

В.В. Зинчук

## Проблема формирования прооксидантно-антиоксидантного состояния организма

### The problem of body prooxidant-antioxidant status formation V.V. Zinchuk

Гродненский государственный медицинский университет

**П**арадокс аэробной жизни состоит в том, что высшие аэробные организмы не могут обходиться без кислорода, хотя он по своей химической природе опасен для их существования. Использование организмом кислорода имеет ряд негативных последствий, обусловленных образованием различных свободнорадикальных соединений типа  $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $H_2O_2$  и др. Чрезмерная активация свободнорадикальных реакций — один из главных факторов повреждения мембран и ферментов клетки, и в процессе эволюции сформировались системы антиоксидантного действия, ограничивающие чрезмерную активацию этих реакций. Сопряженность восстановления кислорода в ферментативной электротранспортной редокс-цепи с образованием воды и макроэргов можно рассматривать как величайшее достижение эволюции. Однако преимущества, связанные с использованием кислорода, сопряжены с некоторым риском для функциональной целостности внутриклеточного метаболического аппарата. Кислород, несмотря на его важную роль в эволюционных процессах, остается «чужеродным» элементом для жизни и, как ни парадоксально, ее первым антагонистом [45]. В физиологических условиях существует некое динамическое равновесие между образованием свободных радикалов и механизмами их нейтрализации, обозначаемое как прооксидантно-антиоксидантное равновесие (состояние) организма [9, 58].

Перекисное окисление липидов:

**основные механизмы и условия его иницирования.** Окислительно-восстановительные реакции — обязательный компонент метаболических процессов организма, обеспечивающих его энергетические потребности. Реакции окисления различных соединений молекулярным кислородом требуют определенной энергии активации. На разрыв связи  $O-O$  в молекуле кислорода необходимо около 120 ккал/моль,  $C-C$  — примерно 80 ккал/моль и  $C-H$  — от 75 до 100 ккал/моль [16]. Кислород имеет высокое положительное значение редокс-потенциала (+0,82 В), что обуславливает выделение большого количества свободной энергии при переносе электронов к кислороду от многих веществ с меньшим значением редокс-потенциала. В основе инициации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) лежит образование свободных радикалов при одноэлектронном окислении. Энергия необходима для инициации, «запуска» свободнорадикального окисления, а далее этот процесс идет спонтанно, имея цепной разветвленный характер, и сопровождается выделением тепла. Непосредственное взаимодействие кислорода с различными органическими соединениями в физиологических условиях протекает весьма медленно в силу выраженной эндотермичности этих реакций, однако кинетическая инертность кислорода может быть существенно снижена путем реагирования по радикальному механизму [16].

К радикалам относят молекулы или ионы с одним неспаренным электроном на внешней орбите, в

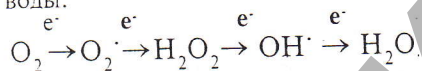
частности  $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $NO$ , алкоксильный радикал и ряд сложных органических радикалов, а также ряд окислителей ( $H_2O_2$ ,  $HOCl$ ,  $NO$ ,  $O_3$ , пероксинитрит и др.). Последние не являются фактически радикалами, но проявляют сильные окислительные свойства и также именуется активными формами кислорода.

Свободные радикалы образуются во многих реакциях. Среди различных факторов, определяющих генерацию радикалов в биологических системах, наиболее важен  $O_2$ . Эта молекула в своем основном триплетном состоянии является достаточно устойчивым бирадикалом, хотя два ее внешних неспаренных электрона находятся на разных разрыхляющих  $\pi^*$ -орбиталях. Известно его синглетное состояние ( $^1\Delta O_2$ ). Трансформация триплетного кислорода в синглетный, происходящая вследствие перехода одного из внешних неспаренных электронов на соседнюю орбиталь, формирует диамагнитный кислород (два электрона находятся на одной  $\pi^*$ -орбитали, а другая остается свободной) с выраженными электрофильными свойствами, что требует поглощения энергии около 96 кДж/моль [2]. Время его полужизни достаточно мало. Показано, что образование большого количества синглетного кислорода в постишемическом реперфузионном сердце тесно коррелирует со степенью нарушения его функции [56].

Активные формы кислорода в биологических системах постоянно образуются в многочисленных химических реакциях различных метаболических процессов. Влияние этих

интермедиатов на клетку следует рассматривать как одно из многих воздействий, с которыми ей приходится сталкиваться при оптимизации энергозатрат в процессе выполнения своих функций. Ряд авторов рассматривает ПОЛ как часть общего адаптационного механизма, обеспечивающего поддержание клеточного гомеостаза. Образование свободнорадикальных молекул — естественное следствие аэробного метаболизма. В организме существует ряд систем, которые продуцируют в различных количествах активные формы кислорода как в норме, так и в экстремальных условиях существования. В норме суммарная концентрация свободнорадикальных соединений в организме достигает 10–50 мкмоль/мг, а при патологии может увеличиваться в несколько раз [26]. В ишемизированной ткани содержание основных свободных радикалов колеблется в широких пределах:  $O_2^{\cdot-}$  — 10–100 нмоль/мг,  $NO$  — 70–100,  $ONOO^{\cdot-}$  — 100–240 нмоль/мг [38].

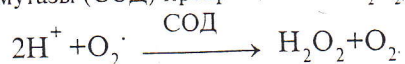
Образование различных радикалов — следствие неполного одноэлектронного ( $O_2^{\cdot-}$ ), двухэлектронного ( $H_2O_2$ ) и трехэлектронного ( $OH$ ,  $OH^{\cdot-}$ ) восстановления кислорода вместо его полноценного (четырёхэлектронного) восстановления до воды:



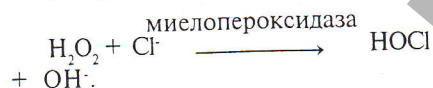
В дыхательной цепи митохондрий до 1–2% кислорода идет на образование данных радикалов, и подобный феномен именуют как «electron leak» (утечка электронов) [52]. Основной источник  $O_2^{\cdot-}$  — электронтранспортные цепи митохондрий и микросом. При соединении электрона с одной молекулой кислорода образуется супероксиданион, энергия разрыва связи в котором составляет 69 ккал/моль [16]. Окисление в митохондриях изолированной  $NADP^+H^+$ -убихинон-оксидоредуктазой одного моля  $NADP^+H^+$  сопровождается образованием 0,95 моля  $O_2^{\cdot-}$  и 0,63 моля  $H_2O_2$ .

Генерация активных кислородных интермедиатов имеет место при фагоцитарной реакции у ряда клеток («respiratory burst»). Нейтрофилы и макрофаги, встречаясь с ино-

родными телами и проявляя фагоцитирующие и цитотоксические свойства, обусловленные образованием  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$  и  $HOCl$ , начинают потреблять значительно больше кислорода.  $O_2^{\cdot-}$  образуется в  $NADP^+H^+$ -оксиданном комплексе (высвобождаемые электроны восстанавливают  $O_2$  до  $O_2^{\cdot-}$ , который затем в реакции дисмутации при участии супероксиддисмутазы (СОД) превращается в  $H_2O_2$ ):

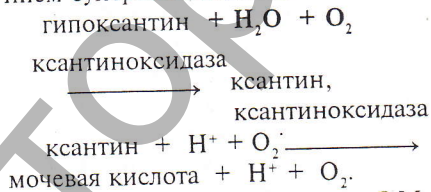


$H_2O_2$  служит субстратом для миелопероксидазы, окисляющей  $Cl^-$  в хлористую кислоту:



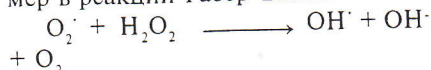
Образуемые активированные кислородные метаболиты во многом обеспечивают бактерицидные свойства фагоцитов.

Реакция превращения гипоксантина в ксантин, а затем в мочевую кислоту при участии ксантиноксидазы (конечная стадия расщепления пуринов) сопровождается образованием супероксиданиона:



Согласно представлениям J.M. McCord [46], этот путь является одним из важных источников супероксиданиона в ишемизированной ткани.

Супероксиданион, в свою очередь, реагируя с другими соединениями, может приводить к образованию ряда других радикалов, например в реакции Габер-Вайса:

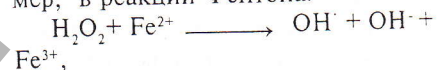


Рядом авторов показано, что важным источником радикалов является аутоокисление различных биомолекул, прежде всего гемоглобина [6]:  $Hb(Fe^{2+}) + O_2^{\cdot-} \longrightarrow O_2 + MetHb(Fe^{3+})$ .

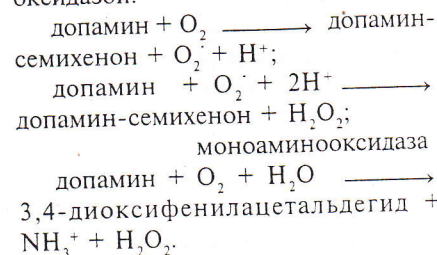
Установлено, что молекула гемоглобина может участвовать непосредственно в процессах ПОЛ, в частности путем образования гидроксильных радикалов [54]. Аутоокисление оксигемоглобина реализуется, возможно, через механизмы нукле-

офильного вытеснения кислорода из молекулы в виде термодинамического нестабильного  $O_2^{\cdot-}$  либо двухэлектронного восстановления кислорода до перекиси, при этом один электрон поставляется экзогенным донором, а другой — ионом гемового железа. Обработка оксигемоглобина  $H_2O_2$  вызывает образование свободных радикалов, что обнаруживалось по катализируемым гемоглобином окислению  $NADP^+H^+$  и гидроксигемоглобину. При иницировании гидроперекисями окислительном стрессе оксигемоглобин является важнейшей составляющей защитных механизмов организма.

Роль доноров электронов выполняют различные металлы (железо, медь, марганец и др.), как, например, в реакции Фентона:



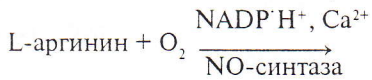
которая является основным способом образования  $OH^{\cdot-}$  в организме. Эйкозотоксические медиаторы могут провоцировать образование активных форм кислорода, например при аутоокислительном и ферментативном превращении допамина моноаминоксидазой:



Активизированные кислородные формы образуются и при метаболизме ненасыщенных жирных кислот, синтезе и окислении катехоламинов. При окислении 10 молей арахидоновой кислоты количество образуемого супероксиданиона может составить 1 моль [42].

Перекись водорода образуется при окислительном дезаминировании моноаминов. В печени крыс суммарное количество образуемой перекиси водорода достигает 380 ммоль/г/мин при 22°C [47]. Важным фактором генерации свободных радикалов является также оксид азота (NO), синтез которого осуществляется путем превращения L-аргинина в L-цитруллин в присутствии  $NADP^+H^+$  и  $Ca^{2+}$ , в результате чего один атом

кислорода из молекулы  $O_2$  связывается с концевым гуанидиновым азотом аргинина:



L-цитруллин + NO.

Для данной реакции требуется соответствующий фермент NO-синтаза (EC 1.11.13.39.) и ряд кофакторов: кальмодулин, тетрагидробиопротеин, FMN, FAD и гемоглобин. На сегодняшний день присутствие NO-синтазы установлено в различных тканях (эндотелий сосудов, нейроны периферической и центральной нервной системы, макрофаги и т.д.). Различают (по механизмам регуляции активности) несколько изоформ NO-синтазы: нейрональная (I), эндотелиальная (II) и индуцибельная (III). Активность NO-синтазы эндотелия и нейронов не зависит от воздействия каких-либо возмущающих факторов [49], в то время как индуцибельная NO-синтаза проявляет свои энзиматические свойства под воздействием различных индуцирующих агентов (эндотоксины, цитокины) и приводит к образованию большого количества NO. Конститутивная изоформа фермента присутствует в нейронах и эндотелии. Ее активность определяется уровнем содержания  $Ca^{2+}$ , который в комплексе с кальмодулином обладает по отношению к ней иницирующим действием. Снижение концентрации  $Ca^{2+}$  уменьшает образование NO. Активность индуцибельной изоформы NO-синтазы в норме минимальна, но при воздействии на организм ряда патогенных факторов происходит ее повышение.

Широкий диапазон физиологических эффектов NO реализуется через различные механизмы, в частности, через участие в процессах свободнорадикального окисления [5, 8]. Эта молекула обладает высокой реакционной способностью, обусловленной особенностью ее химической структуры (неспаренный электрон на внешней орбитали). Время полужизни ее невелико (несколько секунд). Взаимодействие NO с активными формами кислорода носит сложный характер. NO может быть как источником радикалов, так и их

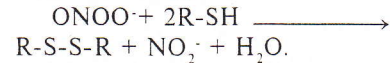
гасителем. Прооксидантное действие NO связано с его свободнорадикальной природой и способностью, реагируя с  $O_2^{\cdot-}$ , образовывать пероксинитрит [28]:



Последний является сильным окислителем по отношению ко многим соединениям:



в том числе и содержащим сульфгидрильные группы:



Реакция распада пероксинитрита катализируется СОД, некоторыми катионами металлов с образованием азотсодержащих форм:

СОД, металлы



$ONOO^{\cdot}$  — сильный окислитель с периодом полужизни в биологических системах менее одной секунды. Скорость образования  $ONOO^{\cdot}$  альвеолярными макрофагами крыс может достигать до 0,11 нмоль/10<sup>6</sup> клеток/мин, скорость накопления при этом нитрита и нитрата составляет 0,10 и 0,001 нмоль/10<sup>6</sup> клеток/мин соответственно [37].

При физиологических значениях pH (7,2—7,4) скорость реакции NO с  $O_2^{\cdot-}$ , образующей пероксинитрит, составляет  $3,7 \pm 1,1 \cdot 10^7$  моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>. В водном растворе скорость реакций, образующих органические пероксильные радикалы с NO, равна  $1-3 \cdot 10^9$  л/моль·с. Эти реакции ведут к образованию интермедиата, идентифицированного как органический пероксинитрит и разлагающегося со скоростью 0,1—0,3 с<sup>-1</sup> [48].  $ONOO^{\cdot}$  имеет значения скоростей второго порядка при pH 7,4 и 37°C для реакции со свободным цистеином и одним тиолом альбумина  $5,9 \cdot 10^3$  моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> и  $2,6-2,8 \cdot 10^3$  моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> соответственно, что на три порядка выше, чем соответствующие константы скорости реакции  $H_2O_2$  с SH-группами при pH 7,4 [51].

**Кислородзависимый характер процессов перекисного окисления липидов: основные механизмы и условия его иницирования.** Важные факторы, определяющие условия протекания процессов ПОЛ в организме, — наличие субстрата и достаточное коли-

чество кислорода. Последний необходим для образования активных форм кислорода, а также инициации ПОЛ, реакций продолжения и разветвления цепей. Активация процессов ПОЛ может быть обусловлена изменением кислородного обеспечения организма: при гипоксии — вследствие избытка доноров электронов, при гипероксии — в результате избытка их акцепторов (кислород) [33]. Скорость одноэлектронного восстановления  $O_2$  почти линейно повышается с ростом его концентрации в диапазоне от 10<sup>-6</sup> до 10<sup>-4</sup> моль [21]. Абсолютные значения скорости поглощения кислорода для ферментативного его использования почти на два порядка выше, чем для неферментативного, ведущего к образованию  $O_2^{\cdot-}$ . Как аргументированно показал В.П. Скулачев [17], в митохондриях возможна такая ситуация, когда резко повышается вероятность одноэлектронного восстановления кислорода в связи со снижением концентрации АДФ (основного субстрата фосфорилирующего дыхания), обусловленная снижением скорости потребления кислорода и ростом его концентрации в клетке; увеличением содержания таких субстратов, как восстановленные флавины, негемовые железопротеиды; изменением качественных характеристик элементов дыхательной цепи.

Вопрос о влиянии избытка или недостатка кислорода на скорость протекания процессов ПОЛ остается дискуссионным и до сих пор открытым, хотя интенсивно изучается в последнее время. Установлено, что образование свободных радикалов протекает особенно интенсивно в клетках эндотелия, где содержание кислорода наиболее высоко. Как известно, активность процессов свободнорадикального окисления во многом определяется физиологическими механизмами, обеспечивающими поступление кислорода в ткани (его скорость зависит от величины парциального давления кислорода). В то же время имеются данные о возможности протекания ПОЛ при весьма низких уровнях  $pO_2$  в тканях. В опытах *in vitro* при  $pO_2$ , близком 1 мм рт.ст., свободнорадикальное

окисление снижалось всего в два раза по сравнению с исходным уровнем [29]. Наиболее выраженный эффект воздействия  $pO_2$  на образование активированных кислородных метаболитов наблюдается в области от 0 до 30–40 мм рт.ст., а при более высоком значении его влияние на их образование менее значимо [30]. При повышении  $pO_2$  в среде на 21% отмечался зависимый рост образования изопропанов и малонового диальдегида (МДА) [44].

Показано, что в клетках эндотелия скорость высвобождения  $H_2O_2$  при увеличении содержания кислорода в атмосфере от 0 до 10% возрастает в три раза, а далее существенно не изменяется [39]. Интенсивность процессов ПОЛ в микросомах при инкубации тканей возрастает при увеличении содержания кислорода от 3 до 20% [50]. Продукция перекиси водорода в печени крыс увеличивается с ростом тканевого  $pO_2$  на 60–100% [25]. В микросомах, полученных после длительной реперфузии органа, отмечается повышение уровня МДА, коррелирующее с высоким уровнем потребления  $O_2$  и выработкой  $O_2^-$  [22]. Увеличение потребления кислорода в 2–2,5 раза у наземной улитки сопровождалось ростом уровня продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [36]. У испытуемых в условиях гипобарической гипероксии отмечался рост  $pO_2$  и содержания водорастворимых продуктов ПОЛ в крови [15]. Известно зависимое от концентрации кислорода влияние «артериальной» и «венозной» газовых смесей (т.е. сходных по составу с артериальной и венозной кровью) на активность генерации  $O_2^-$  в биоптатах органов *in vitro* и при воздействии на целостный организм [12]. Повышение содержания  $O_2$  в газовой смеси вентилируемого изолированного легкого в постишемический период усиливает повреждение тканей по свободнорадикальному механизму [32]. Снижение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе при реперфузии прямо коррелирует с уровнем продуктов ПОЛ в легочной ткани [31]. Гипобарическая гипоксия с последующей реоксигенацией со 100% содержанием

кислорода у взрослых крыс сопровождается повышением генерации МДА в структурах мозга в сравнении с реоксигенацией в атмо-сферном воздухе [40].

При ишемии развивается феномен «кислородного парадокса» (интенсивность окислительных процессов в тканях зависит от содержания в них  $O_2$ , и при низких его значениях активность процессов ПОЛ сравнительно невелика). Повышение  $pO_2$  во внутренней среде организма в этих условиях увеличивает поступление в ткани кислорода и его доли, идущей на генерацию частично восстановленных форм:  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ . Механизм этого явления, возможно, обусловлен влиянием кислорода на реакции не только продолжения, но и обрыва цепей [6]. В то же время имеются сведения о менее выраженном повреждении скелетных мышц при ишемии в условиях увеличения доставки к ним кислорода [35]. Очевидно, ведущую роль в инициации процессов ПОЛ играет не абсолютное содержание кислорода в тканях, а эффективность механизмов его утилизации, а также соотношение между количеством генерируемых свободных радикалов и активностью систем их ингибирования.

Анализируя кислородзависимый характер свободнорадикального окисления, целесообразно упомянуть о возможности изменения радиорезистентности клеток при различных кислородных режимах. В настоящее время известно существование «кислородного эффекта», в основе которого лежат особенности физико-химического взаимодействия облучаемых компонентов клетки со свободным кислородом (реакция радиолитиза воды), проявляющегося в значительном повышении радиочувствительности различных клеток млекопитающих при переходе их от гипоксии к состоянию с более высоким содержанием кислорода [19]. Эта зависимость носит экспоненциальный характер, и максимальное значение коэффициента кислородного усиления лежит в диапазоне 2,5–4 [19]. Содержание кислорода в тканях имеет существенное значение для проявления защитного действия радиопротекторов и эффективности

антирадиационной терапии. Длительное пребывание в условиях гипоксической гипоксии вызывает у животных адаптивные изменения и стимулирует процессы восстановления облученного рентгеновскими лучами организма [3].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в организме имеется большое количество разнообразных источников, продуцирующих активные кислородные метаболиты как в норме, так и при патологии, чрезмерная генерация которых является пусковым фактором инициации процессов ПОЛ.

**Парадоксы проблемы поддержания прооксидантно-антиоксидантного состояния организма.** Большое разнообразие источников образования свободных радикалов обуславливает необходимость существования различных механизмов антиоксидантной защиты. В физиологических условиях существует некоторое динамическое равновесие между интенсивностью генерации активных форм кислорода и мощностью системы антиоксидантной протекции, которая инактивирует образующиеся свободные радикалы и минимизирует неблагоприятные последствия их действия [4, 20, 57]. Обезвреживание свободных радикалов осуществляется различными ферментативными и неферментативными факторами системы антиоксидантной защиты (СОД, каталаза, GSH-пероксидаза, витамин Е и др.). Повреждающее действие свободных радикалов необходимо анализировать с учетом не только интенсивности их образования, но и активности различных компонентов антиоксидантной системы (АС). Степень защиты организма от свободных радикалов существенно зависит от уровня активности АС. Повреждение тканей может быть следствием как увеличенного образования свободных радикалов, так и снижения уровня антиоксидантной защиты.

Организм при «окислительном стрессе» имеет сложную иерархию защитных механизмов в различных клеточных компартментах, функционирование которых регулируется на уровне генов с участием теплошоковых и окислительно-стрессовых

белков [34]. Полноценность АС обеспечивается ее определенной внутриклеточной организацией и, в частности, пероксисомами, для которых характерно наличие специфических метаболических путей, протекающих с участием значительной доли потребляемого кислорода и образованием активных форм кислорода [41]. Рядом исследователей показано, что культивирование клеточных линий мышей и человека в средах с различными  $pO_2$  сопровождается изменением их чувствительности к перекиси водорода, т.е. возможно индуцирование генотипа клеток путем изменения  $pO_2$  в среде культивирования [43]. Согласно гипотезе В.П. Скулачева [17], «мягкое» разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях может регулировать внутриклеточное содержание кислорода и тем самым предотвращать одноэлектронное восстановление кислорода.

Известна широкая индивидуальная вариабельность содержания в различных тканях у животных продуктов ПОЛ, обусловленная большим числом различных факторов, лимитирующих активность этого процесса [13]. Выявлен, казалось бы, парадоксальный факт: емкость внутриклеточных механизмов антиоксидантной защиты не всегда определяет устойчивость к «окислительному стрессу», более того, ингибирование свободнорадикальных процессов (применение СОД) повышает летальность животных с экспериментальными нарушениями кровообращения мозга, что обусловлено повышением мозгового кровотока и, соответственно, оксигенации тканей мозга и генерации радикалов [59]. Показано, что введение  $\beta$ -каротина в малых дозах ингибирует, а в высоких — активирует процессы ПОЛ у крыс в тканях печени и сердечной мышцы при моделировании инфаркта миокарда, что свидетельствует о дозозависимой инверсии антиоксидантного действия каротина в прооксидантное [14].

Адаптация к периодической гипоксии эффективно предупреждает активацию ПОЛ и опосредованного им повреждения, но не за счет увеличения мощности АС, которая в

ряде случаев не может компенсировать чрезмерную активность свободнорадикальных процессов [1]. Сопоставление показателей ПОЛ у крыс, характеризующихся различной устойчивостью к гипоксии, выявило более высокое содержание диеновых и кетотриеновых конъюгатов в сердечной ткани у высокоустойчивых животных, чем у низкоустойчивых [18]. Показано, что СОД в больших дозах не способна защищать ишемически поврежденное изолированное сердце и, более того, даже усиливает степень его повреждения [46]. Установлена тесная взаимосвязь между активностью антиоксидантных ферментов эритроцитов и гипоксической вазоконстрикцией в легких. В клинической практике выявлено, что в терапии инфаркта миокарда применение антиоксидантов далеко не всегда оправдано [53]. В ряде исследований показан слабый защитный эффект антиоксидантов при острой гипоксии мозга [27]. У трансгенных животных с чрезмерной экспрессией Cu, Zn-СОД не отмечалось повышения устойчивости нейронов к перманентной очаговой ишемии в сравнении с нетрансгенными [24]. Выявлено, что «нулевые мутанты» с отсутствием гена, ответственного за экспрессию внеклеточной СОД, в обычных условиях нормально развиваются и лишь в условиях выраженного стресса погибают, поскольку другие антиоксидантные механизмы не могут обеспечить адекватную защиту организма [23].

В то же время установлено, что в тканях аскарид, существующих в условиях крайне низкого содержания кислорода, высокий уровень активности СОД, каталазы и глутатионпероксидазы практически не отличается от такового у белой крысы [7], т.е. активность антиоксидантных ферментов в тканях этой нематоды не соответствует содержанию кислорода в среде обитания, что может иметь физиологическое значение лишь в экстремальных условиях. Попытка усилить антиоксидантную защиту с помощью гипобарической гипоксии приводила к значительному повышению активности таких ферментов, как СОД и ката-

лаза (более чем в два раза), которое однако сопровождалось не снижением уровня ПОЛ, а, наоборот, его существенным ростом [1].

Практически для каждого антиоксиданта можно смоделировать ситуацию, в которой он будет проявлять качества прооксиданта. Например, аскорбат при низких концентрациях редокс-активных каталитических металлов типа Cu, Fe и др. проявляет прооксидантные свойства, а при высоких — антиоксидантные. Высокие дозы  $\beta$ -каротинов, существенно превышающие физиологические, проявляют частично прооксидантные свойства. Более того, даже  $O_2$  может выступать не только как инициатор ( $O_2 + LH \rightarrow L^+ + HO_2^-$ ), но и как терминатор ПОЛ ( $R^+ + O_2 + H^- \rightarrow ROH + O_2$  и  $ROO^+ + O_2 + H^- \rightarrow ROOH + O_2$ ) по механизму радикал-радикальной аннигиляции [46].

В условиях избытка кислорода в организме происходит ряд физиологических реакций, носящих приспособительный характер и направленных на уменьшение доставки кислорода в ткани: уменьшение минутного объема и частоты дыхания, замедление кровотока, сужение сосудов, снижение объема циркулирующей крови и т.д. В гипербарических условиях таким защитным механизмом против чрезмерного образования активных форм кислорода является кратковременная вазоконстрикция [55]. Наличие артериовеноулярного шунта (проницаемости стенок артериол и венул для кислорода и возможности его сброса обратно в венозную кровь по градиенту концентрации) можно рассматривать как своеобразный механизм защиты тканей от чрезмерно большого количества кислорода, поступающего из микроциркуляторной сети [10].

Необходимо также отметить, что в регуляции свободнорадикальных процессов важную роль играют и структурно-функциональные особенности различных систем, обеспечивающих через ряд каскадов постепенное снижение  $pO_2$  до уровней его потребностей в клетке [7]. Высказано предположение, что коррекция свободнорадикальных процессов на уровне микроциркуляции (наряду с прямым воздействием антиок-

сидантов) может быть одним из эффективных способов защиты от «окислительного стресса» [11]. Учитывая кислородзависимую природу образования активных интермедиатов, обуславливающих запуск и дальнейший ход цепных реакций ПОЛ, следует более подробно рассмотреть значение некоторых, наиболее существенных физиологических факторов, определяющих транспорт кислорода в ткани, и основные механизмы их регуляции [58]. Приведенные данные указывают на необходимость, целесообразность и перспективность всестороннего исследования роли физиологических механизмов в поддержании равновесия между процессами свободно-радикального окисления и антиоксидантной протекции в организме, в частности, кислородсвязующих свойств крови.

Данная работа выполнена частично благодаря поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (№ B99-055).

ЛИТЕРАТУРА

- Архипенко Ю.В., Сазонтова Т.Г. // М-лы междунар. симпоз. «Кислород и свободные радикалы». — Гродно, 1996. — С. 7—8.
- Аркасов А.И., Моховоев И.М. // Биохимия. — 1989. — Т. 54, № 2. — С. 179—186.
- Барабой И.А., Белошицкий П.В., Красюк А.Н. и др. // Физиол. журнал. — 1994. — Т. 40, № 3—4. — С. 116—128.
- Болдырев А.А., Булыгина Е.Р., Волынская Е.А. и др. // Биохимия. — 1995. — Т. 60, № 10. — С. 1688—1695.
- Висмонт Ф.И., Зинчук В.В. // Доклады НАН РБ. — 1999. — № 1. — С. 84—87.
- Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. // ВИНТИ. Сер. Биофизика. — М., 1991. — Т. 29. — С. 252 с.
- Герасимов А.М., Деленя Н.В. // М-лы междунар. симпоз. «Кислород и свободные радикалы». — Гродно, 1996. — С. 40—41.
- Зинчук В.В., Борисюк М.В. // Здравоохранение. — 1996. — № 11. — С. 47—50.
- Зинчук В.В., Борисюк М.В. // Успехи физиол. наук. — 1999. — Т. 30, № 3. — С. 38—48.
- Иванов К.П. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. — СПб.: Наука, 1993. — 272 с.
- Калуев А.В. // Биохимия. — 1996. — Т. 61, № 5. — С. 939—941.
- Коган А.Х., Грачев С.В., Елисеєва С.В. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1996. — Т. 121, № 4. — С. 407—410.
- Куклей М.Л., Стволинский С.Л., Болдырев А.А. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1994. — Т. 118, № 10. — С. 384—387.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновадова Г.Г., Козаченко А.И. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1999. — Т. 128, № 9. — С. 314—316.
- Ланьшина О.Е., Логинов В.А., Коваленко Е.А. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1992. — Т. 116, № 9. — С. 254—255.
- Метелица Д.И. Активация кислорода ферментными системами. — М.: Наука, 1982. — 256 с.
- Скулачев В.П. // Молекулярная биология. — 1995. — Т. 29, № 6. — С. 1199—1209.
- Хачатурьян М.Л., Гукасов В.М., Комаров П.Г. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1996. — Т. 121, № 1. — С. 26—29.
- Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Магдон Э. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей. — М.: Медицина, 1980. — 248 с.
- Borisiuk M.V., Zinchuk V.V. // Acta Biochim. Pol. — 1995. — V. 42, N 1. — P. 69—74.
- Boveris A., Chance B. // Biochem. J. — 1973. — V. 134, N 3. — P. 707—716.
- Campos R., Garrido A., Guerra R. et al. // Free Radic. Res. Commun. — 1990. — V. 10, N 4—5. — P. 259—264.
- Carlsson L.M., Jonsson J., Edlund T. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1995. — V. 92, N 14. — P. 6264—6268.
- Chan P.H. // Brain. Pathol. — 1994. — V. 4, N 1. — P. 59—65.
- Chance B., Sies H., Boveris A. // Physiol. Rev. — 1979. — V. 59, N 3. — P. 527—605.
- Chiueh C.C., Gilbert D.L., Colton S.A. // New York Acad. Sci. — New York, 1994. — 344 p.
- Cohen Sh., Mavesky A. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1989. — V. 248. — P. 429—438.
- Delonca J., Balteaux V., Giraud T. et al. // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 1993. — V. 86, N 11. — P. 1617—1624.
- Demopoulos H.B., Flamm E.S., Pietronigro D.D. et al. // Acta Physiol. Scand. Suppl. — 1980. — V. 492. — P. 91—119.
- Dirks R.C., Faiman M.D., Huyser E.S. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1982. — V. 63, N 1. — P. 21—28.
- Eckenhoff R.G., Dodia C., Tan Z. et al. // J. Appl. Physiol. — 1992. — V. 72. — P. 1454—1460.
- Fisher A.B., Dodia C., Tan Z.T. et al. // J. Clin. Invest. — 1991. — V. 88, N 2. — P. 674—679.
- Guarnieri C., Ferrari R., Visioli O. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1978. — V. 10, N 10. — P. 893—906.
- Gutteridge J.M.C. // Clin. Chemistry. — 1995. — V. 41, N 12B. — P. 1819—1828.
- Haapaniemi T., Nylander G., Sirsjo A. et al. // Plast. Reconstr. Surg. — 1996. — V. 97, N 3. — P. 602—607.
- Hermes-Lima M., Storey K.B. // Amer. J. Physiol. — 1995. — V. 268. — P. R1386—R1393.
- Ischiropoulos H., Zhu L., Beckman J.S. // Arch. Biochem. Biophys. — 1992. — V. 298, N 2. — P. 446—451.
- Kiechle F.L., Malinski T. // Amer. J. Clin. Pathol. — 1993. — V. 100, N 5. — P. 567—575.
- Kinnula V.L., Mirza Z., Crapo J.D., Whorton A.R. // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1993. — V. 603. — P. 1044—1049.
- Koudelova J., Mourek J. // Physiol. Res. — 1994. — V. 43, N 3. — P. 169—173.
- Kremser K., Kovacs W., Stangl H. // Wien. Klin. Wochenschr. — 1995. — V. 107, N 22. — P. 690—693.
- Kukreja R.C., Kontos H.A., Hess M.L. et al. // Circ. Res. — 1986. — V. 59, N 6. — P. 612—619.
- Lawrence D.A., Colinas R.J., Walsh A.C. // Fundam. and Appl. Toxicology. — 1996. — V. 29, N 2. — P. 287—293.
- Longmire A.W., Swift L.L., Roberts L.J. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1994. — V. 47, N 7. — P. 1173—1177.
- Marini F., Radin S., Tenchini P. et al. // Chir. Ital. — 1985. — V. 37, N 5. — P. 517—524.
- McCord J.M. // Clin. Biochem. — 1993. — V. 26, N 5. — P. 351—357.
- Oshino N., Jamieson D., Sugano T. et al. // Biochem. J. — 1975. — V. 146. — P. 67—77.
- Padmaja S., Huie R.E. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — V. 195, N 2. — P. 539—544.
- Palmer R.M.J., Moncada S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — V. 158. — P. 348—352.
- Puntarulo S., Cederbaum A.I. // Biochem. J. — 1988. — V. 251. — P. 787—794.
- Radi R., Beckman J.S., Bush K.M. et al. // J. Biol. Chem. — 1991. — V. 266, N 7. — P. 4244—4250.
- Ruuge E.K., Ledenev A.N., Lakomkin V.L. et al. // Amer. J. Physiol. — 1991. — V. 261, N 4, Suppl. — P. 81—86.
- Schoenberg M.H., Beger H.G. // Zentralbl. Chir. — 1995. — V. 120, N 3. — P. 174—185.
- Steele J.A., Stockbridge N., Maljkovic G. et al. // Circ. Res. — 1991. — V. 68, N 2. — P. 416—423.
- Torbati D., Wafapoor H., Peyman G.A. // Free Radic. Biol. Med. — 1993. — V. 14, N 6. — P. 695—703.
- Zhai X., Ashraf M. // Amer. J. Physiol. — 1995. — V. 269, N 4. — P. H1229—H1236.
- Zinchuk V.V. // J. Physiol. & Biochem. — 1999. — V. 55, N 4. — P. 301—308.
- Zinchuk V. // Respiration. — 1999. — V. 66, N 5. — P. 448—454.
- Zhiljaev A.N., Moskvina A.N., Atochin D.N. High pressure biology and medicine. — Rochester, 1997. — P. 831—835.