

От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации

Э.Ю. СОЛОВЬЕВА¹, Д.Т. ЧИПОВА²

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²ГБОУ ВПО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

From the conception of «oxidizing stress» to the conception of «cell signaling modulation»

E.YU. SOLOVIEVA, D.T. CHIPOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik

Обсуждается концепция окислительного стресса, используемая в настоящее время для обозначения широкой группы разнообразных взаимосвязанных явлений, среди которых повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) и окислительное повреждение молекулярных компонентов клетки. В настоящее время окислительный стресс как термин используется для описания нарушения баланса прооксидантов и антиоксидантов в пользу первых, что приводит к повреждению биологических молекул и клеточных структур. Однако не одни АФК играют ведущую роль в окислительном метаболизме. Это также активные формы азота, реактивные формы углерода, хлора и серы. Эти высокореактивные молекулы участвуют в достаточно большом количестве реакций и играют большую роль в регуляции различных метаболических процессов, происходящих в организме. Эти реакции лежат в основе таких патологических процессов, как ишемия сердца, атеросклероз, ишемия мозга и различные виды воспаления. Влияние высокореактивных соединений на деструкцию биологически важных молекул при различных стрессовых воздействиях во многом определяется реакциями, в которых они участвуют. При этом баланс окислителей и антиоксидантов нельзя рассматривать в качестве единой системы, поскольку основные клеточные редокс-системы не находятся в окислительно-восстановительном равновесии. С этой точки зрения, поиск оптимального антиоксиданта, влияющего на модуляцию клеточных сигнальных путей, связанных с образованием АФК, является наиболее эффективным направлением развития антиоксидантной терапии.

Ключевые слова: окислительный стресс, окислительно-восстановительный потенциал, активные формы кислорода, антиоксиданты.

We discuss the current conception of “oxidizing stress” which covers a wide group of various interrelated phenomena including higher production of reactive oxygen species (ROS) and oxidative damage of cellular molecular components. Currently the term of oxidizing stress is used for the description of pro-oxidant and antioxidant imbalance, with the prevalence of the former, that results in the damage of biological molecules and cellular structures. However ROS do not play a single role in oxidative metabolism. There are also active nitrogen forms, reactive forms of carbon, chlorine and sulphur. These highly reactive molecules are involved in many reactions and play a great role in the regulation of different metabolic processes in the body. These reactions underlie such pathological processes as heart ischemia, atherosclerosis, cerebral ischemia and different types of inflammation. An effect of highly reactive molecules on the destruction of biologically important molecular in different stressful conditions is determined by the reactions they are involved in. But the balance of oxidizers and antioxidants should not be considered as a unified system because main cellular redox systems are not in the redox equilibrium. In this view, a search for an optimal oxidizer that impacts on the modulation of cellular signal pathways related with ROS development is the most effective way in the development of antioxidant therapy,

Keywords: oxidizing stress, redox potential, reactive oxygen species (ROS), antioxidants.

Окислительный стресс

Термин «окислительный стресс» впервые был введен в научную терминологию Х. Зисом в 1985 г. Он дал определение окислительного стресса как «нарушения баланса между окислителями и антиоксидантами в пользу первых» [1]. За последние 25 лет произошли открытия, свидетельствующие о значительной роли активных форм кислорода (АФК) в развитии различных патологий. Вследствие этого претерпела изменение и концепция «окисли-

тельного стресса». Его стали определять как «ситуацию, когда временно или хронически увеличенная установившаяся концентрация АФК нарушает работу клеточного метаболизма и его регуляцию, а в дальнейшем вызывает повреждение клеточных компонентов» [2]. Знание механизма образования АФК и функционирования систем, отвечающих за их ликвидацию, является необходимой предпосылкой для понимания этого определения. Обра-

зование АФК происходит в результате реакций Фентона, функционирования ферментативных систем, таких как цитохром P-450, ксантинооксидазы или дыхательной цепи. Проводившиеся с начала XX века исследования функций ферментов, таких как каталаза и пероксидаза [3, 4], и открытие супероксиддисмутазы (СОД) Дж. Маккордом и М. Фридовичем в 1969 г. привели к пониманию, что клетки имеют специализированные системы для преобразования АФК в менее реакционноспособные соединения. Сегодня в литературе можно найти упоминание о роли окислительного стресса почти при всех известных заболеваниях. Наиболее важна его роль в развитии сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, а также диабета, онкологических и инфекционных заболеваний, которые отнимают миллионы жизней людей каждый год.

В простейшем случае патологический процесс развивается в результате одновременно происходящих преобразований свободных радикалов как в ходе их образования, так и в процессе их элиминации. Во многих реальных ситуациях очень трудно определить решающее событие в развитии того или иного заболевания. В обоих случаях наиболее перспективным является применение антиоксидантной терапии, но для этого важно знать, был ли окислительный стресс той первичной причиной, которая лежит в основе развития заболевания, или его проявления были обусловлены клиническим течением болезни.

Следует помнить, что в результате техногенных преобразований меняется окружающая среда, изменения в которой могут приводить к развитию окислительного стресса и влиять на окислительно-восстановительные процессы. Наличие токсинов в продуктах питания, табачной продукции, загрязнение атмосферы выхлопными газами и пестицидами являются предпосылками для активизации образования окислителей или нарушений в функционировании антиоксидантной системы.

Существует достаточное количество данных, указывающих на связь окислительного стресса с другими стрессовыми состояниями, обусловленными самыми разными факторами. Недавно была показана [2, 5–7] потенциальная способность переходных металлов, некоторых гербицидов и углеводов инициировать развитие окислительного стресса. То же самое касается многих физических факторов, таких как тепло, звук или ионизирующее излучение. Воспаление, вызванное тем или иным травматическим событием или патогенным агентом, таким как вирусная, бактериальная инфекция или простейшие одноклеточные организмы, также может привести к развитию окислительного стресса. Нарушения в метаболизме АФК, вызванные множеством внешних факторов или в результате мутации ДНК, приводят в конечном итоге к прогрессирующему повреждению тканей и последующей дегенерации.

Определение конкретных целей для АФК является одним из важных факторов для разработки соответствующей терапии. Кроме того, место образования АФК и определение их целей имеет тесную связь с определенной патологией. Наиболее значимой мишенью для АФК и их производных являются белки, нуклеиновые кислоты и липиды. У ряда важных ферментов, играющих большую роль в метаболических процессах, происходит снижение их каталитической активности при чрезмерном образовании АФК, которые не нейтрализуются антиоксидантами. Это такие ферменты, как глицеральдегид-3-фосфат-

дегидрогеназа, аконитаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и супероксиддисмутазы, которые наиболее исследованы за последнее время [8–12]. В действительности список подобных веществ гораздо больше, следует упомянуть в том числе почти все ферменты, участвующие в метаболических процессах в разных тканях, а также ионные транспортеры [13], рецепторы [14] и другие белки. В основном АФК окисляют остатки полиненасыщенных жирных кислот разнообразных липидов. Окисление белков приводит к образованию глутатионилированных или карбонилированных производных, в то время как при неферментативном окислении липидов образуются 4-гидрокси-2-ноненаль, изопростаны, малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты [15].

Свободные радикалы, в частности гидроксильный радикал, участвуют в окислении углеводов, что особенно губительно для нуклеиновых кислот и углеродного скелета пентоз [15, 16]. Нуклеотиды не являются исключением. Так, достаточно хорошо описан мутагенез в результате окисления гуанозинтрифосфата [15]. Известно, что клетки обладают даже специальными рецепторами для некоторых продуктов окисления, например рецепторами для F₂-изопростанов и конечных продуктов гликирования [17] или сквенджер-рецепторами для окисленных липопротеидов низкой плотности [18]. Было установлено, что увеличение продукции АФК также регулируется конкретными рецепторами [19]. Образование АФК обусловлено трансформирующим фактором роста — β 1, эндотелиальными рецепторами или тромбобитарными факторами роста, а также ангиотензином II или конечными продуктами гликирования [19]. Приведенные факты свидетельствуют о надежной системе клеточного контроля метаболизма АФК.

Окисленные производные белков и липидов способны также повреждать другие молекулы, усугубляя последствия развивающегося окислительного стресса. Так, например, 4-гидрокси-2-ноненаль осуществляет модификацию белков путем взаимодействия с аминокислотой лизина, цистеина или остатками гистидина, что приводит к образованию аддуктов Михаэля. Образовавшиеся аддукты способны вызвать повреждения метаболически важных белков, таких как транспортеры глюкозы и глутамата, ГТФ-связывающих белков, ион-зависимых АТФаз, и др. [20], а также могут инициировать карбонилирование белков, что демонстрирует образование продукта перекисного окисления малондиальдегида [21].

В настоящее время известно не только об опасных свойствах, но и о важной роли, которую играют некоторые АФК в передаче сигналов [19, 22]. Так, АФК, в частности перекись водорода, способны регулировать c-Jun-N-концевые киназы, инициацию апоптоза, подавление опухолевого роста посредством влияния на белок p53, ионные каналы и G-белки рецепторов [19, 22–24].

Сам термин «активные формы кислорода» не отражает полноты всей проблемы. Очень сложно говорить сегодня об окислительном метаболизме, учитывая только АФК. Во многих современных исследованиях АФК рассматриваются наряду с активными формами азота (АФА), реактивными формами углерода (РФУ), хлора (РФХ) и серы (РФС) [15, 25]. Образование большинства из них тонко регулируется и контролируется специальными системами [22]. Каждая из этих высокорепреактивных молекул участвует в достаточно большом количестве реакций, выполняя

много функций в регуляции тех или иных процессов, происходящих в организме, многие из которых даже невозможно обнаружить. От исследования к исследованию удается зафиксировать все больше и больше фактов взаимодействия между АФК, АФА, РФУ и РФХ. Наиболее известные примеры в этом отношении — образование пероксинитрита, являющегося сильным окислителем среди АФА, в реакции между оксидом азота и супероксидным анион-радикалом; формирование тиольных радикалов, которые являются представителями РФС, при взаимодействии пероксильных или гидроксильных радикалов с тиол-содержащими соединениями [23]. Образующиеся первичные АФК обладают большим потенциалом для генерации других поколений высокореактивных молекул, которые могут быть наделены различными свойствами и иметь свои мишени воздействия.

Такие патологические процессы, как ишемия сердца, атеросклероз, ишемия мозга и различные виды воспаления, тесно связаны с окислительным стрессом. В результате исследований, проведенных на протяжении более чем 30 лет, раскрыта связь между АФК и развитием этих патологических состояний, при которых вероятность образования АФК намного выше, чем в норме. В качестве примера можно привести тот факт, что в подвергшихся ишемии митохондриях клеток происходит увеличение стационарного уровня электронов, которые способны защитить носители электронов, молекулы с высоким энергетическим уровнем при реперфузии, ведущей к одноэлектронному восстановлению кислорода [25]. При развитии воспалительных процессов образование АФК происходит в результате функционирования НАДФН-оксидаз [26]. Во многих случаях образование АФК сопровождает течение заболевания, но не является его причиной.

В настоящее время установлена связь между окислительным стрессом и нейродегенеративными расстройствами, а также сахарным диабетом, развитие которых обусловлено АФК. Известно, что такое соединение, как аллоксан, широко используется для экспериментальной индукции диабета, при которой происходит снижение редокс-состояния системы глутатиона в плазме крови в результате селективного поглощения В-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы аллоксана, который в ходе превращения в диалуровую кислоту генерирует свободные радикалы и способствует выработке ФАК, вызывающих разрывы ДНК и гибель клеток, продуцирующих инсулин [27].

Как показали исследования, такие заболевания, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, связаны с нарушениями митохондриальной функции в β -клетках поджелудочной железы, что зачастую приводит к усилению образования АФК [28]. Ключевые белки, играющие важную роль в патогенезе этих заболеваний и являющиеся одними из основных компонентов образования и отложения в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса, оказались способными продуцировать АФК [29, 30].

Известно, что при развитии диабетических осложнений происходит образование конечных продуктов гликирования, которые взаимодействуют со специализированными рецепторами и способствуют продукции АФК [31].

Проведенное в последние десятилетия большое число исследований создало определенный «темный ореол» роли АФК в развитии тех или иных патологий, однако не

стоит принижать и положительную роль, которую играют ФАК в процессе адаптации к стрессу [32, 33]. Примером может служить окисление белков, которое не всегда носит фатальный характер. В частности при обратимом окислении некоторых ключевых ферментов происходит метаболическая реорганизация, которая в некоторой степени способствует адаптации клеток при повышенном образовании АФК [10].

Следует упомянуть, что даже карбонилирование белков играет сигнальную роль в сосудистой системе [34], а в некоторых случаях активирует белки [35]. Эти факты нужно учитывать при анализе связи между окислительным стрессом и конкретным заболеванием. Участие АФК в клеточной сигнальной системе, регуляции апоптоза и клеточной адаптации значительно осложняет понимание их роли в развитии заболевания.

Однобокий взгляд на окислительный стресс только как на повреждающий фактор, преобладающий при нарушении баланса между окислителями и антиоксидантами, не дает полной картины развития той или иной патологии. Нарушение механизмов окислительно-восстановительного контроля, когда преобладают окислители, создает некомфортные условия для жизнедеятельности клеток, тем самым вызывая повреждения или запрограммированную клеточную гибель. Следует помнить, что редокс-система глутатиона (GSH/GSSG) не уравновешена с цистиин/цистиновой системой (Cys/CySS), и что баланс окислителей и антиоксидантов нельзя рассматривать в качестве единой системы. Основные клеточные редокс-системы, такие как GSH/GSSG, тиоредоксин-1 (-SH(2)/-SS-) и Cys/CySS, не находятся в окислительно-восстановительном равновесии и по-разному реагируют на химические токсины и различные физиологические стимулы.

Таким образом, возможно лучше, с механистической точки зрения, окислительный стресс определять как нарушение окислительно-восстановительной сигнализации и контроля. Принятие такого определения будет способствовать направлению исследований в сторону выявления ключевых нарушений внутриклеточной редокс-сигнализации и контроля, что приведет к разработке новых методов лечения заболеваний, связанных с окислительным стрессом [36].

Таким образом, модуляция клеточных сигнальных путей, связанных с образованием АФК, может быть более эффективным направлением, чем простая антиоксидантная терапия.

Большинство известных антиоксидантов могут выступать и в качестве сигнальных молекул, но также существует множество соединений, важных для внутриклеточной сигнализации, которые не являются антиоксидантами.

Антиоксидантные препараты

Поиск оптимального антиоксидантного средства, несмотря на более чем 30-летнюю историю изучения роли радикальных процессов в патогенезе различных заболеваний, продолжается. С точки зрения механизма антиоксидантного действия наиболее эффективным является препарат, предотвращающий образование или непосредственно взаимодействующий с активными метаболитами, связывающий катализаторы и снижающий интенсивность свободнорадикальных процессов, взаимодействующий с гидроперекисями липидов и ингибирующий тер-



Виды антиоксидантов.

O₂ — супероксид анион-радикал кислорода, O₂[•] — синглетный кислород, H₂O₂ — перекись водорода, OH⁻ — гидроксильный радикал.

минальные этапы перекисного окисления липидов (ПОЛ), способствующий синтезу и образованию эндогенных антиоксидантов. Вместе с тем при выборе препарата для проведения антиоксидантной терапии нужно учитывать, что универсального соединения, блокирующего все пути генерации АФК и способного обрывать все виды реакций ПОЛ, не существует. Исходя из своей химической структуры и механизма действия, каждый антиоксидант более или менее эффективно влияет на отдельные звенья свободнорадикальных процессов, не являясь при этом универсальным средством. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о большей терапевтической эффективности комплексного применения нескольких антиоксидантов с различными механизмами действия [37].

Выделяют первичные антиоксиданты, препятствующие образованию новых радикалов, и вторичные, захватывающие уже образовавшиеся радикалы и предотвращающие накопление их избытка (см. рисунок). Использование первичных, преимущественно ферментных антиоксидантов, особенно актуально в условиях перехода от ишемии к реперфузии тканей. Из большого перечня ферментных антиоксидантов в клинической практике наиболее широко используются лекарственные препараты на основе СОД, выделяемой из бактерий, растений, органов животных. Среди них: peroxinorm («Grünentahl», Германия), ontosein («Tedec-Meiji Farma», Испания), oxodrol («Bio Technology General», Израиль). Для усиления терапевтического действия препаратов на основе СОД целесообразно одновременное введение каталазы (препарат еригох, Румыния).

Нестабильность веществ этой лекарственной группы заставляет фармакологов и биохимиков уделять большее

внимание созданию пролонгированных форм СОД и каталазы. Однако использование лекарственных препаратов на основе ферментов, выделяемых из различных источников, имеет существенные ограничения, связанные не только с быстрой инактивацией, но и высоким риском развития побочных эффектов, [38], что обуславливает более широкое использование вторичных веществ, иногда называемых «тушителями» — scavenger (англ.).

Среди перспективных направлений разработки новых антиоксидантных препаратов — создание лекарственных средств с заданными антиоксидантными свойствами, обладающих способностью хелатировать ионы металлов переменной валентности (производные трансферина и лактоферрина); группа лазароидов — синтетические производные 21-аминостероида (tirilazad mesylate, U-74006F); антиоксидантные соединения на основе стероидных гормонов; фенил-трет-бутил-нитроны (PBN) — ловушки свободных радикалов, образующие с ними стабильные нитроксиды; ингибиторы NO-синтазы (нитроиндазол, аминогуанидины). На данный момент препараты находятся на различных стадиях экспериментальных исследований и клинической апробации.

Сегодня в клинической практике широко используются традиционные лекарственные препараты на основе естественных антиоксидантов или искусственно синтезируемых веществ.

Наибольшее распространение в нашей стране и за рубежом получил жирорастворимый низкомолекулярный антиоксидант с противоишемическим действием витамин Е (α-токоферол) [39, 40]. Однако жирорастворимые антиоксиданты имеют существенный недостаток, связанный с отсроченным периодом действия (после встраивания в структуру мембран через 24 ч после введения).

В связи с этим более широкое распространение получили водорастворимые формы, способные быстро проникать в микроциркуляторное русло.

α -Токоферол является соединением с высоким сродством, восстанавливающим пероксильные радикалы и превращающимся при этом в относительно нереакционноспособный феноксильный радикал. В таком состоянии он может находиться до тех пор, пока не будет восстановлен аскорбатом в исходное состояние. Пара «витамин Е — витамин С» служит примером согласованного взаимодействия гидрофобных и гидрофильных антиоксидантных молекул в клетке [39].

Одним из природных регуляторов свободнорадикальных процессов в клетке является карнозин, представляющий собой дипептид, в молекулу которого входит 2 аминокислоты — гистидин и β -аланин. В основе фармакологического действия карнозина лежит его биологическая роль как специфического гидрофильного антиоксиданта в возбудимых тканях, способность связывать протоны и ионы тяжелых металлов [41]. Коэнзим Q10 — убихинон является антиоксидантом липопротеидов низкой плотности. В ряде исследований получен выраженный антиоксидантный эффект при совместном использовании коэнзима Q10 [41] и статинов [42]. Группу синтетических антиоксидантов представляют синтетические аналоги витамина Е (азотокоферол, тролокс С), ароматические фенолы и полифенолы (ионол, пробукол, дибунол), гетероароматические фенолы, некоторые производные индола, барбитуровой кислоты и фенотиазина, селеноорганические вещества, органометаллсодержащие препараты железа и цинка, органические кислоты и их производные (аскорбиновая и изоаскорбиновая, галловая, тиопропионовая, ретиноевая кислоты), некоторые аминокислоты и производные аминостероидов [43].

В последние годы пристальное внимание фармакологов и клиницистов в качестве перспективных лекарственных средств, эффективно регулирующих процессы окисления и перекисидации, привлекли соединения гетероароматических фенолов, в частности производные 3-оксипиридина (3-ОП), которые относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют антиоксидантные и антирадикальные свойства, являясь структурными аналогами соединений группы витамина В₆. Их эффективность основана на способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Производные 3-ОП ингибируют свободнорадикальные процессы в микросомах печени. Всесторонние исследования биологических свойств производных 3-ОП позволили установить, что данные вещества могут выступать в качестве потенциальных защитных агентов при воздействии на организм различных повреждающих факторов и в этой связи могут быть использованы в качестве универсальных средств антиоксидантной фармакотерапии.

Отечественными учеными на основе 3-ОП разработаны и внедрены в клиническую практику лекарственные препараты эмоксипин и мексидол. Широко внедряются в практику и новые воспроизведенные лекарственные формы. Среди них — отечественный препарат нейрокс (компания «Сотэкс»), повышающий эффективность первичной и вторичной профилактики ишемических инсультов за счет включения у больных с цереброваскулярными заболеваниями собственных адаптационных механизмов, запуска физиологических процессов коррекции гиперли-

пидемических, гипоксических и гемостазиологических сдвигов на фоне сопутствующей гиперлипидемии, что увеличивает их выживаемость и качество жизни. Наличие в молекуле нейрокса янтарной кислоты обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, приводящие в условиях гипоксии к увеличению содержания АТФ и креатинфосфата, активации энергосинтезирующих функций митохондрий. Нейрокс повышает активность СОД и других антиоксидантных ферментов, сочетает антиоксидантные свойства антонония (производное 3-ОП) с антигипоксической активностью сукцината. Антиоксидантная и антигипоксическая активность нейрокса дополняется комплексной мембранопротективной активностью. Нейрокс, модулируя активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорту нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Препарат вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран. С точки зрения практической медицины, производные 3-ОП, в том числе нейрокс, на данный момент являются наиболее применяемыми в связи с их высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Практика показала успешность их использования при восстановлении когнитивных функций (память, внимание, восприятие), острых нарушениях мозгового кровообращения, в лечении тревожных расстройств. Нейрокс при острых нарушениях мозгового кровообращения применяется внутривенно капельно по 200—300 мг 1 раз в сутки в течение первых 7—10 дней, затем внутримышечно по 100 мг 2—3 раза в сутки в течение 10—15 дней. При хронической ишемии мозга нейрокс назначается в виде курсового лечения (2—3 раза в год) внутримышечно по 100—250 мг 1—2 раза в сутки в течение 15—20 дней.

Производным янтарной кислоты является также препарат цитофлавин, содержащий в качестве активных компонентов янтарную кислоту (10%), рибоксин (2%), никотинамид (1%) и рибофлавин-мононуклеотид натрия (0,2%). Все его компоненты участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, улучшают оксигенацию крови, ограничивают зону ишемического повреждения, стимулируют репаративные процессы, оказывают ноотропное действие [44].

Перспективным антиоксидантом в профилактике и лечении ишемических, возрастных и нейродегенеративных заболеваний мозга является α -липовая кислота — тиоловое соединение с прямым антиоксидантным действием (синонимы — тиоктовая, липоновая кислота, витамин N). Тиоловые соединения способны накапливаться в мозге и обладают выраженным антиоксидантным защитным действием в условиях гипоксии и ишемии. Они облегчают превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим ее декарбоксилированием, т.е. способствуют ликвидации метаболического ацидоза. Способствуя образованию коэнзима А, α -липовая кислота облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления.

Данные, согласно которым липоевая кислота проявляет антиоксидантную активность *in vivo*, по большей части получены в результате количественного анализа биомаркеров окислительного стресса. Образцы плазмы и органов, полученные от животных, употреблявших липоевую кислоту, продемонстрировали повышенные уровни глутатиона [45], витаминов Е и С [46, 47], сниженную продукцию АФК [47], регуляцию дислипидемии [48, 49], меньшую степень окисления ДНК [47], а также меньшее количество повреждений митохондриальной ДНК [50].

Вместе с тем необходимо с осторожностью применять лекарственные вещества, механизм действия которых основан на антиоксидантных свойствах, поскольку известно, что они способны становиться прооксидантами в зависимости от условий реакций. На фоне генетической гетерогенности антиоксидантных систем такие препараты у одних больных могут вызывать ожидаемый защитный эффект, в то время как у других — прооксидантное действие [51].

Этот факт является потенциальной проблемой, в особенности касающейся митохондрий, из-за непосредственной близости многочисленных доноров и акцепто-

ров электронов. В этом контексте важно отметить, что в некоторых системах производные убихинона претерпевают циклические окислительно-восстановительные изменения, выступая в роли про-окислителя, стимулируя продукцию супероксида и гибель клеток [52]. Сегодня специалисты работают над созданием антиоксидантов, прицельно действующих на митохондрии путем конъюгации липофильного катиона с различными антиоксидантными группами.

В заключение важно отметить, что несмотря на огромную заинтересованность в применении антиоксидантов для предотвращения и/или уменьшения последствий патологий, связанных с окислительным стрессом, необходимо продолжение исследований по изучению влияния этих соединений на антиоксидантный статус и уровень окислительного стресса в организме человека.

Полученные на сегодняшний день с использованием ультрасовременных технологий данные, позволяют говорить о перспективности используемых фармакологических стратегий и целесообразности поиска новых диагностических и лечебных подходов к проблеме окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

- Jones DP, Radi R. Redox Pioneer: Professor Helmut Sies. *Antioxidants & Redox signaling*. 2014;21(18):2459-2468. doi: 10.1089/ars.2014.6037.
- Lushchak VI. Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. *Aquatic Toxicology*. 2011;101(1):13-30. doi: 10.1016/j.aquatox.2010.10.006.
- Loew O. A new enzyme of general occurrence in organisms. A preliminary note. *Science*. 1900;11(279):701-702. doi: 10.1126/science.11.279.701.
- Попов В.О., Звягильская Р.А. А.Н. Бах — революционер в политике и науке: К 150-летию со дня рождения академика А.Н. Баха. *Биохимия*. 2007;72(10):1029-1038. doi: 10.1134/s000629790710001x.
- Lushchak OV, Kubrak OI, Lozinsky OV, Storey JM, Storey KB, Lushchak VI. Chromium (III) induces oxidative stress in goldfish liver and kidney. *Aquatic Toxicology*. 2009;93(1):45-52. doi: 10.1016/j.aquatox.2009.03.007.
- Lushchak OV, Kubrak OI, Storey JM, Storey KB, Lushchak VI. Low toxic herbicide Roundup induces mild oxidative stress in goldfish tissues. *Chemosphere*. 2009;76(7):932-937. doi: 10.1016/j.chemosphere.2009.04.045.
- Semchyshyn HM, Lozinska LM, Miedzobrodzki J, Lushchak V. Fructose and glucose differentially affect aging and carbonyl/oxidative stress parameters in *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Carbohydrate Research*. 2011;346(7):933-938. doi: 10.1016/j.carres.2011.03.005.
- Bagnyukova TV, Vasyukiv OY, Storey KB, Lushchak VI. Catalase inhibition by amino triazole induces oxidative stress in goldfish brain. *Brain Research*. 2005;1052(2):180-186. doi: 10.1016/j.brainres.2005.06.002.
- Lushchak VI. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма. *Биохимия*. 2007;72(8):809-827. doi: 10.1134/s0006297907080020.
- Grant CM. Metabolic reconfiguration is a regulated response to oxidative stress. *Journal of Biology*. 2008;7(1):1-11. doi: 10.1186/jbiol63.
- Di Domenico F, Perluigi M, Butterfield DA, Cornelius C, Calabrese V. Oxidative damage in rat brain during aging: interplay between energy and metabolic key target protein. *Neurochemical Research*. 2010;35(12):2184-2192. doi: 10.1007/s11064-010-0295-z.
- Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. *The Biochemical Journal*. 2011;434(2):201-210. doi: 10.1042/bj20101695.
- Unlap T, Hwang EH, Siroky BJ, Peti-Peterdi J, Kovacs G, Williams I, Bell PD. Enhanced susceptibility of a Na⁺/Ca²⁺ exchanger isoform from mesangial cells of salt-sensitive Dahl/Rapp rat to oxidative stress inactivation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;976:342-344. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04758.x.
- Anzai K, Ogawa K, Ozawa T, Yamamoto A. Oxidative modification of ion channel activity of ryanodine receptor. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2000;2(1):35-40. doi: 10.1089/ars.2000.2.1-35.
- Hermes-Lima M. Oxygen in biology and biochemistry: role of free radicals. In: *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*. Kenneth B. Storey. New York, NY: Wiley-Liss; 2004:319-368.
- Gutteridge JMC, Halliwell B. The deoxyribose assay: an assay both for «free» hydroxyl radical and for site-specific hydroxyl radical production. *The Biochemical Journal*. 1988;253(3):932-933. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.05.084.
- Fukunaga M, Yura T, Grygorczyk R, Badr KF. Evidence for the distinct nature of F₂ — isoprostanе receptors from those of tromboxane A₂. *American Journal of Physiology*. 1997;272(4):477-483.
- Ashraf MZ, Gupta N. Scavenger receptors: implication atherothrombotic disorders. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2011;43(5):697-700. doi: 10.1016/j.biocel.2011.01.019.
- Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology*. 2000;279(6):1005-1028. doi: 10.1007/978-3-642-00390-5_5.
- Mattson MP. Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Experimental Gerontology*. 2009;44(10):625-633. doi: 10.1016/j.exger.2009.07.003.
- Burcham PC, Kuhan YT. Introduction of carbonyl groups into proteins by the lipid peroxidation product, malondialdehyde. *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 1996;220(3):996-1001. doi: 10.1006/bbrc.1996.0521.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*. 2002;82(1):47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.

23. Ushio-Fukai M. Vascular signaling through G protein coupled receptors — new concepts. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2009;18(2):153-159.
doi: 10.1097/mnh.0b013e3283252efe.
24. Ferreri C, Kratzsch S, Landi L, Brede O. Thiyl radicals in biosystems: effects on lipid structures and metabolisms. *Cellular & Molecular Life Sciences*. 2005;62(7-8):834-847.
doi: 10.1007/s00018-005-4475-y.
25. Hermes-Lima M. Oxidative stress and medical sciences. In: *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*. Kenneth B. Storey. New York, NY: Wiley-Liss; 2004;369-382.
26. Lassègue B, Griendling KK. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 2010;30(4):653-661.
doi: 10.1161/atvbaha.108.181610.
27. Lenzen S. The mechanisms of alloxan — and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):216-226.
doi: 10.1007/s00125-007-0886-7.
28. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nature Clinical Practice. Neurology*. 2008;4(11):600-609.
doi: 10.1038/ncpneuro0924.
29. Atwood CS, Obrenovich ME, Liu T, Chan H, Perry G, Smith MA, Martins RA. Amyloid- β : a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid- β . *Brain Research Reviews*. 2003;43(1):1-16.
30. Wang C, Liu L, Zhang L, Peng Y, Zhou F. Redox reactions of the α -synuclein-Cu²⁺ complex and their effects on neuronal cell viability. *Biochemistry*. 2010;49(37):8134-8142.
doi: 10.1016/s0165-0173(03)00174-7.
31. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008;7(6):1446-1454.
doi: 10.2337/db08-0057.
32. Ristow M, Schmeisser S. Extending lifespan by increasing oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;51(2):327-336.
doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.010.
33. Lushchak VI. Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 2011;153(2):175-190.
doi: 10.1016/j.cbpc.2010.10.004.
34. Wong CM, Marcocci L, Liu L, Suzuki YJ. Cell signaling by protein carbonylation and decarbonylation. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010;12(3):393-404.
doi: 10.1089/ars.2009.2805.
35. Lee JR, Helmann JD. The PerR transcription factor senses H₂O₂ by metal-catalyzed histidine oxidation. *Nature*. 2006;440(7082):363-367.
doi: 10.1038/nature04537.
36. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006;8(9-10):1865-1879.
doi: 10.1089/ars.2006.8.1865.
37. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. *Антиоксидантная терапия в клинической практике*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003.
38. Violi F, Micheletta F, Luliano L. Antioxidants and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2002;4(B):17-21.
doi: 10.1016/S1520-765X(02)90011-8.
39. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Рясина Т.В., Стволинский С.Л., Храпова Е.В., Болдырев А.А. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2000;100(190):34-38.
40. Скворцова В.И. Нейропротективная стратегия ишемического инсульта. *Врач*. 2004;6:26-32.
41. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. *Соросовский образовательный журнал*. 2001;7(4):21-28.
42. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford Science Publications; 2007.
43. Федорова Т.Н., Храпова Б.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Бюллетень ВНИИ по безопасности биологически активных веществ*. 1992;61-65.
44. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений кровообращения. *Лечение нервных болезней*. 2001;2(4):7-12.
45. Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, Liu H, Jaiswal AK, Liu RM, Hagen TM. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(10):3381-3386.
doi: 10.1073/pnas.0400282101.
46. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomized controlled trials. *The British journal of nutrition*. 2010;103(9):1251-1259.
doi: 10.1017/S0007114509993229.
47. Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, Cox B, Rocha AE, Frei B, Hagen TM. Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)-(α)-lipoic acid. *FASEB J*. 2001;15(3):700-706.
doi: 10.1017/s0007114509993229.
48. Arivazhagan P, Juliet P, Panneerselvam C. Effect of DL- α -lipoic acid on the status of lipid redoxoxidation and antioxidants in aged-rats. *Pharmacol Res*. 2000;41(3):299-303.
doi: 10.1006/phrs.1999.0594.
49. Kayali R, Cakatay U, Tekeli F. Male rats exhibit higher oxidative protein damage than females of the same chronological age. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(5-6):365-9.
doi: 10.1016/j.mad.2007.03.003.
50. Palaniappan AR, Dai A. Mitochondrial ageing and the beneficial role of α -lipoic acid. *Neurochem Res*. 2007;32(9):1552-1558.
doi: 10.1007/s11064-007-9355-4.
51. Середенин С.Б. *Лекции по фармакогенетике*. М.: МИА; 2004;121-123.
52. James AM, Murphy MP. How mitochondrial damage affects cell function. *J Biomed Sci*. 2002;9(6):475-487.
doi: 10.1159/000064721.