

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСТОЧНИКОВ ОБРАЗОВАНИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н.

Саратовский Государственный Медицинский Университет, Саратов

В статье представлены различные классификации систем антиоксидантной защиты клеток, в частности, проанализирована возможность 5 уровней защиты клеток от свободнорадикального окисления в интерпретации разных авторов. Дана классификация антиоксидантов с точки зрения их химической природы, молекулярной массы, гидрофильности и гидрофобности, особенностей молекулярно - клеточных механизмов инактивации свободных радикалов.

В процессе длительной эволюции сформировалась выраженная зависимость метаболических систем человека и большинства наземных животных от необходимости достаточного поступления кислорода в клетки. Очевидно, что пределы колебаний между критическими уровнями максимального и минимального поступления кислорода в клетки весьма динамичны, определяются не только спецификой структуры и функции клеток тех или иных тканей, но и активностью клеток в конкретно данный момент [3,4,8,10,14,15].

Значительная часть кислорода подвергается в клетках двух – и тетраэлектронному восстановлению на внутренней мембране митохондрий при участии систем цитохром и цитохромоксидазы. Источником активных форм кислорода могут быть реакции, катализируемые цитохромом P-450 в микросомальных фракциях клеток, особенно в гепатоцитах. В цитозоле клеток супероксидный анион-радикал генерирует от ксантинооксидазы [16,27,28,29,30].

Среди неферментативных путей образования активных форм кислорода (АФК) следует отметить аутоокисление гидрохинонов, лейкофлавинов, катехоламинов, тиолов. В инициации свободнорадикального окисления могут участвовать катион-радикалы молибдена, марганца, кобальта, железосерные кластеры [6,8,14,17].

Важное место по своей биологической значимости среди первичных радикалов отводится нитроксиду (NO^{\bullet}), образуемому с L-аргинина при участии конституциональной NO-синтазы 3-го типа в эндотелии, конституциональной NO-синтазы 1-го типа в структурах центральной и периферической нервной системы, а также индуцибельной NO-синтазы эндотелия и макрофагов [18,19,25,26]. Последняя экспрессируется лишь в условиях патологии под влиянием таких биологически активных веществ и гормонов, как адреналин, норадреналин, ацетилхолин, гистамин, АДФ, брадикинин, эндотелин и др. [22].

Таким образом, постоянно образующиеся в нашем организме первичные радикалы: супероксид ($\text{O}_2^{\bullet-}$), нитроксид (NO^{\bullet}), убихинон (Q^{\bullet}), а также вторичные радикалы - гидроксильный радикал (OH^{\bullet}) и липидные радикалы являются не только необходимыми участниками многих внутриклеточных метаболических реакций в условиях нормы, но и требуют постоянной стабилизации уровня этих высокоректогенных окислителей за счет адекватной активации систем антирадикальной, антиоксидантной защиты организма [3,4,11].

Антиоксиданты – соединения, способные уменьшать интенсивность свободнорадикального окисления, нейтрализовать свободные радикалы за счет обмена своего атома водорода на кислород свободных радикалов. Антиоксиданты могут быть природными и синтетическими, имеют подвижный атом водорода в связи с наличием в молекуле нестойкой связи с углеродом (C – H) или серой (S – H). В результате взаимодействия со свободными радикалами возникают малоактивные радикалы самого антиоксиданта, не способные к продолжению цепи [1, 11, 13, 31, 33, 34, 35, 38, 39].

До настоящего момента нет единой классификации систем антиоксидантной защиты клеток. Высказывается точка зрения о нескольких уровнях защиты клеток макроорганизма от активных форм кислорода [23], которые могут быть представлены следующим образом:

1-й уровень - системная защита клеток за счет значительного снижения напряжения кислорода в тканях по сравнению с атмосферным воздухом;

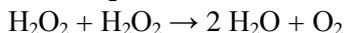
2-й уровень - обеспечивается в процессе четырехэлектронного восстановления основной массы внутриклеточного кислорода при участии цитохромоксидазы без освобождения свободных радикалов;

3-й уровень - ферментативное удаление образовавшихся супероксидного анион-радикала и перекиси водорода;

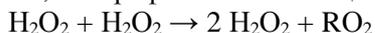
излучения, ультразвука, гипербарической оксигенации [11].

Супероксиддисмутазной активностью обладает и внеклеточный медьсодержащий белок – церулоплазмин, обеспечивающий нейтрализацию свободных радикалов, образуемых в очаге воспаления, а также в макрофагах и нейтрофилах в процессе фагоцитоза при стрессе, аллергии, гипоксии и ишемии различного генеза. Церулоплазмин окисляет и инактивирует биогенные амины, в частности серотонин, ксенихоламин.

Другой внутриклеточный фермент первой линии антиоксидантной защиты – каталаза предотвращает накопление в клетке перекиси водорода, образуемой при аэробном окислении флавопротеидов и из $O_2^{\cdot-}$:



Каталаза является высокоактивным ферментом, не требующим энергии для активации. Снижение активности каталазы возникает при избытке метионина, цистина, меди, цинка. Инактивация перекиси водорода возможна и при участии пероксидаз, обнаруживаемых в печени, почках, нейтрофильных лейкоцитах [14]:



Самым распространенным соединением в тканях, содержащим значительное количество сульфгидрильных групп, является глутатион (гамма-глутамил-цистеинглицин). В роли восстановителя в указанном трипептиде выступает тиольная группа цистеинового остатка. Глутатион обеспечивает инактивацию перекиси водорода и гидроперекисей липидов, служит коферментом при восстановлении в нижних дыхательных путях метгемоглобина, нейтрализует озон и NO [11,14].

Антиоксидантная и антирадикальная защита клеток обеспечивается глутатионпероксидазой – селенсодержащим ферментом. Активность глутатионпероксидазы усиливается витаминами группы С и А, которые способствуют усвоению селена, его транспорту и утилизации. Глутатионпероксидаза в комплексе с восстановленным глутатионом превращает липоперекиси в менее токсичные оксикислоты, тем самым, предотвращая свободнорадикальную дезорганизацию клетки [14].

Действие ферментных антиоксидантов дополняется в целостном организме естественными антиоксидантами, в частности, витаминами группы Е, стероидными гормонами, серосодержащими аминокислотами, аскорбиновой кислотой, витаминами группы А, К и Р, убихиноном, пептидами, производными γ - аминокислотной кислоты, фосфолипидами, продуктами метаболизма эйкозаноидов, а также тиолами, в частно-

сти, эрготионеином, содержащимся в эритроцитах печени и мозге.

Важную роль в антиоксидантной защите играют карнозин и его производные. Как известно, карнозин является природным дипептидом, способным метаболизироваться в организме человека и животных, обладает стабилизирующим эффектом в отношении рН среды, а также способностью взаимодействия с гидроксильным радикалом, супероксид анион - радикалом и гипохлорид-анионом с последующей их инактивацией [2]. Карнозин регулирует за счет антиоксидантных свойств поведенческие реакции. Установлено, что комбинация липидного антиоксиданта (α -токоферола) и водорастворимого (карнозина) обладает синергетическим эффектом торможения ПОЛ. Очевиден и тот факт, что липидный антиоксидант (витамин К3) в присутствии восстановленного глутатиона становится источником генерации супероксидного аниона [6]. Таким образом, свойства липидных антиоксидантов определяются биохимическим окружением карнозина, и в случае отсутствия системы регенерации, возможно появления его прооксидантных эффектов [13,17].

Образующиеся в организме свободные радикалы антиоксидантов малоактивны и выводятся из организма в виде продуктов взаимодействия с другими антиоксидантами – токоферолами, хинонами, витаминами группы К, серосодержащими соединениями.

В зависимости от особенностей структуры различают жирорастворимые биоантиоксиданты (фосфолипиды, токоферолы, витамин А, каротиноиды, убихинон, витамины группы К, стероидные гормоны), а также водорастворимые. Группа водорастворимых антиоксидантов включает аскорбиновую, лимонную, никотиновую кислоты; серосодержащие соединения – цистеин, гомоцистеин, липоевую и бензойную кислоты, церулоплазмин; фенольные соединения – полифены, флавоноиды, трансферрин, лактоферрин, альбумин, мочевины и мочевую кислоту.

Указанные водорастворимые антиоксиданты проявляют свои эффекты в цитозоле клеток, межклеточной жидкости, плазме, крови и лимфе. Жирорастворимые биоантиоксиданты защищают от свободнорадикальной дезорганизации биологические мембраны [7,11,16,31].

Среди жирорастворимых витаминов важная роль отводится α -токоферолу, локализуемому в значительных количествах на внутренней мембране митохондрий [36]. Витамин Е поддерживает целостность митохондриальных, лизосомальных, цитоплазматических мембран, предохраняет их от раздражающего действия процессов липопероксидации.

Витамин А участвует в окислительно-восстановительных реакциях благодаря наличию двойных связей в молекуле, тормозит превращение сульфгидрильных групп в дисульфиды, влияет на процессы клеточной дифференцировки, пролиферации, репродуктивные процессы [7,11].

Наиболее активным водорастворимым антиоксидантом является аскорбиновая кислота, способная формировать окислительно-восстановительную систему в месте с дегидроаскорбиновой кислотой. Аскорбиновая кислота стимулирует активность системы цитохром, в частности цитохрома P-450, процессы фагоцитоза, усиливает антиоксидантные свойства β -каротина и токоферола, активирует пролиферативную активность лимфоидной ткани и стимулирует иммунные реакции [11,37].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богач П.Г., Курский М.Д., Кучеренко Н.Е., Рыбальченко В.К. Структура и функции биологических мембран. — К., Вища школа, 1981. — 336 с.
2. Болдырев А.А., Стволинский С.Л., Рясина Г.В. и др. //Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1994. - Т. 17. - С. 200-202.
3. Владимиров Ю.А. //Биофизика.-1987. - Т. 32. - N 5. - С. 830-844.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах //Соросовский Образовательный Журнал. 2000. Т 6, №12. — С. 13-19.
5. Герасимов А.М., Гусев В.А., Брусков О.С. Влияние экзогенной супероксиддисмутазы и 1,4 – диазобицикло-(2,2,2) – октана на устойчивость мышечной ткани к острой кислородной интоксикации. – Бюлл. экспер. биол. мед. – 1977. – Том 83. - №2. – с. 147-150.
6. Герасимов А.М., Захаров А.С. Тиолзависимое образование супероксидного радикала менадионом и викасолом. – Биохимия. – 1985. – Том 83. - №2. – С. 147-150.
7. Делянин Н.В., Герасимов А.М. Механизмы антиоксидантной защиты организма при изменении режима кислородного обеспечения. Материалы международной научной конференции. Гродно. – 1993. – с.18-19.
8. Дмитриев Л.Ф., Иванова М.В., Давлетшина Л.Н. //Биохимия. - 1993. - Т. 58, N 2. - С. 255-260.
9. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. //Успехи соврем. биологии. - 1993. - Т. 113, вып.1. - С. 71-81.
10. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты /Н.К. Зенков, В.З. Лапкин, Е.Б. Меньщикова. – М.: Наука /Интерпериодика, 2001. – 343с.
11. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека. Медицинская Газета «Здоровье Украинины», выпуск № 192 «Новости медицины».
12. Кения М.В., Лукиш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе //Успехи соврем. биол. - 1993. -Т. 113. - вып. 4. - С. 456-469.
13. Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н. Липиды. — К., Вища школа, Киев, 1985. — 247 с.
14. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. М.: «Мир», 1999. - с.390-422.
15. Лукьянова Л.Д., Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. - М.: Наука, 1982. - С. 298.
16. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксидазных реакциях. Бюллетень СО РАМН, №4 (118), 2005. – с.7-12.
17. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. //Биохимия. - 1998. - Т. 63, вып. 7. - С. 992-1006.
18. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – оксид азота. //Патофизиология и экспериментальная медицина. -1996. - №1. – с.34-39.
19. Марков Х.М. //Патофизиол. и эксперим. терапия. - 1996. - N 1. - С. 34-39.
20. Меньщикова Е.В., Зенков Н.Н. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов //Успехи современной биологии. - 1993.-Т. 113, вып. 4. - С. 442-453.
21. Метелица Д.Н. Активация кислорода ферментными системами /Д.Н. Метелица. – М., 1982.
22. О कोरोков А.И. Диагностика болезней сердца и сосудов /А.И. О कोरोков //Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. - М.: Мед. лит., 2002. – 464 с.
23. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. //Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1986. - N 5. - С. 85-92.
24. Поберезкина Н.Б., Осинская Л.Ф. //Украинский биохим. журнал. - 1989.- Т. 61, N 2. - С. 14-23.
25. Проскуряков С.Я., Конопляникова А.Г., Иванникова А.Н., Скворцов В.Г. Биология оксида азота. //Успехи современной биологии, 1999. – Том. – 119, №4. – с. 380-395.
26. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота. //БИОХИМИЯ, - 1998. - том 63. - вып. 7. – с. 939-947.

27. Скулачев В.П. Кислород в живой клетке: Добро и зло //Соросовский Образовательный Журнал, 1996.№3 – с. 4-16.
28. Скулачев В.П. Альтернативные функции клеточного дыхания //Соросовский Образовательный Журнал, 1998. №8. – с. 2-7.
29. Скулачев В.П. Эволюция, митохондрии и кислород //Соросовский Образовательный Журнал, 1999. №9. – с. 1-7.
30. Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. //Соросовский Образовательный Журнал, том 7, №6, 2001. – с. 4-10.
31. Смирнов А.В., Криворучка Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине. Анест. и реаниматол., 1998, №2, с. 50-57.
32. Соколовский В.В. //Вопр. мед. химии. - 1994. - N 2. - С. 2-6.
33. Dansette P. M., Sassi A., Descamps C., Mansuy D. //Antioxidants in therapy and preventive medicine. N.Y.: Plenum press, 1990. – P. 209.
34. Frei B., Gaziano J.M. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation //J. Lipid Res. — 1993. — 34. — P. 2135-2145.
35. Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. Orlando, FL: Academic Press.- 1993.
36. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy //Lancet. — 1984. — P.1396-98.
37. Krinsky N.L. Membrane antioxidants //Ann. NY. Acad. Sci. — 1988. — 551. — P. 17-33.
38. Pryor W.A. Free radicals and lipid peroxidation: what they are and how they got that way. In: Frei B. ed. Natural antioxidants in human health and disease. Orlando, FL: Academic Press. — 1994. — P. 1-24.
39. Stocker R., Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma. In: Sies H. ed. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. London: Academic Press. — 1991. — P.213-243.

GENERAL CHARACTERISTIC OF THE SOURCES OF THE FREE RADICAL FORMATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS

Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N.

Saratov state medical university, Saratov

The different classifications of the antioxidant cell defense systems are presented in the article, in particular we analyzed the possibility of 5 levels of cell defense from free radical oxidation in the interpretation of different authors. The classification of the antioxidants from the view point of their chemical nature, molecular weight, hydrophilic behavior and hydrophobic behavior, the peculiarities of molecular-cellular mechanisms of the free radicals inactivation is given