 с, хотя существует несколько долгоживущих родственных NO радикалов, которые увеличивают его временную и пространственную биоактивность (см. Рисунок 7).



В организме человека и млекопитающих оксид азота образуется, главным образом, в результате окисления гуанидиновой группы аминокислоты L-аргинина с одновременным синтезом другой аминокислоты цитрулина под влиянием фермента NO-синтазы.

Оксид азота является одним из важнейших регуляторных транзиторов в организме. Благодаря своему нейтральному заряду и высокой диффузионной способности и реакционной активности регуляторные эффекты этого радикала многочисленны и разнообразны:

1. стимуляция расширения просвета сосудов
2. участие в ремоделировании сосудов, а также образовании новых
3. необходимость для нормальной работы сердца и центральной нервной системы
4. противодействие образованию злокачественных клеток
5. регуляция синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в митохондриях
6. регуляция функционирования митохондрий как кальций-депонирующей структуры
7. активация гликолиза
8. регуляция поглощения глюкозы и жирных кислот скелетными мышцами
9. подавление агрегации и адгезии тромбоцитов
10. участие в регуляции ПОЛ

Рисунок 4.

Схема клеточного метаболизма гидроперокси с указанием внутриклеточных источников и соответствующих путей детоксикации [2]

Figure 4.

Diagram of the cellular metabolism of hydroperoxide with indication of intracellular sources of species of partial oxygen reduction and corresponding detoxification pathways (6)

Figure 5.

Classification of active radicals

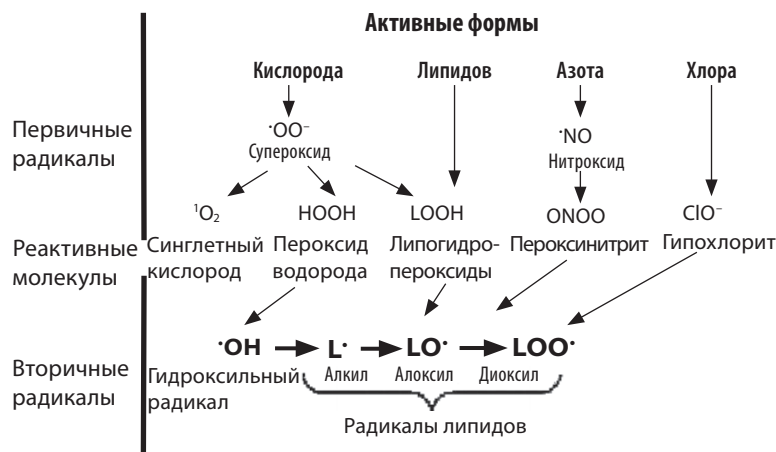
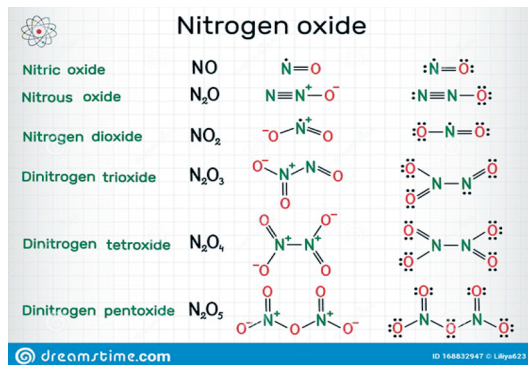


Рисунок 6.
Радикалы – производные оксида азота

Figure 6.
Radicals – derivatives of nitric oxide



11. в физиологических концентрациях NO выступает как антиоксидант, который тормозит развитие радикальных окислительных реакций, связываясь со свободными и входящими в состав гема ионами Fe²⁺ и ингибируя разложение перекисей

12. регулирует деятельность желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и органов дыхания

13. ускоряет заживление ран и образование новой костной ткани

14. формирует питьевое и пищевое поведение, посредством регуляции кровотока и обмена солей в почках и пищеварительной системе.

15. Обеспечивает функции репродуктивных органов

Компартментизация АФК

В силу того, что окислительно-восстановительные реакции в клеточных метаболических процессах представлены повсеместно, генерация АФК происходит в различных

компартаментах: митохондрии, клеточные мембраны, цитоплазма, эндоплазматический ретикулум, пероксисомы, лизосомы. АФК с высокой реакционной способностью (ОН[•]) и низкой проникаемостью (O₂) ограничены собственными компартаментами. Основными продуцентами АФК в плазматической мембране клетки, по-видимому, являются НАДФН-оксидазы. Генерация супероксидного радикала НАДФН-оксидазным комплексом в виде окислительного взрыва в специализированных клетках – фагоцитах хорошо известна. Здесь этот инструмент используется как «бактерицидное оружие». Свободно-радикальные (СР) процессы происходят и в других клеточных компартаментах. Эти данные показаны в таблице (см. Таблица 2).

Принимая во внимание такое обилие возможностей генерации АФК, для поддержания окислительно-восстановительного баланса клетка должна обладать не меньшими возможностями контроля уровня АФК. Это равновесие обеспечивается антиоксидантными ферментами, такими как: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза.

Утечка протонов и электронов

В реальных условиях часть электронов и протонов отклоняются от маршрута ЭТЦ. Это ускользание называют утечкой электронов и утечкой протонов. Эти два процесса тесно связаны друг с другом. Образование супероксида в значительной степени зависит от Δр вследствие утечки протонов. Увеличение утечки протонов сопровождается усилением продукции митохондриального супероксида [6]

Таблица 2.
Генерация АФК в клеточных компартаментах

Клеточный компартмент	Источники АФК
Митохондрия	ЭТЦ, пируватдегидрогеназа, α-кетоглутаратдегидрогеназа, дигидрооротатдегидрогеназа
Цитоплазма	Липооксигеназа, циклооксигеназа, ксантинооксидоредуктаза
Эндоплазматический ретикулум (ЭР)	НАДФ-оксидазы 4 и 5, цитохром Р-450, флавиносодержащие моноаминоксидазы, гидролазы пролина и лизина? Оксидоредоксин ЭР, реакция Фентона
Пероксисомы	Ацил-КоА, 2-гидроксиациддегидрогеназа, D-аспартатдегидрогеназа, аминокислотные группировки белков, ксантинооксидоредуктаза
Лизосомы	Лизосомальная окислительно-восстановительная цепь, реакция Фентона
Ядро	Реакция Фентона, НАДФ4-оксидаза
Плазматическая мембрана	НАДФ1,2 -оксидазы, DUOX1/2, липооксигеназы, циклооксигеназы

Table 2.
ROS Generation in Cellular Compartments

Cellular compartment	ROS sources
Mitochondrion	ETC, pyruvate dehydrogenase, α-ketoglutarate dehydrogenase, dihydroorotate dehydrogenase
Cytoplasm	Lipoxygenase, cyclooxygenase, xanthine oxidoreductase
Endoplasmic reticulum (ER)	NADP oxidases 4 and 5, cytochrome P-450, flavin-containing monoamine oxidases, proline and lysine hydrolases? Oxidoredoxin ER, Fenton reaction
Peroxisomes	Acyl-CoA, 2-hydroxyacid dehydrogenase, D-aspartate dehydrogenase, aminoacid groups of proteins, xanthine oxidoreductase
Lysosomes	Lysosomal redox chain, Fenton reaction
Nucleus	Fenton reaction, NADP4 oxidase
Plasma membrane	NADP 1,2 -oxidases, DUOX1/2, lipoxygenases, cyclooxygenases

Утечка электронов

Митохондрии являются наиболее значимыми продуцентами активных форм кислорода в клетке в физиологических условиях. Супероксид как побочный продукт, является основным источником внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). Кроме того, его образование зависит также утечки протонов, что может вызывать запуск дегенеративных процессов, способствующие старению. Первичные АФК, генерируемые ЭТЦ, известны как супероксиды. АФК в больших количествах вредны для клеток, поэтому клетка стремится дезактивировать произведенный супероксид путем ферментной дисмутации супероксиддисмутазой (СОД) в перекись водорода в качестве защитного механизма [7]. АФК в меньшем количестве действуют на сигнальные молекулы в различных биологических путях. В то же время связанная с клеточной мембраной никотинамид-адениндинуклеотид-фосфат-оксидаза (НАДФН) может способствовать выработке АФК при определенных патологических состояниях [8].

Начальным местом потери электронов из электрон-транспортной цепи с образованием супероксиды обычно считают семихиноновый радикал ($\text{QH}^\bullet$) или восстановленный флаavin (FMN и FAD). Идентификация конкретного окислительно-восстановительного центра, ответственного за образование АФК из конкретного фермента, особенно актуальна, поскольку скорость производства АФК будет зависеть от степени восстановления этого конкретного сайта. Утечка электронов происходит тогда, когда электроны, прошедшие по дыхательной цепи, выходят до восстановления кислорода до воды в цитохроме с.

При этом оксидаза, реагирующая вместо этого с кислородом с образованием супероксиды. Супероксид может дисмутировать до перекиси водорода. Жирорастворимый гидропероксильный радикал реагирует с полиненасыщенными жирными ацильными группами, образуя углерод-центрированные жирные ацильные радикалы.

Электроны с НАДН переносятся на сайт флавиномононуклеотида (IF) в комплексе I, где они обычно переходят по цепочке Fe-S-центров к сайту связывания убинона (IQ). Как в сайтах IF, так и в IQ эти электроны реагируют с O_2 , образуя супероксид ($\text{O}_2^{\bullet-}$) внутри матрицы. В комплексе III QH_2 связывается с участком QO, где его электроны могут мигрировать свой обычный перенос в Q-цикле и напрямую вступать в реакцию с кислородом, образуя супероксид, который высвобождается по обе стороны внутренней мембраны митохондрий.

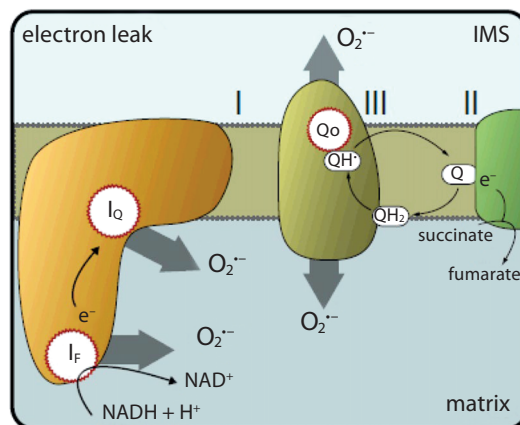
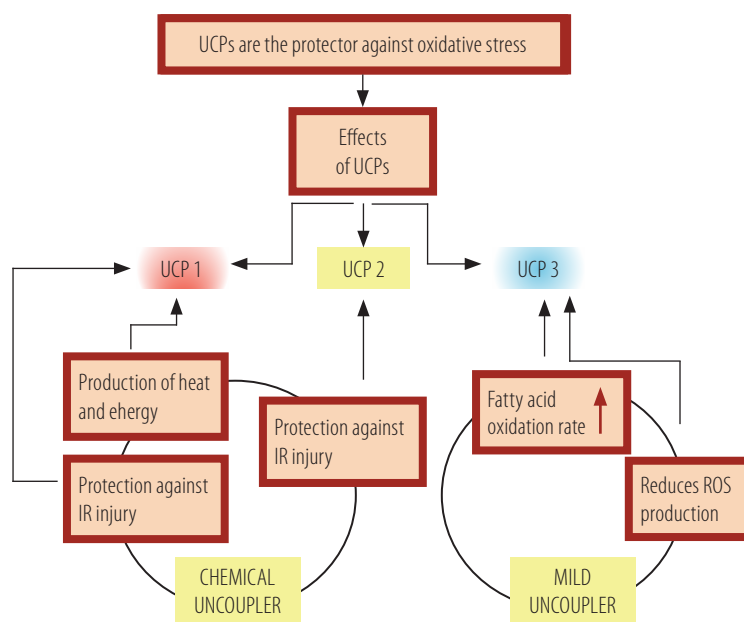


Рисунок 7. Места утечки (потери) электронов из комплексов электрон-транспортной цепи во время транспорта электронов

Figure 7. Places of leakage (loss) of electrons from electron transport chain complexes during electron transport



Утечка протонов

Разобщающий белок (UCP^1) Сегодня известно несколько их разновидностей.

UCP – это интегральный белок встроенный в митохондриальную мембрану. UCP-1 осуществляет перенос протонов в митохондриальный матрикс и, в отличие от АТФ-синтазы, не сопровождается синтезом АТФ. Соответственно, этот процесс снижает выработку АТФ и увеличивает диссипацию тепловой энергии. Семейство гомологов UCP различается по локализации в организме и по их функциональной доминанте. На рисунке 8 показаны эти функции UCP.

UCP облегчают окислительный стресс за счет снижения выработки митохондриальных АФК. Они также защищают клетки от чрезмерной продукции супероксиды и окислительного повреждения, наблюдаемого при патологических ситуациях, таких как инсульт и ишемия/реперфузия (I/R) [9].

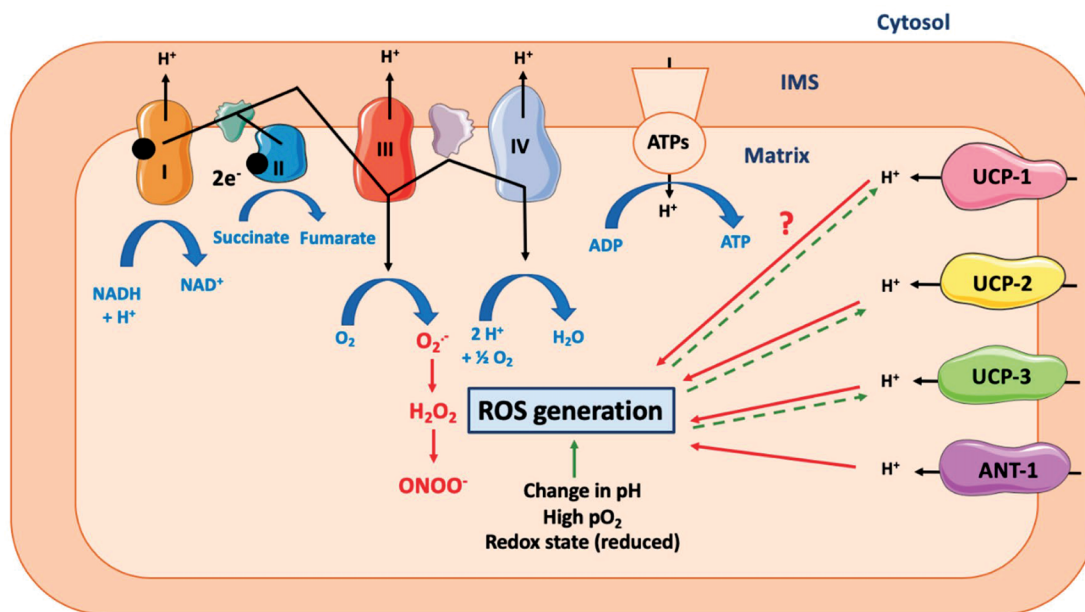
¹ Uncoupled protein – разобщающий белок (термогенин).

Рисунок 8. Основные функции разобщающих митохондриальных белков

Figure 8. Major functions of uncoupling mitochondrial proteins

Рисунок 9.
UCP-1 представляет собой белок, специализирующийся на транспорте протонов через внутреннюю мембрану митохондрий. Разъединяя митохондриальное дыхание, он снижает скорость генерации АФК. Высокое производство АФК также приводит к клеточной адаптации и увеличению экспрессии UCP (пунктирная линия)

Figure 9.
UCP-1 is a protein specializing in proton transport across the inner membrane of mitochondria. By disconnecting mitochondrial respiration, it reduces the rate of ROS generation. High ROS production also leads to cellular adaptation and increased expression of UCP (dotted line)



Утечка протонов действует как дополнительный механизм передачи сигнала путем точной настройки производства АФК. Они усиливают активацию эндотелия во время раннего атерогенеза и способствуют прогрессированию заболевания. Это открывает перспективы для поиска новых возможностей управления процессом утечки протонов как потенциальной терапевтической мишени для лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний [10].

АФК как регуляторные и деструктивные метаболиты клетки

В состоянии клеточного гомеостаза утечка электронов и, соответственно, образование супероксид анионов незначительна и составляет около 2–5%.

АФК, особенно O_2^- и H_2O_2 , являются вторичными мессенджерами биологических процессов, таких как регуляция активности факторов роста, воспаление и реакция на гипоксию [11].

АФК при гомеостазе

В состоянии гомеостаза и, в определенной степени в состоянии аллостаза, АФК выполняют и регуляторную функцию, то есть работают как клеточные регуляторы. АФК участвуют в активации транскрипционных ядерных факторов AP-1 (активирующий протеин-1) и NF- κ B (nuclear factor κ B – ядерный фактор каппа-би) и индукции экспрессии генов при иммунном ответе. АФК также могут индуцировать апоптоз. Предполагают также, что АФК могут выступать и в роли митотических стимуляторов, активируя деление

клеток различных тканей [15]. Более того, кратковременный окислительный стресс оказывается важным фактором в предотвращении старения через активацию митогормезиса, то есть процесса, при котором активные формы кислорода (АФК), вырабатываемые митохондриями в низкой концентрации, действуют как сигнальные молекулы, инициируя каскад клеточных событий, которые в конечном итоге защищают клетки от вредного воздействия и замедляют старение [13]. Эмпирически этот факт хорошо известен из опыта физической тренировки и активного образа жизни, которые современная западная культура, с упорством достойным лучшего применения, пытается подменить идеей «амебного существования» – избегания стресса и жизни без стресса»,

АФК при окислительном стрессе

Смещение баланса в сторону повышенной продукции АФК называется окислительным или окислительным стрессом. При достижении определенного порога в клетке происходят её необратимые изменения дегенерации и распада.

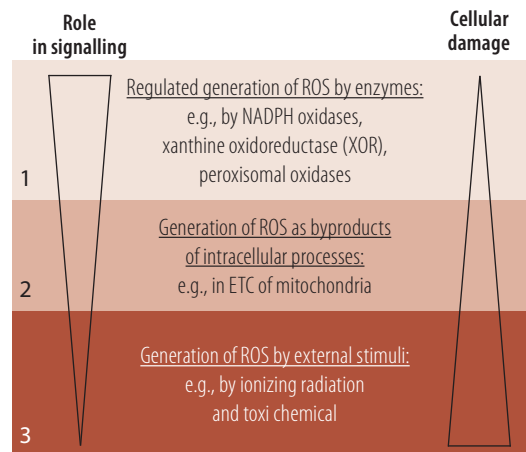
Окислительный стресс возникает при воздействии факторов патогномичных различным заболеваниям. В нём можно выделить три стадии: стадия повышенного образования активных форм кислорода; стадия образования свободных радикалов; стадия образования деструктивных продуктов перекисного повреждения липидов: перекиси и гидроперекиси липидов [13]. Важнейшую роль в развитии окислительного стресса играет первый этап, поскольку он непосредственно связан с нарушением метаболизма

при патологических состояниях и легче поддается фармакокоррекции. Одним из таких патологических факторов является гипоксия. При гипоксии замедляется скорость транспорта электронов в ЭТЦ, что ведет к накоплению восстановленных форм коферментов НАДН, НАДФН, ФАДН и убихинонов и, при дефиците O_2 , происходит его одноэлектронное восстановление до $O_2^{\cdot-}$.

Аналогичный процесс имеет место в клетках ц.н.с. при гипоксии и ишемии. Но кроме этого, развитию окислительного стресса здесь способствуют активный радикал NO – пероксинитрит, а также интерлейкин IL-1 β , фактор некроза опухоли TNF- α и метаболические процессы связанные с синтезом пуриновых и пиримидиновых оснований, ксантина и мочевой кислоты [14]. Возникающая при стрессе и ишемии гиперкатехоламинемия также может быть пусковым механизмом усиления свободнорадикальных процессов в органах-мишенях, особенно в сердце.

В окислительно-восстановительных процессах в клетке задействованы также металлы с переменной валентностью. В рассматриваемом аспекте интерес представляет пара Fe^{2+}/Fe^{3+} , где Fe^{2+} участвует в образовании супероксидного радикала в различных клеточных органеллах: микросомах, митохондриях, при образовании OH $\cdot$ в реакциях Фентона и Хабера-Вейсса (см. выше). Существуют и другие механизмы запуска окислительного стресса. Например, синтезу простагландинов, сопровождающих воспаление сопутствует также образование АФК. Следует также отметить роль фагоцитов в генерации АФК. Эти клетки секретируют АФК в качестве бактерицидного средства защиты. В условиях окислительного взрыва нейтрофилы до 90% потребляемого O_2 преобразуют в $O_2^{\cdot-}$. Миграция фагоцитов в область ишемического повреждения приводит к увеличению концентрации миелопероксидазы, которая при наличии своего субстрата гидропероксида способна быстро вырабатывать гипохлорит-анион (HClO, хлорноватистая кислота). Миелопероксидаза является ключевым фактором, отвечающим за развитие окислительного/галогенирующего стресса при воспалении. Хлорноватистая кислота обладает сильным окислительным действием и играет важную роль в уничтожении патогенов в дыхательных путях и может реагировать с ДНК, индуцировать взаимодействия ДНК-белков, образовывать продукты окисления пиримидинов и присоединять хлориды к основаниям ДНК [15].

Полагают, что окислительный стресс является частью патогенеза таких заболеваний как: преждевременное старение, хронические заболевания рак, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, депрессия, атеросклероз, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и реперфузия (см. Рисунок 11).



Антиоксиданты

АФК способны повреждать биомолекулы, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, что приводит к повреждению клеток и тканей. В исследованиях 1990-х годов была установлена роль свободнорадикальных реакций (СР) в развитии хронических заболеваний и заболеваний связанных со старением [16].

Как уже упоминалось, в минимальных количествах АФК работают как биологические регуляторы. Но при окислительном стрессе, когда количество продуцируемых АФК возрастает начинают проявляться их деструктивные эффекты, что существенно изменяет состояние клеток от легких функциональных расстройств и до повреждающих степеней в виде апоптоза и некроза. В данном контексте под определением «минимальное количество» мы понимаем АФК, которые инактивируются в клетке естественным образом в пределах клеточного гомеостаза. Эта минимальность относительна, о чем говорит сам факт существования системы антиоксидантной защиты. Эволюция ничего не делает по мелочам. Система инактивации реакционных молекул включает ферментативные и неферментативные механизмы детоксикации АФК. Её смысл сводится к преобразованию нестабильного реактивного радикала в стабильный аналог, имеющий завершённую электронную оболочку как это показано на рисунке.

В настоящее время термином антиоксидант определяют любое вещество, способное элиминировать или инактивировать АФК и их производные.

Распространенный в публичном сознании взгляд на окислительно-восстановительные реакции как некое inferнальное зло, убивающее клетки, а на антиоксиданты (АО) как на универсальные спасители жизни, формирует ложный стереотип, искажающий действительное положение вещей. В реальности и АФК и антиоксиданты – это два компонента,

Рисунок 10. Генерация АФК в связи с передачей сигналов и повреждением клеток. 1 – гомеостаз; 2 – аллстаз; 3 – апоптоз и/или некроз (адаптировано из [12])

Figure 10. Generation of ROS in connection with signal transmission and cell damage. 1 – homeostasis; 2 – allstasis; 3 – apoptosis and/or necrosis (adapted from [12])

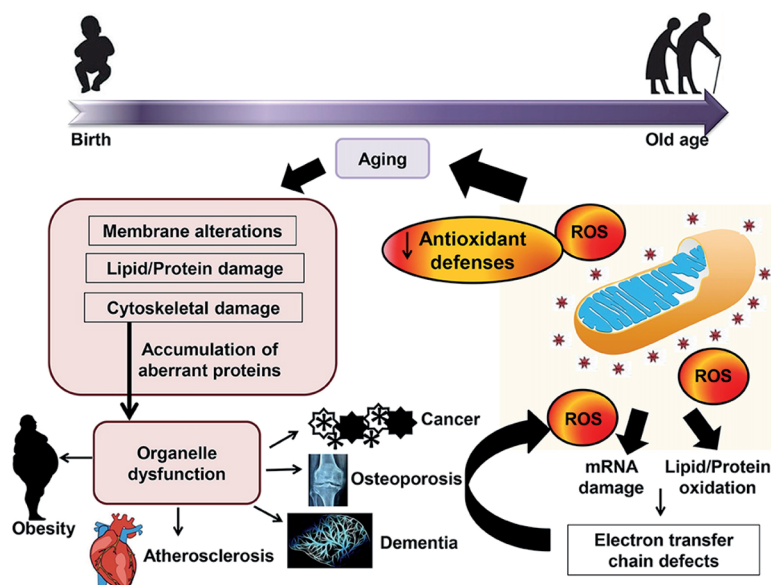


Рисунок 11.
Связь окислительного стресса со старением и возрастными заболеваниями (адаптировано из [18])

Figure 11.
The relationship of oxidative stress with aging and age-related diseases (adapted from [18])

равновесное действие которых и составляет существенную часть процесса, называемого клеточным метаболизмом. Соответственно, рассматривать антиоксиданты как панацею, избавляющую клетку от «злых» окислителей взгляд неверный. Антиоксиданты могут быть как позитивными так и негативными факторами влияющими на «благополучие» клетки [17]. В общем роль АО состоит в том, что они отдают электрон или протон окислителю, тем самым инактивируя активный радикал. При этом АО может становиться химически активным, но в гораздо меньшей степени, чем агрессивный реципиент.

Итак, рассмотрим джентельменский химический набор АО, уравнивающий разрушительное действие АФК. Эндogenous антиоксиданты можно разделить на неферментные и ферментные (энзиматические).

К неферментным антиоксидантам относятся основные внутриклеточные компоненты, обладающие восстанавливающим эффектом: билирубин, мочевая кислота, липое-

вая кислота, альбумин, коэнзимQ, НАДФН и глутатион (GSH). Сюда нужно добавить и витамины А, С, Е, каротиноиды, полифенолы (флавоноиды) и микроэлементы, имеющие экзогенное происхождение. Кроме этого, в клеточном арсенале имеются ферменты с антиоксидантным механизмом действия:

➤ Супероксиддисмутаза (СОД) инактивирующая O_2^-

➤ Каталаза инактивирующая перекись водорода (H_2O_2)

➤ Глутатионпероксидаза инактивирующая как H_2O_2 , так и $ROOH$

➤ Глутатионредуктаза, регенерирующая глутатион

➤ Тиоредоксинредуктаза, защищающая белки от окисления

➤ Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, участвующая в регенерации НАДФН.

Приведенная на рисунке схема стабилизации АФК верна, но не исчерпывает всех способов инактивации СР in vivo. Все многообразие АО можно рассматривать в различных аспектах. Например, важным свойством их является способность растворяться в воде или липидах, что определяет место их действия: водный клеточный компартмент или липидный мембранный.

Рассмотрение АО с химической точки зрения позволяет классифицировать на основе их механизма действия. С этой точки зрения АО прямого действия составляют пять категорий:

1. Донаторы протона. К ним относятся фенолы, азотсодержащие гетероциклические вещества, тиолы, α и β -диенолы и порфирины.

а. Фенолы выражено угнетают реакции ПОЛ, но очень слабо действуют на радикальные АФК и не могут обеспечить эффективную защиту белкам и нуклеиновым кислотам от окислительного повреждения. Некоторые АО фенольного типа (например, часть флавоноидов) могут выступать в роли комплексообразователей и способны хелатировать катионы металлов. К представителям этого класса соединений относятся: токоферолы, гипохолестеринемическое средство пробукол, флавоноиды – обширная группа растительных пигментов обладающих антиоксидантными свойствами, сюда же относятся и катехины. В последнее время внимание исследователей особенно привлекают такие представители флавоноидов как: ресвератрол, кверцетин, леонурин.

б. Азотсодержащие гетероциклические молекулы по механизму действия, сходные с фенольными АО. В этих молекулах атом водорода, связанный с азотом в составе ароматического гетероцикла, обладает высокой подвижностью. К этой группе веществ относится мелатонин гормон эпифиза и 1,4-дигидропиридин (нифедипин).

Free radicals, reactive oxygen species and antioxidants

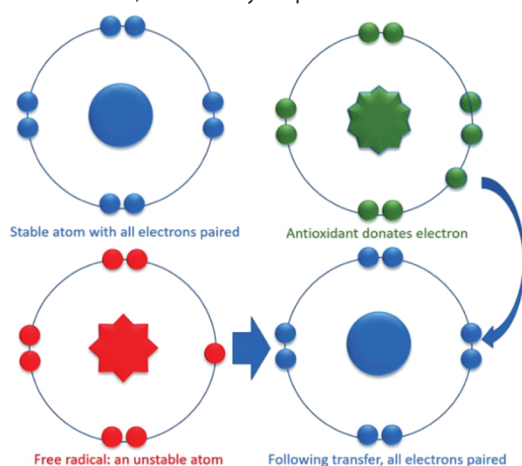
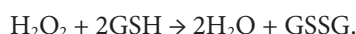


Рисунок 12.
Механизм стабилизации АФК антиоксидантом (из Cell Guidance Systems Ltd)

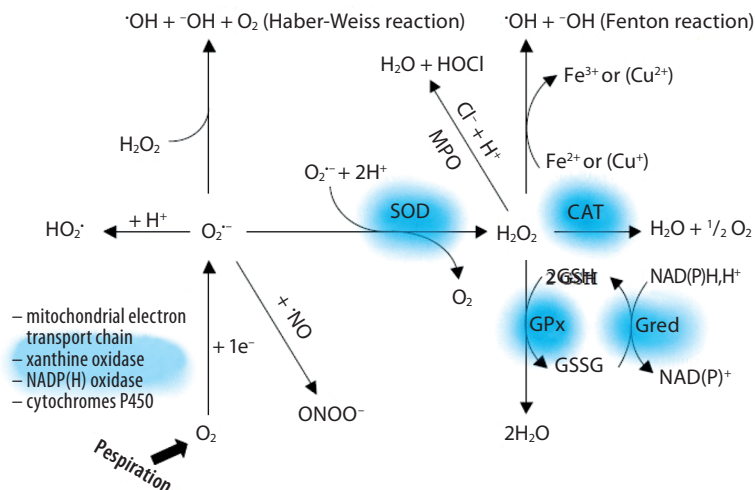
Figure 12.
Mechanism of stabilization of ROS by antioxidant (from Cell Guidance Systems Ltd)

2. Тиолы имеют являются донорами протонов, при этом образуются тиольные радикалы, а также тиолы являются хелаторами катионов переходных металлов (*Хелатирование – это реакция между ионом металла и органическим комплексообразователем, приводящая к образованию кольцевой структуры, которая окружает ион металла и удаляет его*). Тиолы являются более эффективными АО, чем фенольные соединения в плане предотвращения окислительного повреждения белковых структур. К тиолам относятся: глутатион, цистеин, гомоцистеин, N-ацетилцистеин, дигидролипоевая кислота. α -липоевая кислота, являющаяся кофактором, входящим в состав ферментов группы кокарбоксилаз, способна образовывать динамическую окислительно-восстановительную систему, которая принимает участие в переносе ацильных групп ($-\text{COCH}_3$) в составе многокомпонентных ферментных комплексов и действует как ингибитор образования и как «ловушка» для СР. Имеются данные о положительном действии липоевой кислоты как нейропротектора, полученные на моделях таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, диабетическая нейропатия и др. [19]. Внутриклеточный редокс-статус обеспечивается системой тиолов, в первую очередь глутатиона (GSH) и тиоредоксина (TRX), которые создают буферную систему для поддержания более восстановленных по сравнению с внеклеточной средой условий. Глутатион является важнейшим антиоксидантом в клетке. Он участвует в поддержании редокс-статуса за счет нейтрализации перекиси водорода:



Регенерация восстановленного глутатиона (GSH) из глутатион-дисульфида (GSSG) происходит с помощью глутатион-редуктазы: $\text{GSSG} + \text{НАДФН} + \text{H}^+ \rightarrow 2\text{GSH} + \text{НАДФ}^+$. В условиях окислительного стресса из-за быстрого окисления глутатиона соотношение GSH/GSSG падает, но может быстро восстанавливаться до исходного уровня [20]. В случае истощения GSH в какой-либо ткани, его обеспечение может происходить за счет выброса в кровь из депо (печень). Глутатион широко распространен в цитозоле (1–11 мМ), ядрах (3–15 мМ) и митохондриях (5–11 мМ) и является основным растворимым антиоксидантом в этих клеточных компартментах. Недавно было показано, что добавленный извне GSH легко поглощается митохондриями, несмотря на присутствие ~8 мМ GSH в митохондриальном матриксе [20].

Тиоредоксин действует как восстановитель дисульфидных связей в белках и донор электронов для тиоредоксин пероксидазы, при этом он не оказывает влияния на про-



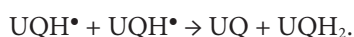
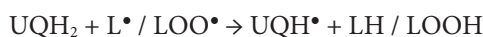
дукцию АФК или на количество восстановленного глутатиона. Восстанавливается тиоредоксин с помощью тиоредоксинредуктазы и НАДФН.

3. α,β -диенолы. Основным представителем данной группы является аскорбиновая кислота, проокислительный эффект которой связан с тем, что она способна легко отдавать протоны водорода с последующим превращением в дегидроаскорбиновую кислоту. В наследство от наших предков нам досталась утрата способности синтезировать аскорбиновую кислоту поэтому она относится к незаменимым кислотам.

4. Порфирины. К ним относится билирубин. Он обладает множественным механизмом действия и способен быть как донором протона, так и комплексообразователем.

5. Полиеновые АО – ретиноиды: ретинол и его эфиры, ретиноевая кислота, ретиаль и каротиноиды: астацин, ликопин, каротины, астаксантин, спириллоксантин и др.

6. Коэнзим Q₁₀. Здесь следует сказать о производном коэнзима Q₁₀ – убиноле. Убинол проявляет выраженные свойства антиоксиданта, предотвращая перекисное окисление мембранных липидов. Он обрывает цепные реакции образования перекисных радикалов, превращаясь в убисемихинон (UQH₂):



Роль антиоксидантов в предотвращении окислительно-восстановительного дисбаланса

Клетки и ткани постоянно подвергаются воздействию реактивных веществ, образующихся в результате метаболизма или внешних факторов, таких как курение, загрязне-

Рисунок 13. Генерация АФК и ферментативные клеточные антиоксиданты (SOD – супероксиддисмутаза; CAT – каталаза; GPx – глутатионпероксидаза; Gred – глутатионредуктаза; NAD(P)H oxidase – НАДФН оксидаза; MPO – миелопероксидаза фагоцитов) (адаптировано из [18])

Figure 13. Generation of ROS and enzymatic cellular antioxidants (SOD – superoxide dismutase; CAT – catalase; GPx – glutathione peroxidase; Gred – glutathione reductase; NAD(P)H oxidase – NADPH oxidase; MPO – myeloperoxidase of phagocytes) (adapted from [18])

ние окружающей среды, пестициды, микробы, аллергены, а также ультрафиолетовое и гамма-излучение, генерирующие свободные радикалы. Проблема возникает тогда, когда генерируемые АФК и их производные не могут в должной мере быть дезактивированы антиоксидантной системой.

Функции антиоксидантов можно разделить на отдельные линии защиты в зависимости от механизмов действия:

➤ АО как профилактические агенты, подавляющие образование новых радикалов (СОД, КАТ и GPx, белки-депо металлов, такие как ферритин и церулоплазмин, и минералы, такие как Se, Cu и Zn

➤ Ловушки СР, которые ингибируют цепные реакции и/или обрывают их: глутатион, альбумин, витамины С и Е, каротиноиды и флавоноиды;

➤ ферменты формирования и репарации и клеточных мембран: липазы, протеазы, ферменты репарации ДНК, трансферазы и метионин-сульфоксидредуктазы

➤ адаптационные структуры генерирующие антиоксидантные ферменты и транспортирующие их месту действия

Возможности использования антиоксидантов

Использование АО для «нормализации» окислительно-восстановительного климата в организме имеет определенные сложности. Во-первых, практически все вещества антиоксидантной природы не демонстрируют классической реакции доза-эффект и при изменении дозы могут оказывать негативные свойства. Во-вторых, остается малоизученным вопрос о усвоения АО, то есть о микробном метаболизме АО в кишечнике, о влиянии АО на микрофлору кишечника, если такое имеется. В-третьих, открытым остается вопрос – всасываются ли АО в неизменном виде или трансформируются в другие соединения. Кроме того, биологические эффекты АО могут быть совершенно различными в зависимости от состояния клеточных структур, с которыми АО взаимодействуют. Например, ингибирование АФК в малигнизированных клетках может вызывать компенсаторную активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАР), что вызовет ускорение роста опухоли при том, что в опухоли

Таблица 3.
Применение АО
как аддитивных средств
при заболеваниях

Группа	Представители	Практическое использование
Флавоноиды	Гесперидин	венозно-лимфатическая недостаточность, геморрой, метроррагии, нарушение микроциркуляции
	Кверцетин	➤ Геморрагические диатезы, ➤ Кровоизлияния в сетчатку глаз, ➤ Гломерулонефриты
Тиолы	Глутатион	➤ Болезнь Паркинсона, ➤ Облитерирующий эндартериит Муковисцидоз, ➤ Эмфизема, ХОБЛ, ➤ Аутизм недоношенных детей, ➤ Контраст-индуцированная нефропатия, Хронический средний отит и др.
α,β-диенолы	Аскорбиновая кислота – водорастворимый АО	➤ Профилактика и лечение ОРВИ, ➤ Аутизм, ➤ Рак молочной железы, ➤ Заболевания ссс и др.заболевания. *
Витамин А фенольный, липофильный АО	➤ ретинол, ➤ ретинолаль, ➤ ретиноевая кислота	➤ Респираторные б-ни, ➤ б-нь Альцгеймера. В больших прооксидантны, токсичны и тератогенны
Витамин Е фенольный АО	Токоферол	➤ атеросклероз, с-с патология, ➤ болезни ЦНС, ➤ акушерство
Каротиноиды – липофильны, Известно > 600 видов	β-Каротин	➤ Сухость роговицы ➤ Болезни ЖКТ
	Ликопин	➤ Ретинопатия (диабет) ➤ Гастропротекция ➤ < риска ИМ ➤ Рак простаты
	Астаксантин	Mit-протектор
	Лютеин и зеаксантин	➤ < риска фотооксидативных повреждений кожи и глаз, ➤ возрастная макулярная дегенерация, ➤ увеиты
Убихинон (Ко-энзим Q10)		➤ Б-нь Паркинсона ➤ Дилатационная кардиомиопатия, ➤ пролапс митрального клапана, ➤ артериальная гипертония
Липоевая кислота (витамин N)		➤ диабетическая полинейропатия ➤ алкогольная полинейропатия, ➤ заболевания печени

* вряд ли возможно изолированное проявление действия аскорбиновой кислоты как антиоксиданта или ко-фермента in vivo.

Group	Representatives	Practical use
Flavonoids	Hesperidin	venous lymphatic insufficiency, hemorrhoids, metrorrhagia, microcirculation disorders
	Quercetin	➤ Hemorrhagic diathesis, ➤ Hemorrhages in the retina of the eyes, ➤ Glomerulonephritis
Thiols	Glutathione	➤ Parkinson's disease, ➤ Obliterating endoarteritis Cystic fibrosis, ➤ Emphysema, COPD, ➤ Autism of premature babies, ➤ Contrast-induced nephropathy, chronic otitis media, etc.
α,β -dienols	Ascorbic acid is a water-soluble AO	➤ Prevention and treatment of acute respiratory viral infections, ➤ Autism, ➤ Breast cancer, ➤ CVD diseases and other diseases. *
Vitamin A phenolic, lipophilic AO	➤ retinol, ➤ retinal, ➤ Retinoic acid	➤ Respiratory diseases, ➤ Alzheimer's disease. In large quantities, they are prooxidant, toxic and teratogenic
Vitamin E phenolic AO	tocopherol	➤ atherosclerosis, cardiovascular pathology, ➤ CNS diseases, ➤ obstetrics
Carotenoids are lipophilic, > 600 species are known	β -Carotene	➤ Corneal dryness ➤ Gastrointestinal diseases
	Lycopene	➤ Retinopathy (diabetes) ➤ Gastroprotection ➤ < MI risk ➤ Prostate cancer
	Astaxanthin	Mit- protector
	Lutein and zeaxanthin	➤ < risk of photo - oxidative damage to the skin and eyes, ➤ Age - related macular degeneration, ➤ uveitis
Ubiquinone (Coenzyme Q10)		➤ Parkinson's disease ➤ Dilated cardiomyopathy, ➤ Mitral valve prolapse, ➤ Arterial hypertension
Lipoic acid (vitamin N)		➤ diabetic polyneuropathy ➤ alcoholic polyneuropathy, ➤ liver diseases

Table 3.
Administration
of AO as additive agents
in diseases

* it is unlikely that an isolated manifestation of the effect of ascorbic acid as an antioxidant or co-enzyme in vivo is possible.

может быть дефицит активатора ядерного фактора каппа-В, делающую её более восприимчивой к химио- и радиотерапии [21–25].

Популярные АО, часто употребляются в качестве добавок в больших количествах и в более высоких дозах, чем те, которые содержатся в пищевых продуктах. Их побочные эффекты известны в медицинском сообществе, однако обыватель мало осведомлен об этом, полагая, что натуральные продукты не могут быть токсичными.

В отношении использования АО при заболеваниях существуют различные, зачастую противоречивые мнения. В таблице мы приводим показания для основных групп АО, для которых был продемонстрирован положительный эффект.

Для минимизации негативного действия окислительного стресса, безусловно важно компенсировать агрессию АФК антиоксидантами. Учитывая изложенное в предыдущем разделе, по-видимому, целесообразно поддерживать этот баланс полноценной диетой содержащей АО естественного происхождения. Прием антиоксидантных добавок имеет смысл только в случае реального дефицита АО, нормализации их уровня, а не в качестве обычного приема. Кроме того, терапевти-

Таблица 4. Пищевые источники антиоксидантов и синергичных металлов и металлоидов

глутатион	Молоко, яйца, св. мясо, спаржа, картофель, перец, морковь, лук, брокколи, авокадо, кабачки, шпинат, чеснок, помидоры, грейпфрут, яблоки, апельсины, персики, бананы и дыня
α -липовая кислота	шпинат, помидоры, горох, брюссельская капуста, рисовые отруби и майонез
антоцианиды	баклажаны, виноград, ягоды
изофлавоноиды	соевые бобы, чечевица, горох и молоко
катехины	красное вино, чай
кверцетин	лук, яблоки
флавоноиды	Черный чай, зеленый чай, цитрусовые, красное вино, лук, яблоки
β -каротины	тыква, морковь, шпинат и петрушка манго, абрикосы
криптоксантины	красный перец, тыква, манго
витамин А	печень, морковь, молоко и яичные желтки
лютеин	зеленые листовые овощи, такие как шпинат и кукуруза.
ликопен	помидоры, абрикосы, розовый грейпфрут и арбуз
витамин С	апельсины, черная смородина, киви, манго, брокколи, шпинат, сладкий перец, клубника
витамин Е	растительные масла, авокадо, орехи, семена и цельнозерновые продукты
Mn	морепродукты, нежирное мясо, молоко и орехи
Se	морепродукты, субпродукты, пост. мясо, цельнозерновые продукты
Zn	морепродукты, нежирное мясо, молоко, орехи
Cu	морепродукты, нежирное мясо, молоко и орехи

Table 4. Food sources of antioxidants and synergistic metals and metalloids

Glutathione	Milk, eggs, holy meat, asparagus, potatoes, peppers, carrots, onions, broccoli, avocado, zucchini, spinach, garlic, tomatoes, grapefruit, apples, oranges, peaches, bananas and melon
α-lipoic acid	spinach, tomatoes, peas, Brussels sprouts, rice bran and mayonnaise
anthocyanides	eggplant, grapes, berries
isoflavonoids	soybeans, lentils, peas and milk
catechins	red wine, tea
quercetin	onions, apples
flavonoids	Black tea, green tea, citrus fruits, red wine, onions, apples
β-carotenes	pumpkin, carrots, spinach and parsley mango, apricots
cryptoxanthines	red pepper, pumpkin, mango
vitamin A	liver, carrots, milk and egg yolks
lutein	green leafy vegetables such as spinach and corn.
lycopene	tomatoes, apricots, pink grapefruit and watermelon
vitamin C	oranges, black currants, kiwi, mango, broccoli, spinach, sweet pepper, strawberries
vitamin E	vegetable oils, avocados, nuts, seeds and whole grain products
Mn	seafood, lean meat, milk and nuts
Se	seafood, offal, lean meat, whole grain products
Zn	seafood, lean meat, milk, nuts
Cu	seafood, lean meat, milk, nuts

REFERENCES

- Grivennikova A.D., Vinogradov V.G. Generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Uspekhi Biological Chemistry*, 2013, vol. 53, p. 245-296. (in Russian).
- Valdez L.B., Arnaiz S.L., Bustamante J. et al. Free radicals chemistry in biological systems. *Biol. Res*, 2000, vol. 33, no. 2. doi: 10.4067/S0716-9760200000200005.
- Tsapaev V.G. *Oxygen and its electronic aura*. Moscow: RUSAINS, 2020. 98 p. (in Russian).
- Bielski B.H.J. Reevaluation of the spectral and kinetic properties of HO₂ and O₂-free radicals. *Photochem Photobiol*, 1978, vol. 28, pp. 645-649. doi: 10.1111/j.1751-1097.1978.tb06986.x.
- Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, vol. 15(6), pp. 411-421.
- Lambert A.J., Brand M.D. Superoxide production by NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) depends on the pH gradient across the mitochondrial inner membrane. *Biochem J*, 2004, vol. 382(Pt 2), pp. 511-517. doi: 10.1042/BJ20040485.
- Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*, 2009, vol. 417(Pt 1), pp. 1-13. doi: 10.1042/BJ20081386.
- Santulli G., Xie W., Reiken S.R., Marks A.R. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, vol. 112(36), pp. 11389-11394. doi: 10.1073/pnas.1513047112.
- Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2018, vol. 1859(9), pp. 940-950. doi: 10.1016/j.bbabbio.2018.05.019.
- Sahlin K., Tonkonogy M., Fernstrom M. The leaky mitochondria. *Physiology News*, 2004, vol. 56, pp. 27-28.
- Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol*, 2011, vol. 194, pp. 7-15.
- Samoylenko A., Hossain J.A., Mennerich D., et al. Nutritional Countermeasures Targeting Reactive Oxygen Species in Cancer: From Mechanisms to Biomarkers and Clinical Evidence. *Antioxid Redox Signal*. 2013, vol. 19(17), pp. 2157-2196. doi: 10.1089/ars.2012.4662.
- Gems D., Partridge L. "Stress-response hormesis and aging: "that which does not kill us makes us stronger". *Cell Metab*, 2008, vol. 7, pp. 200-203.
- Husain M., Bourret T.J., McCollister B.D. et al. Nitric oxide evokes an adaptive response to oxidative stress by arresting respiration. *J Biol Chem*, 2008, vol. 283, pp. 7682-7689.
- Macarthur H., Westfall T.C., Wilken G.H. Oxidative stress attenuates NO-induced modulation of sympathetic neurotransmission in the mesenteric arterial bed of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, vol. 294(1), pp. H183-H189. doi: 10.1152/ajpheart.01040.2007.
- Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol*, 2005, vol. 77(5), pp. 598-625. doi: 10.1189/jlb.1204697.
- Tan B.L., Norhaizan M.E., Liew W-P-P., Sulaiman R.H. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol*, 2018, vol. 16(9), pp. 1162. doi: 10.3389/fphar.2018.01162.
- Halliwell B., Gutteridge J.M. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*, 1990, vol. 280(1), pp. 1-8. doi: 10.1016/0003-9861(90)90510-6.
- Salehi B., Martorell M., Arbisser J.L. et al. Antioxidants: Positive or Negative Actors? *Biomolecules*, 2018, vol. 8(4), pp. 124. doi: 10.3390/biom8040124.
- Bouayed J., Bohn T. ed. Nutrition, Well-being and Health. ISBN: 978-953-51-0125-3, InTech, 2012, pp. 1-22.
- Zaitone S.A., Abo-Elmatty D.M., Shaalan A. Acetyl-L-carnitine and α-lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, vol. 100(3), pp. 347-360.
- Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. The role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. *Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2014, vol. 12(4), pp. 13-21. (in Russian).
- Shen D., Dalton T.P., Nebert D.W., Shertzer H.G. Glutathione redox state regulates mitochondrial reactive oxygen production. *J Biol Chem*, 2005, vol. 280, pp. 25305-25312.
- Cerimele F., Battle T., Lynch R. et al. Reactive oxygen signaling and MAPK activation distinguish Epstein-Barr virus (EBV)-positive versus EBV-negative Burkitt's lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, vol. 102, pp. 175-179.
- Jevan O.C. The Role of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Oxidative Stress. *Int J Pharm Bio Sci*, 2016, vol. 3(6), pp. 1-8.

ческая польза антиоксидантов против рака все еще остается под вопросом. Ниже мы приводим список естественных продуктов, которые могут использоваться для гармонизации антиоксидантного состава пищи.

Закключение

Четкое представление об окислительно-восстановительных процессах открывает возможности лучшего понимания патогенеза многих заболеваний и точнее формировать стратегию их лечения и профилактики. В то же время процессы с участием АФК и АО следует рассматривать как фрагмент очень сложной и динамичной серии событий, называемых метаболизмом. Большое количество исследований, проводимых этой областью, и разработка методов диагностики состояний окислительно-восстановительных процессов на клеточном уровне вселяет оптимизм в успешность этих научных усилий.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.02.2024