

УДК 616-008.9:577.121.7

*М.Я. Ходос<sup>1</sup>, Я.Е. Казаков<sup>2</sup>, М.Б. Видревич<sup>1</sup>, Х.З. Брайнина<sup>1</sup>*  
**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ**

<sup>1</sup> Уральский государственный экономический университет,

г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> АО «Медицинские технологии», г. Екатеринбург, Российская Федерация

*M.Ya. Khodos<sup>1</sup>, Ya.E. Kazakov<sup>2</sup>, M.B. Vidrevich<sup>1</sup>, Kh.Z. Brainina<sup>1</sup>*  
**OXIDATIVE STRESS AND ITS ROLE IN PATHOGENESIS**

<sup>1</sup> Ural State University of Economics, Yekaterinburg, Russian Federation;<sup>2</sup> Joint-stock company "Medical Technologies", Yekaterinburg, Russian Federation

**Резюме.** В основе феномена окислительного стресса (ОС) лежат окислительно-восстановительные реакции (ОВР), происходящие в клетках организма как в нормальных условиях, так и при реализации типовых общепатологических процессов. В настоящее время ОС рассматривается в качестве важного патогенетического звена при развитии более чем 200 заболеваний, что объясняется универсальностью и ключевой ролью ОВР в организме человека. Для понимания вклада ОС в возникновение и развитие многочисленных заболеваний актуально знание его природы, составляющих и факторов, влияющих на развитие.

В предлагаемом обзоре сформулировано унифицированное понятие «Окислительный стресс», рассмотрены механизмы действия активных форм кислорода и азота, системы антиоксидантной защиты и их двойственная роль в организме, показано что ОС определяется не просто суммой активностей его индивидуальных компонентов, а динамически изменяющимся взаимодействием между составляющими биологической матрицы.

Представлена информация:

- об активных формах кислорода и азота, механизмов их действия, а также о важной биологической роли, которую играют эти соединения в нормальных условиях;
- о деструктивном их действии при избыточном образовании и накоплении на клеточные структуры, свободнорадикальное окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот;
- об основных составляющих системы антиоксидантной защиты организма;
- о роли ОС в патогенезе ряда заболеваний.

Сделан вывод, что мониторинг оксидант/антиоксидантного состояния биологических объектов, разработка клинически доступных методов его реализации является необходимым аспектом исследований в области биохимии, физиологии и изучения патогенетических механизмов заболеваний человека.

**Abstract.** Phenomenon of oxidative stress is based on oxidation-reduction reactions (ORR) occurring in the cells of the body both under normal conditions and during the realization of typical general pathological processes.

Currently, the OS is considered as an important pathogenetic link in the development of more than 200 diseases, which is due to the universality and key role of ORR in the human body. To understand the contribution of the OS to the emergence and development of numerous diseases, knowledge of its nature, components and factors affecting development is very important.

Unified concept of «Oxidative stress» is formulated in the proposed review. Mechanisms of action of the active oxygen and nitrogen forms, antioxidant defense systems and their dual role in the body are considered. It is shown that OS is determined not simply by the sum of the activity of its individual components, but by dynamically changing interaction between the components of the biological matrix.

Information on the following is provided:

- active forms of oxygen and nitrogen, mechanisms of their action, as well as important biological role that these compounds play under normal conditions;
- their destructive effect on cellular structures, free radical oxidation of lipids, proteins, nucleic acids because of excessive formation and accumulation;
- об основных составляющих системы антиоксидантной защиты организма;
- main components of the organism antioxidant defense system;
- role of OS in pathogenesis of a number of diseases.

Conclusion is made that monitoring of oxidant / antioxidant state of biological objects, development of clinically accessible methods of its realization is an essential aspect of the research in the field of biochemistry, physiology and study of pathogenetic mechanisms of human diseases.

**Ключевые слова:** активные формы кислорода и азота, оксиданты, антиоксиданты, антиоксидантная система защиты организма, окислительный стресс

**Keywords:** active forms of oxygen and nitrogen, oxidants, antioxidants, antioxidant organism protection system, oxidative stress

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку: Ходос Марк Яковлевич  
hdm@usue.ru

Contact information of the author responsible for correspondence: Mark Ya. Khodos  
hdm@usue.ru

Дата поступления 15.08.2017

Received 15.08.2017

Образец цитирования:

Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №4, с. 381–398, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398

For citation:

Khodos M.Ya., Kazakov Ya.E., Vidrevich M.B., Brainina Kh.Z. Oxidative stress and its role in pathogenesis. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 4, pp. 381–398. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398 (In Russ)

Окислительный стресс (ОС), возникающий под действием неблагоприятных экзогенных факторов, а также в результате активации эндогенных механизмов генерации активных форм кислорода и азота, ослабления антиоксидантной защиты организма, рассматривается в настоящее время в качестве важного патогенетического звена при возникновении и развитии многочисленных заболеваний [1, 2]. Участие механизмов ОС в патогенезе большого числа заболеваний можно объяснить универсальностью и ключевой ролью окислительно-восстановительных реакций, происходящих в клетках организма как в нормальных условиях, так и при реализации типовых общепатологических процессов [1].

Для понимания вклада ОС в возникновение и развитие многочисленных заболеваний актуально знание его природы, составляющих и факторов, влияющих на развитие.

В нормальном состоянии живой организм походит между Сциллой (оксидантным стрессом) и Харибдой (недостатком АФК и АФА). Первое — свидетельство патологии, второй — необеспеченности осуществления жизненно необходимых функций организма. К сожалению, в настоящее время не существует ни общепринятой оценки оксидантного стресса, ни терминологии в этой области, ни методов его мониторинга.

**Цель предлагаемого обзора** — сформулировать унифицированное понятие «Окислительный стресс», рассмотреть механизмы действия активных форм кислорода и азота, системы антиоксидантной защиты и их двойственную роль в организме, показать, что ОС определяется не просто суммой активностей его индивидуальных компонентов, а динамическим изменяющимся взаимодействием между составляющими биологической матрицы.

Молекулярный кислород кинетически инертен, что обеспечивает устойчивость многочисленных органических молекул в окружающей среде, содержащей 21% газообразного кислорода. Спиновый запрет реакций окисления органических соединений кислородом в сочетании с термодинамической необратимостью таких реакций послужил физико-химической основой того, что эволюцией кислород выбран в качестве окислителя биологических молекул. Энергия, необходимая для жизнедеятельности аэробных организмов, образуется в клетках в процессах окисления определенных субстратов, прежде всего, в ходе окислительного фосфорилирования. Проблема спинового запрета решается с помощью ферментов-оксидаз, в присутствии которых восстановление кислорода происходит ступенчато с участием доноров-кофакторов: ионов металлов переменной валентности (железо, марганец, молибден, медь) и/или органических молекул, способных существовать в свободнорадикальном состоянии (флавины, хиноны). Окислительные процессы активно протекают повсеместно: во всех водных и липидных средах организма. Общая картина достаточно подробно представлена в работах [1, 2].

В отличие от кинетически инертного молекулярного кислорода промежуточные продукты его восстановления реакционноспособны, и некоторые из них, например, гидроксил-радикал, могут неферментативно окислять белки, липиды, нуклеиновые кислоты и низкомолекулярные метаболиты. Замечательное свойство большинства ферментов-оксидаз состоит в том, что благодаря катализируемому ими ступенчатому восстановлению кислорода до воды или пероксида водорода, не происходит высвобождения в окружающую клеточную среду промежуточно восстановленных реакционноспособных, потенциально опасных для клеток оксидантов.

Восстановление кислорода происходит в митохон-

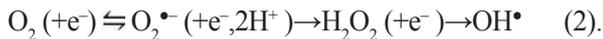
дриях в процессе синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) электронами, предоставляемыми восстановительными эквивалентами клетки, главным образом, восстановленными формами никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), в меньшей степени флавинадениндинуклеотида (ФАДН) [1]. При этом более 90% потребляемого кислорода восстанавливается с участием фермента цитохромоксидазы митохондрий до воды:



### Активные формы кислорода и азота и их двойственная роль в организме

#### Активные формы кислорода

Незначительная часть молекулярного кислорода (1–3%) в результате цепи химических реакций 1-, 2- и 3-х электронного восстановления (2) генерирует активные формы кислорода (АФК), радикальной и нерадикальной природы [2, 4–7].



Основное биологическое значение имеют супероксид-анион ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), гидроксильный ( $\text{OH}^{\bullet}$ ), гидропероксильный и пероксильный ( $\text{ROO}^{\bullet}$ ) радикалы, пероксид водорода, хлорноватистая кислота и синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ) [2, 6].

Супероксид-анион образуется при одноэлектронном восстановлении молекулярного кислорода с помощью различных оксидаз. Основное место его образования — митохондрии [6]. Супероксид-анион не является сильным окислителем и может играть роль как окислителя, так и восстановителя в зависимости от среды [8]. Его основное назначение — образование других форм АФК. Кроме того, он способен высвобождать ионы металлов переменной валентности из их комплексов с биологическими молекулами, в частности, железо из ферритина, а также разрушать мембраны эритроцитов.

Супероксид-анион нестабилен (время жизни в биологических субстратах составляет около  $10^{-6}$  с.) и разрушается в реакции дисмутации, катализируемой супероксиддисмутазой (3) или протекающей спонтанно (4), с образованием пероксида водорода, который является окислителем умеренной силы.



При ферментативной реакции образующийся кислород находится в основном триплетном состоянии (3). При спонтанной реакции дисмутации одним из первоначально возникающих продуктов является синглетный кислород (4). Скорость ферментативной реакции

приблизительно на четыре порядка выше, чем спонтанной.

Пероксид водорода также может образовываться из супероксида аниона в присутствии оксидазы L-аминокислоты (LAAO) и ксантинооксидазы [7]. Нейтральная молекула пероксида водорода наименее реакционноспособна среди АФК и в отсутствие ионов металлов стабильна при физиологических значениях pH и температуры. Высокая диффузионная способность позволяет ей легко преодолевать плазматическую мембрану и участвовать в большом количестве реакций и образовании АФК [9].

Синглетный кислород может образовываться в ферментативных реакциях и в отсутствие супероксид-аниона. Этому способствуют находящиеся в клетках вещества фотосенсибилизаторы — хлорофиллы и фикобилипротеины. Поглощение УФ или видимого света приводит молекулы фотосенсибилизатора в возбужденное метастабильное синглетное состояние, которое переходит в основное или в долгоживущее триплетное состояние. Молекула фотосенсибилизатора в триплетном состоянии реагирует с молекулярным кислородом, переводя его в возбужденное синглетное состояние. Окисление биологически важных молекул под влиянием видимого света в присутствии молекулярного кислорода и фотосенсибилизатора получило название фотодинамического эффекта.

В биологии млекопитающих синглетный кислород рассматривают как одну из особых форм активного кислорода. Его молекулы являются важнейшими регуляторами клеточной жизнедеятельности, в частности, играют определяющую роль в механизме инициации апоптоза. Синглетный кислород агрессивен в отношении биосубстратов, в особенности молекул с двойной связью. Конечным итогом таких реакций обычно является образование гидроперекисей органических молекул в процессах перекисного окисления ненасыщенных липидов в биомембранах. В присутствии металлов переменной валентности эти продукты запускают цепные реакции окислительной дегградации биомолекул с образованием липидных радикалов, пероксидов и гидропероксидов [2].

В присутствии ионов металлов, в частности,  $\text{Fe}^{2+}$  пероксид водорода способен неферментативно образовывать гидроксильный радикал (реакция Фентона) [10]:



Гидроксильный радикал является сильнейшим окислителем, наиболее реакционноспособным из всех форм АФК, способным разрушить практически любое биологическое соединение. Он свободно диффундирует через клеточную мембрану, проявляет цитотоксическое и мутагенное действие в условиях окислительного стресса, разрывает любую C-H и C-C связь. Реак-

ция протекает с очень высокой скоростью, период полураспада в естественных условиях около 10-9 сек. [6, 10]. Образование гидроксильного радикала происходит в основном в определенных участках (сайтах) клетки, где удерживаются ионы металлов переменной валентности, что позволяет минимизировать расстояние между гидроксил-радикалом и потенциальной молекулой-мишенью и является критичным для развития повреждающего действия гидроксильного радикала [2].

#### Активные формы азота

В последние годы исследователями, наряду с АФК, все больше внимания уделяется активным формам азота (АФА), которые также представлены радикалами и соединениями нерадикальной природы. К ним относят, в первую очередь, радикал оксида азота ( $\text{NO}^\bullet$ ), пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ) и S-нитрозотиолы ( $\text{RS-NO}$ ) [11, 12]. Наиболее вероятными формами депонирования оксида азота в клетках являются S-нитрозотиолы ( $\text{RS-NO}$ ) и динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ). При определенных условиях оксид азота высвобождается из них, при этом диапазон и длительность его функций в организме увеличивается.

Радикал оксида азота  $\text{NO}^\bullet$  в организме человека непрерывно продуцируется ферментативным путем из аминокислоты L-аргинина при помощи синтазы оксида азота. Он образует стабильные комплексы с гемоглобином, сывороточным альбумином, а также с негемовыми железосерными белками. Нитросоединения оксигемоглобина, миоглобина и различных тиолов могут являться своеобразным депо и сохранять  $\text{NO}^\bullet$  в биологически активном состоянии. Радикал оксида азота способен вступать в окислительно-восстановительные превращения, образуя многочисленные азотсодержащие соединения.

При одновременной генерации в организме супероксид-аниона и синтезе  $\text{NO}^\bullet$  они легко вступают в быструю реакцию образования аниона пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ):



который затем может вступать в последующие реакции образования гидроксильных радикалов и радикалов диоксида азота ( $\text{NO}_2^\bullet$ ) [13].



Двойственная биологическая роль АФК и АФА. Оксиданты (Ох), представленные активными формами кислорода и азота, играют важную роль в физиологических и патофизиологических процессах, происходящих в человеческом организме [1, 14]. В обычных, «физиологических» концентрациях Ох играют жизненно важную роль. Они являются необходимым элементом фагоцитоза, участвуя в:

- функционировании клеточной системы иммунитета;
- регуляции синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов,
- окислительном разрушении ксенобиотиков, деградации собственных поврежденных или аномальных клеток,
- регуляции роста, пролиферации и дифференцировки клеток,
- обновлении и модификации клеточных мембран;
- регуляции апоптоза.

Ох выполняют важную сигнальную функцию внутриклеточных посредников, активируют синтез митохондриальной ДНК и регулируют таким образом дыхательную активность клетки.

Радикальный оксид азота является ключевым вторичным посредником в организмах позвоночных и играет важную роль в межклеточной и внутриклеточной передаче сигнала. Он является основным регулятором внутри- и межклеточных процессов, связанных со свободнорадикальным окислением, в значительной степени обеспечивает стабильность гомеостаза организма, участвует в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, в работе центральной и вегетативной нервной системы, в функционировании желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, в деятельности секреторных тканей и органов дыхания [2, 7, 15].

Недостаток Ох в организме, вызванный инфекциями или длительным потреблением бедной активным кислородом воды и пищи, приводит к накоплению токсичных продуктов неполного окисления.

С другой стороны, в высоких концентрациях Ох приводят к окислительной модификации макромолекул и нарушению функций биополимеров [1, 5, 14]:

- перекисному окислению липидов (ПОЛ), продукты которого оказывают негативное воздействие на клетки, вызывая повреждение клеточных и субклеточных мембран, приводящее к глубокому нарушению их структуры и функции;
- повреждению ДНК и РНК, вызывающему повреждение и гибель клеток или их злокачественное перерождение (рак, лейкозы и др.), развитие наследуемых заболеваний (мутации в половых клетках);
- окислительным повреждениям белков, в том числе и белков — ферментов, изменяющим структуру аминокислотных остатков, нарушающим третичную структуру и вызывающим агрегацию и денатурацию, что приводит к снижению или исчезновению их многообразной функциональной активности (ферментативной, регуляторной, участию в матричных синтезах, транспорте ионов и липидов),
- автоокислению углеводов.

Эти четыре процесса составляют основу окислительного стресса (ОС).

### Антиоксидантная система защиты организма, антиоксиданты

Существование живых организмов в атмосфере с высоким содержанием кислорода при ультрафиолетовом облучении, в присутствии естественного радиационного фона невозможно без систем защиты, сформировавшихся в результате их длительной эволюции. Поддержание окислительно-восстановительных реакций на физиологическом уровне обеспечивается действием антиоксидантной системы защиты организма (АОС). АОС — универсальная регулирующая система, обеспечивающая баланс между производством Ох и уничтожением их избытка [6, 16]. АОС является многоуровневой системой и действует как внутри клетки (клеточная АОС), так и в плазме крови, межклеточной, спинномозговой, синовиальной жидкостях и лимфе (внеклеточная АОС). АОС представлена многочисленными антиоксидантами (АО) — веществами различной химической природы, способными ингибировать или прерывать процессы свободно-радикального окисления органических соединений. АОС включает ферментативные и неферментативные антиоксиданты (АО) [17].

Ферменты АОС. Действие ферментативных АО заключается в катализе окислительно-восстановительных реакций, в частности, реакций с участием АФК. В связи с этим именно каталитическая активность ферментов оценивается в клинических исследованиях состояния АОС.

Ферментативные АО: супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидазы, глутатион-зависимые ферменты. Эти ферменты характеризуются высокой специфичностью действия, направленной против определенных форм Ох, а также специфичностью клеточной локализации и являются в основном средствами внутриклеточной защиты. Все ферментативные АО содержат в активном центре ионы металлов переменной валентности, которые в зависимости от условий выступают как окислитель, так и восстановитель.

*Супероксиддисмутаза (СОД)* представляет собой группу металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов в кислород и пероксид водорода (3), поддерживая их концентрацию в клетке на низком уровне, и уменьшающих вероятность образования синглетного кислорода. В зависимости от иона металла в активном центре фермента различают несколько изоферментов СОД, среди которых наибольшей активностью обладает медь-, цинк-содержащая супероксиддисмутаза (Cu-,Zn-СОД). Cu-,Zn-СОД обнаружена практически во всех аэробных клетках, присутствует в основном в цитозоле клетки. Пероксид водорода, образующийся в ходе реакции (3), способен инактивировать СОД. Этому процессу препятствует другой ферментативный АО – каталаза.

*Каталаза (Cat)* — гемосодержащий фермент из группы гидропероксидаз. Каталаза катализирует раз-

ложение образующегося в процессе биологического окисления пероксида водорода на воду и молекулярный кислород:



а также окисляет в присутствии пероксида водорода низкомолекулярные спирты и нитриты [1]. Каталаза присутствует в основном в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме клетки. В клеточных структурах длительно сохраняет высокую активность, но плохо проникает внутрь клетки из-за большой молекулярной массы. Во внеклеточных жидкостях каталаза быстро теряет свою активность.

*Пероксидазы (Px)* — группа окислительно-восстановительных ферментов класса оксидоредуктаз, использующих в качестве акцептора электронов пероксид водорода. Катализируют окисление различных полифенолов, алифатических и ароматических аминов, а также жирных кислот, цитохрома [1].

*Антиоксидантная система глутатиона.* Значительная роль в системе антиоксидантной защиты и редокс-зависимой регуляции клетки принадлежит глутатиону (GSH) и глутатион-зависимым ферментам: глутатионпероксидазе (GPx), глутатионредуктазе (GR) и глутатионтрансферазе (GT) [18].

Глутатион присутствует в клетке в основном в восстановленной форме. Примерно 85–90% GSH находится в цитозоле, но некоторая его часть после синтеза в цитозоле переносится в митохондрии, ядра, пероксисомы, эндоплазматический ретикулум. Восполнение содержания GSH осуществляется не только за счет синтеза, но и за счет восстановления его окисленной формы, катализируемого ферментом глутатионредуктазой (GR). Сохранение тиол/дисульфидного равновесия (ТДС) — оптимального для клетки соотношения, восстановленного глутатиона к окисленному (GSH/GSSG) — является важным условием нормального ее функционирования и выживания. Динамический статус тиол/дисульфидного гомеостаза играет решающую роль в антиоксидантной защите, детоксикации, трансдукции сигнала, апоптозе, регуляции активности ферментов и факторов транскрипции, функционировании сигнальных механизмов.

Процессы, связанные с осуществлением редокс-сигналинга, могут протекать в различных участках клетки, вовлекая разные редокс-пары, как например, GSH/GSSG или НАДН(Н+)/НАД.

Снижение концентрации GSH ниже нормы подвергает клетку риску окислительного повреждения и может служить индикатором нарушения клеточного редокс-статуса и изменения редокс-зависимой регуляции генов. Снижение ТДС наблюдается при различных заболеваниях, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообра-

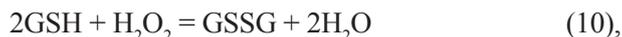
зования, ревматоидный артрит, хронические заболевания почек, синдром приобретенного иммунодефицита, заболевания центральной и периферической нервной системы (болезни Паркинсона, Альцгеймера, атаксию Фридрейха, рассеянный и боковой амиотрофический склероз), поражения печени различной этиологии [19]. Erel с соавторами разработали автоматизированный спектрофотометрический метод определения ТДС [19] и исследовали роль этого показателя в патогенезе ряда заболеваний [20-23].

Остановимся подробнее на роли глутатионзависимых ферментов. Глутатионредуктаза (GR) катализирует реакцию восстановления глутатиона из его окисленной формы GSSG, используя в качестве кофермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP):



GR постоянно находится в клетке в активном состоянии и индуцируется при окислительном стрессе.

Глутатионпероксидазы (GPx) различной субстратной специфичности осуществляют защиту от разрушительного воздействия радикалов, катализируя реакции восстановления глутатионом пероксида водорода до воды, а органических гидропероксидов, включая гидропероксиды полиненасыщенных жирных кислот клеточных мембран (ROOH), — до гидроксипроизводных:



Глутатионтрансферазы (GT) также играют значительную роль в клеточных редокс-зависимых процессах. Они эффективно восстанавливают гидрофобные гидропероксиды с большим объемом молекулы (гидропероксиды линолевой и арахидоновой полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов), а также гидропероксиды мононуклеотидов и ДНК, участвуя тем самым в их репарации.

Восстановление органических гидроперекисей до соответствующих спиртов может осуществляться также благодаря пероксидазной активности селен (Se)-независимой глутатион S-трансферазы (GST), также использующей GSH в качестве ко-субстрата. GST образует суперсемейство изоформ, катализирующих конъюгацию глутатиона с рядом неполярных соединений эндогенного и экзогенного происхождения, содержащих электрофильные атомы углерода, серы, азота и фосфора, что вносит важный вклад в защиту клетки от возможного токсического действия этих соединений [24, 25].

**Неферментативные АО.** Захват и нейтрализацию Ох в водных и липидных фазах организма на внеклеточном уровне выполняют неферментные низкомоле-

кулярные вещества. Это различные по химическому строению и свойствам водорастворимые и гидрофобные соединения [17]. Основная направленность действия неферментативных АО связана с защитой белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, а также биомембран от окислительного разрушения при свободно-радикальных процессах. Важное значение неферментативные АО приобретают в условиях окислительного стресса (ОС), когда ферментативные АО оказываются менее эффективными из-за инактивации конститутивного пула ферментов свободными радикалами и требуется значительное время, необходимое для индукции их синтеза.

**Гидрофобные АО.** Одним из важнейших АО является витамин Е ( $\alpha$ -Токоферол), эффективно ингибирующий супероксидный анион-радикал, синглетный кислород, гидроксильный и пероксильные радикалы.

Витамины групп А и К способны нейтрализовать гидроксильные радикалы, супероксид-анион и гидроперекиси липидов.

Убихинол, образуя окислительно-восстановительную систему «убихинол – убихинон» проявляет антиоксидантную активность. Важнейшая биологическая роль определяется его участием в митохондриальной цепи электронного транспорта. Основная часть внутриклеточного убихинона сконцентрирована в митохондриях.

Каротиноиды — жирорастворимые пигменты — являются терминальными перехватчиками свободных радикалов в мембранах. Среди каротиноидов особо выделяют  $\beta$ -каротин и лютеин. Соединения этой группы также, как и ретиноиды (витамины группы А), способны нейтрализовывать гидроксильные радикалы, супероксид-анион и гидроперекиси липидов.

**Водорастворимые соединения АОС.** Аскорбиновая кислота восстанавливает супероксид-анионы, синглетный кислород, гидроксильные и перекисные радикалы, а также гипохлорит. Она также регенерирует окисленные  $\alpha$ -токоферол и глутатион.

Мочевая кислота (МК) является одним из наиболее эффективных естественных водорастворимых АО. Она является хелатором ионов железа и меди, инициирующих свободнорадикальные процессы, взаимодействует с супероксидным и гидроксильным радикалами, пероксинитритом, усиливает антиоксидантные эффекты  $\alpha$ -токоферола и аскорбиновой кислоты и т.д. На долю МК приходится от 35 до 65% активности антиоксидантной защиты липопротеинов от свободнорадикального окисления. У людей и высших обезьян МК является финальным продуктом катаболизма пуринов из-за инактивации гена, кодирующего фермент уриказу, расщепляющую МК у других млекопитающих. Более высокое содержание МК дает человеку эволюционное преимущество, так как она является основным неферментативным АО, защищающим сердце, сосуды и нейроны от окислительного повреждения.

Концентрация МК в сыворотке крови может быть использована для оценки состояния антиоксидантной защиты организма [26]. Однако при развитии ряда патологических состояний содержание МК в результате ответной реакции организма значительно возрастает, и начинают проявляться ее прооксидантные свойства. МК способна стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, выработку С-реактивного протеина в эндотелии и гладкомышечных клетках, синтез фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), снижать выработку оксида азота в эндотелиальных клетках. В работе [27] показано, что мочевая кислота повышает активность НАДФН — оксидазы и продукцию АФК в зрелых адипоцитах. Авторы [28] утверждают, что концентрации МК, превышающие физиологическую норму, а также находящиеся в пределах верхней трети нормальных значений должны рассматриваться как один из маркеров окислительного повреждения артериальной стенки и капилляров, приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудистой стенки через развитие ОС.

Таким образом, в настоящее время существует понимание того, что МК, являясь одним из наиболее важных низкомолекулярных АО, при некоторых, не до конца изученных условиях, сопровождающихся значительным повышением ее концентрации, приобретает прооксидантные свойства. Остается невыясненным вопрос, в какой именно момент развиваются прооксидантные свойства мочевой кислоты, как измерить и определить данный феномен. Существует недостаточно информации о корреляции концентрации МК с общей АОА крови.

Неферментативные низкомолекулярные АО представлены также небелковыми соединениями. Билирубин — желчный пигмент, содержащийся в сыворотке крови, предотвращает перекисное окисление липидов [29].

Эпифизарный гормон мелатонин [30] — эндогенный низкомолекулярный АО, эффективен в процессах детоксикации различных Ох, включая синглетный кислород, пероксинитрит, оксид азота и т.д., обладает способностью активизировать глутатионпероксидазу.

Достаточно сильные антиоксидантные свойства проявляют некоторые аминокислоты, особое внимание уделяется цистеину, являющемуся предшественником глутатиона. [29].

Пептид карнозин, локализованный в цитоплазме, способен нейтрализовать свободные радикалы кислорода (супероксидный анион, гидроксидный радикал), нерадикальные АФК (пероксид водорода, гипохлориты) и продукты перекисного окисления липидов [17].

Помимо низкомолекулярных соединений важной составной частью внеклеточной АОС являются белоксодержащие АО [17]. Они представлены альбумином и белками так называемой «острой фазы», концентрация

которых многократно возрастает при острых или хронических воспалениях: церулоплазмин, трансферрин, ферритин, лактоферрин [30]. Учитывая усиленную продукцию АФК в условиях сопровождающего процесс воспаления окислительного стресса, этот феномен играет важную роль в минимизации повреждения клеток и тканей. Альбумин ассоциирует ионы металлов переменной валентности, и является неспецифическим перехватчиком различных форм АФК. Церулоплазмин — помимо связывания ионов металла, ингибирует ПОЛ, перехватывая и инактивируя супероксидрадикал [29]. Кроме того, он вместе с трансферрином образует прооксидантно-оксидантную буферную систему крови, участвующую в поддержании окислительного гомеостаза. Основной функцией трансферрина, ферритина и лактоферрина является связывание свободных ионов железа, железопорфириновых комплексов и свободного гемоглобина в плазме крови из разрушенных эритроцитов, т.к. эти субстанции способны катализировать образование АФК.

Приведённые данные демонстрируют большое разнообразие компонентов АОС организма и механизмов их действия. Учитывая это и то, что роль каждого из АО может существенно отличаться при различной степени активации свободнорадикальных процессов, разработка простых и надёжных способов мониторинга антиоксидант/оксидантного состояния организма представляет весьма непростую задачу.

#### **Окислительный стресс и его роль в патогенезе некоторых заболеваний человека**

В нормальных естественных условиях АОС здорового организма способна полностью нейтрализовать вредное действие оксидантов. При умеренных концентрациях реактивные формы кислорода и азота играют важную роль в физиологических процессах (например, окислительное фосфорилирование, сигнальная трансдукция, индукция митогенов, генерация простагландинов и лейкотриенов, выполняющих регулирующие функции, детоксикация ксенобиотиков, защита от инфекционных патогенов, апоптоз) [31]. Старение, генетические и экологические факторы риска приводят к нарушению оксидант/антиоксидантного баланса организма человека и повышению уровней АФК и АФА. Избыточное образование Ох и нарушение балансирующих эффектов эндогенной АОС вызывают возникновение состояния окислительного стресса (ОС).

Учитывая, что процессы образования активных форм кислорода и азота играют двойственную роль в организме, представляется более корректным использовать термин «окислительный стресс» для обозначения дисбаланса между продукцией оксидантов, инициирующих процессы свободнорадикального окисления, и активностью системы антиоксидантной защиты организма, нейтрализующей эти процессы [32].

ОС возникает под действием экзогенных и эндоген-

ных неблагоприятных факторов, а также в результате активации эндогенных механизмов генерации активных форм кислорода и ослабления антиоксидантной защиты.

Внешние причины возникновения ОС:

- физические агенты (например, УФ и ионизирующее излучение);
- химические вещества, (например, углеводороды, гербициды, некачественные продукты питания и вода, лекарства и пр.);
- инфекции;
- социальные заболевания (алкоголизм, курение, наркомания);
- хронические, в том числе психические, стрессы

Внутренние причины возникновения ОС:

- ускорение клеточного метаболизма (например, вызванное чрезмерными физическими нагрузками);
- некоторые заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (например, ожирение, сахарный диабет и т.д.);
- старение организма;
- воспалительные процессы.

Ох в избыточных концентрациях приводят к инактивации метаболических ферментов и окислительным повреждениям биомолекул, включая липиды, белки, углеводы и ДНК/РНК, вызывают изменения как внутриклеточного, так и межклеточного гомеостаза, приводя к возможной гибели тканевых клеток или нарушению их нормального функционирования, что вызывает заболевания и преждевременное старение человека [12].

В связи с тем, что все клетки живого организма обладают способностью к генерации Ох, то развитие ОС возможно в любых органах и тканях. Это является одной из причин, вследствие которой трудно выделить отдельную группу свободнорадикальных патологий, так как в нее пришлось бы внести поражения практически всех органов и тканей, с характерными для данной группы заболеваний клиническими проявлениями.

Феномен окислительного стресса (синонимы: оксидативный, оксидантный стресс) рассматривается в настоящее время в качестве важного патогенетического звена при развитии более чем 200 заболеваний [1, 6, 12, 33]: сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь головного мозга, гипертоническая болезнь), нейродегенеративные (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.), эндокринные (сахарный диабет), болезни органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), злокачественные новообразования, бесплодие, тревожно-депрессивные расстройства, поражения суставов и соединительной ткани, болезни кожи, процессы атерогенеза и преждевременного старения и др. Участие механизмов ОС в патогенезе большого числа заболеваний можно объяснить

универсальностью и ключевой ролью окислительно-восстановительных реакций, происходящих в клетках организма как в нормальных условиях, так и при реализации типовых общепатологических процессов [1]. Остановимся подробнее на роли ОС в возникновении и развитии некоторых патологий.

Окислительный стресс и болезни репродуктивной системы человека. В основе диагностики мужского бесплодия лежит проведение стандартного анализа спермы. Однако такое исследование не позволяет оценивать наличие и степень ОС, который является значимым патогенетическим фактором при различных видах мужского бесплодия [34]. Физиологические уровни АФК необходимы для оптимальной реализации таких функций спермы, как подвижность, капацитация, гиперактивация, акросомная реакция, слияние сперматозоида сооцитом. Сперматозоиды и лейкоциты в сперме являются потенциальными источниками избыточных АФК. При высоких уровнях АФК возникает состояние ОС, приводящее к активации перекисного окисления липидов мембран сперматозоидов, внутриклеточных липидов и протеинов, повреждению ДНК и усугубляющее явления апоптоза и, следовательно, приводящее к снижению фертильности.

Высокие уровни АФК обнаруживаются в сперме 25–40% бесплодных мужчин, для семенной плазмы инфертильных мужчин характерен низкий уровень АО [34]. Поэтому мониторинг ОС крайне важен при диагностике идиопатических случаев мужского бесплодия, связанных с высоким уровнем ОС, и для оптимизации проводимой терапии.

Информации о связи ОС с заболеваниями женской репродуктивной системы и женским бесплодием значительно меньше. Известно, что яичники и матка входят в число органов человеческого тела, клетки которых содержат наибольшее количество митохондрий. Это делает их восприимчивыми к повышенным уровням АФК. Увеличение производства АФК может быть в основном обусловлено дисфункцией митохондрий.

АФК в физиологических уровнях важны для модуляции функциональной активности лютеиновой и гранулезной клеток в яичниках. Высокий уровень АФК в брюшной полости и фаллопиевых трубках оказывает негативное влияние на ооциты и сперматозоиды, негативно сказываясь на процессах оплодотворения и имплантации яйцеклетки. Известен вклад ОС в патогенез идиопатического бесплодия женщин, имеются данные об успешном применении антиоксидантной терапии для его лечения, но точные механизмы реализации влияния ОС при данной патологии до сих пор неизвестны [35].

ОС может приводить к развитию осложнений беременности. Снижение антиоксидантного статуса повышает риск самопроизвольного аборта, приводит к преждевременным разрывам плодных мембран и может

быть связано с развитием преэклампсии [12]. Показана роль АФК как фактора риска гиперплазии эндометрия [36].

Выяснение клинического значения влияния ОС на женскую репродуктивную систему требует проведения дополнительных исследований.

#### ОС и заболевания центральной нервной системы

Головной мозг чрезвычайно подвержен повреждающему действию ОС вследствие низкого уровня ферментативных АО и высокого содержания окисляемых субстратов [15].

Особенностями развития ОС в головном мозге являются его тесная причинно-следственная связь с нарушениями мозгового кровообращения (как гипоксические, так и реперфузионные повреждения), способность нейромедиаторов становиться источниками свободнорадикальных соединений, инициирование либо дополнительное усиление ОС вследствие закисления внутриклеточной среды и высвобождения металлопрооксидантов (железа, марганца, олова, кадмия) при активации гликолиза в ответ на гипоксию мозга, приводящее к нарушению обмена нейротрансмиттеров, изменениям экспрессии регуляторных белков в ядрах нейронов, расстройствам регуляции пролиферации клеток и апоптоза [37].

Таким образом, окислительный стресс может играть важную роль в реализации различных звеньев патогенеза повреждений клеток головного мозга.

Развитию ОС способствует содержание в липидном бислое клеток головного мозга большого количества полиненасыщенных жирных кислот, легко окисляющихся с образованием токсичных производных. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) препятствует попаданию в клетки головного мозга некоторых естественных АО, например витамина Е, что тоже усиливает чувствительность головного мозга к воздействию ОС [38, 39].

В ответ на ОС в микроглии появляются и накапливаются медиаторы воспаления, что, в свою очередь провоцирует выработку активных форм кислорода и азота. Таким образом, формируется своеобразный порочный круг процессов ОС и воспаления, которые друг для друга могут становиться и триггерным, и модулирующим фактором, приводя в короткий срок к нарушению структуры и функции клеток головного мозга. Еще одним негативным последствием активации микроглии, связанным с усиленной выработкой цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и азота, простагландинов является дисфункция ГЭБ с нарушением его проницаемости, что способствует проникновению в нервную ткань нейротоксинов [39].

Существует большое количество данных о роли ОС в развитии нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) центральной нервной системы (ЦНС) — большой группы патологических состояний (болезни Альцгей-

мера (AD), Паркинсона (PD), Хантингтона (HD), Пика, атаксия Фридрейха, боковой амиотрофический склероз (ALS), рассеянный склероз) в основе которых лежат процессы, разрушающие нервные клетки. Чаще всего это медленно прогрессирующие наследственные или приобретенные болезни центральной нервной системы, имеющие самые разные симптомы, среди которых чаще всего наблюдается деменция и различные двигательные расстройства. В основе развития этих заболеваний лежит нарушение метаболизма и изменение конформации клеточных белков с их последующим накоплением и агрегацией в определенных группах нейронов. Общей чертой этих заболеваний является окислительное повреждение нейронов, которое может являться причиной их дисфункции или гибели [12]. Увеличение количества продуктов перекисного окисления липидов было обнаружено при болезнях Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона [40]. Другим механизмом вклада ОС в возникновение и развитие НДЗ является карбонилирование белков, дисфункция которых приводит к снижению активности нейронов, угнетению образования энергии и индукции гибели клеток нейронов путем аутофагии [38].

Накопление повреждения и снижение репарации ДНК является общим явлением в процессах старения головного мозга. Возрастное накопление повреждений ДНК в определенных популяциях нейронов может являться одним из наиболее важных молекулярных механизмов, инициирующих начальные этапы развития нейродегенеративных заболеваний [41]. Усиление окислительного повреждения нейронов (повреждение митохондриальной ДНК) наблюдали у больных с боковым амиотрофическим склерозом и при болезни Паркинсона [42].

Интенсивно изучается роль ОС при тревожно-депрессивных и другие психических расстройствах.

Показана связь дисфункции митохондрий (обусловленной окислительным повреждением) с нарушением деятельности специализированных функциональных ансамблей нейронов, генерирующих нейрональные осцилляции (форма синхронизированной динамической нейрональной активности), и соответствующими ЭЭГ признаками (коррелятами) при ряде заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, шизофрения и большое депрессивное расстройство (БДР) [43]. Нарушение функций митохондрий рассматривается как важнейший компонент нейробиологии депрессий и тревожных расстройств: связь существующего у таких пациентов дефицита энергетического метаболизма (в перифронтальной коре, передней поясной извилине, хвостатых ядрах) с дисфункцией митохондрий подтверждается снижением синтеза митохондриальной АТФ в этих же областях. В качестве причин, вызывающих дисфункцию митохондрий, называют аномальное повышение содержания каль-

ция в данных органеллах, эксцитотоксичность глутамата, нарушение экспрессии генов комплекса электронной транспортной цепи, а также увеличение продукции АФК, с последующим снижением синтеза АТФ и усугублением явлений ОС, что приводит к нарушению нейропластичности и жизнеспособности нейронов при тревожно-депрессивных расстройствах [44].

Показаны снижение общей АОА, повышение общего оксидантного статуса у больных БДР и важная роль ОС, связанного с воспалением, при формировании рецидивов депрессии [45]. По мнению авторов, активация механизмов ОС, наряду с процессами воспаления, являются ключевыми компонентами в патогенезе депрессии, являющейся, по-существу, нейродегенеративным заболеванием, а за счет окислительного повреждения можно объяснить как явления повреждения нервных клеток, так и возникающие при депрессии процессы нейропластичности. Связующим звеном могут служить процессы воспаления, так как, с одной стороны, при депрессиях описано повышение активности С-реактивного белка, интерлейкина-1 и интерлейкина-6, с другой стороны — известна связь воспаления и митохондриальных метаболических процессов с генерацией АФК. В работе [46] показано, что АОА сыворотки крови у больных БДР значительно и достоверно ниже, чем в контрольной группе, и достоверно коррелирует с показателями шкалы оценки депрессии Бека. Корреляция отрицательная, коэффициент Пирсона  $r = -0,318$ ;  $p < 0,01$ . Авторы полагают, что депрессия может возникать в результате дисбаланса между оксидантной и антиоксидантной системами, а повышение уровня АФК, как и снижение АОА, могут рассматриваться как один из факторов развития депрессий и других психических расстройств. Связующим звеном могут служить процессы воспаления, так как, с одной стороны, при депрессиях описано повышение активности С-реактивного белка, интерлейкина-1 и интерлейкина-6, с другой стороны — известна связь воспаления и митохондриальных метаболических процессов с генерацией АФК.

Данные, описывающие участие в патогенезе депрессии провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, острофазовых белков, интерлейкинов, наряду с нарушением процессов ПОЛ, повышением тонуса симпатической нервной системы, изменениями плазменных концентраций NO и NO-синтазы и др. приводят авторы [47]. Гипотеза о роли воспаления как общего патологического механизма при расстройствах настроения и сердечно-сосудистых заболеваниях все чаще обсуждается во взаимосвязи с механизмами развития ОС [48].

И при депрессии, и при сердечно-сосудистых заболеваниях обнаруживают повышение концентрации маркеров воспаления в крови: интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли — альфа, а также па-

раллельное снижение концентрации в крови омега-3-полиненасыщенных жирных кислот.

С возникновением ОС связывают изменения нейропластичности при тревожно-депрессивных расстройствах [49].

Показано, что возбудимость нейронов миндалины, и связанная с этим синаптическая проводимость при болевых стимулах, провоцирующих развитие тревожных расстройств, модулировались АФК и блокировались их сквенджерерами [50].

Вследствие окислительного повреждения клеточных липидов, белков и ДНК возникают и накапливаются нарушения роста и дифференцировки нейронов, ведущие к раннему апоптозу и снижению плотности нейронов и нейроглии, что коррелирует с нейроанатомическими изменениями и поведенческими расстройствами при аффективных расстройствах [51].

Таким образом, ОС играет важную роль в патогенезе повреждения клеток головного мозга, с его воздействием связаны процессы нейропластичности при тревожно-депрессивных расстройствах. Особенностью развития ОС при тревожно-депрессивных расстройствах является его тесная связь с процессами воспаления.

#### ОС в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

В нормальных условиях АФК функционируют как сигнальные молекулы, регулируя множество процессов в сердечно-сосудистой системе, и в значительной степени способствуют поддержанию сердечно-сосудистого гомеостаза [31]. В избыточных концентрациях АФК играют важную роль в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, кардиомиопатии и др. [33], участвуют в процессах атерогенеза, развитии гипертрофии миокарда, застойной сердечной недостаточности [52], формировании эндотелиальной дисфункции [53]. ОС выполняет функцию коллектора разных факторов риска и трансформатора их влияния на состояние артериальной стенки [54].

Модуляция функции гладкомышечных клеток сосудов и стимуляция их роста за счет активации различных аутокринных и паракринных механизмов при развитии ОС вызывает инициирование и прогрессирование нарушений функций сердца и сосудов, ассоциирующихся с развитием гиперлипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности [55]. Определяющую роль в развитии ОС при поражении сосудов может играть способность ферментов - оксидаз (НАДФ-оксидаза, эндотелиальная NO-синтаза, цитохром P450 - монооксигеназа, циклооксигеназа, ксантинооксидаза, липоксигеназа), катализирующих образование АФК, к активации внешними стимулами, такими как механическое растяжение и сдавление, напряжение сдвига, гипоксия, а также гуморальными фактора-

ми (например, ангиотензином II) [56]. Активация данных ферментов под влиянием ведущих патогенетических факторов развития ССЗ способствует генерации избыточных концентраций АФК [57].

Основная биологическая функция НАДФ-оксидаз в сосудах — продукция супероксида, быстро превращаемого в пероксид водорода. В физиологической концентрации пероксид водорода играет важную роль в обеспечении кардиоваскулярного гомеостаза, участвуя в процессах внутриклеточной сигнализации, (сигнальных каскадах), процессах дифференцировки клеток, репарации поврежденных тканей и регуляции тонуса микрососудов и коронарных сосудов. В высоких концентрациях эта же молекула вызывает повреждения стенки сосуда за счет различных механизмов, а также участвует в процессах ремоделирования и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, процессы атерогенеза и воспаления в стенке сосуда [58].

Взаимоусиливающее влияние воспаления и окислительного стресса в стенке артерии приводит к ускорению формирования атеромы. Центральным механизмом этого процесса — образование окисленных липопротеинов низкой плотности, в первую очередь окисленных фосфолипидов, повреждающих эндотелий, и с помощью фермента фосфолипазы А2 распадающихся с образованием провоспалительных и проатерогенных медиаторов с многочисленными механизмами реализации данных влияний. Сосудистая функция страдает первично вследствие снижения биодоступности NO и постоянного увеличения продукции активных форм кислорода и азота [59].

Оксид азота NO является сигнальной молекулой, вырабатываемой нормальным эндотелием (эндотелий-зависимый фактор релаксации) и участвующей в многочисленных регуляторных процессах в сердечно-сосудистой системе. В присутствии факторов риска ССЗ продукция O<sub>2</sub><sup>•-</sup> и других АФК приводит к быстрой инактивации NO, снижению связанных с ним эффектов и образованию высоких концентраций мощного высокоактивного прооксиданта пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>), оказывающего токсическое действие на клетки эндотелия [55] и приводящего к его дисфункции.

Избыточные концентрации АФК воздействует на эндотелиальную функцию различными путями, в том числе [60]:

- супероксид-анион быстро инактивирует NO, превращая его в пероксинитрит, который легко проникает через фосфолипидные мембраны и приводит к нитрированию субстратов, инактивируя регуляторные рецепторы и ферменты;

- продукция митохондриями супероксид-аниона повышает внутриклеточное образование конечных продуктов усиленного гликирования, которые наносят ущерб эндотелиальной функции путем увеличения

продукции активных форм кислорода (активация рецепторов конечных продуктов усиленного гликирования еще больше увеличивает внутриклеточную продукцию супероксид-аниона) и провоспалительных цитокинов;

- продукция O<sub>2</sub><sup>•-</sup> активирует гексозаминовый путь, что понижает активацию NO-синтазы;

- индуцированный гипергликемией окислительный стресс повышает уровень диметиларгинина – конкурентного антагониста NO-синтазы.

С индуцированной O<sub>2</sub><sup>•-</sup> инактивацией NO в сосудах и почках и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированным ремоделированием сосудов опосредованно связана роль ОС в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Авторами [61] продемонстрировано наличие прямой корреляционной связи между средним АД и концентрацией маркера ПОЛ — тиобарбитуровой кислоты (TBARS), и обратной корреляции с показателями тотальной антиоксидантной активности (ТАС) и кардиоваскулярной модуляции (RMSSD) у пациентов с прегипертензией в молодом и среднем возрасте.

ОС играет ключевую роль в таких связанных с АГ процессах, как сосудистое ремоделирование, воспаление, эндотелиальная дисфункция, развитие атеросклеротических бляшек, образование аневризм аорты, а также вазоконстрикции, эндокринной дисрегуляции, процессов дезадаптации, влияет на активность нервных и эмоциональных факторов, стимулирующих гипертензию. Показана связь развития АГ с усилением продукции митохондриальных АФК, происходящим как в периферических сосудах и приводящим к эндотелиальной дисфункции, так и в центральной нервной системе, занимая важное место в центральной регуляции сердечно-сосудистой системы [62].

Таким образом, роль ОС (АФК) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний можно свести к следующим общим механизмам:

- нарушению эндотелиальной функции;

- влиянию в качестве вторичных посредников на внутриклеточные сигнальные регуляторные процессы в сердечно-сосудистой системе;

- влиянию на процессы ремоделирования в сердечно-сосудистой системе (например, при активации NADPH оксидаз);

- прямому повреждающему действию на стенку сосудов;

- повреждению нервных механизмов регуляции сосудов (поражение ЦНС, ВНС, периферических нервов и т.д.);

- стимулированию атерогенеза и тромбообразования через различные механизмы нарушения сосудистого гомеостаза (ПОЛ и другие).

#### ОС и злокачественные новообразования

Развитие злокачественных новообразований у людей связано со сложными процессами на клеточном и мо-

лекулярном уровнях, которые обусловлены различными эндогенными и экзогенными причинами.

Реактивные соединения могут индуцировать мутагенез с помощью множества возможных механизмов (одноцепочечные и двухцепочечные разрывы цепей ДНК, образование ДНК-аддуктов, поперечные сшивки цепей ДНК и ДНК-белок, активация онкогенов, инактивация генов-супрессоров опухолей, ДНК-модификация и/или разрушение ДНК). Мутации, являющиеся наследственными изменениями ДНК, могут вызвать злокачественное перерождение в соматических и пороки развития в зародышевых клетках. Взаимодействие радикалов с опухолевыми супрессорными генами и протонкогенами указывает на их роль в возникновении различных видов онкологических заболеваний человека [31, 63, 64].

Конечный продукт перекисного окисления липидов, играющего ключевую роль в контроле клеточного деления, — малоновый диальдегид (MDA) из-за его высокого цитотоксического и ингибирующего действия на защитные ферменты также действует как промотор опухоли или коканцероген. Это было показано при некоторых видах злокачественных опухолей, таких, например, как рак молочной железы. ОС может привести к активации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и стимулировать ангиогенез, который способен еще больше усилить процессы канцерогенеза [65].

ОС может стимулировать канцерогенез также через эпигенетические механизмы, влияющие на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, окислительные изменения структуры и функций белков [63, 64], что, в частности может приводить к трансформации нормальных клеток в клетки карциномы

Однако роль реактивных соединений кислорода и азота может не ограничиваться ранними мутагенными событиями и трансформацией клеток. В опухолевых клетках различные типы молекулярных изменений могут привести к нарушению регуляции активации транскрипционного фактора NF-κB. АФК активируют пути передачи сигналов NF-κB, которые, в свою очередь, приводят к транскрипции генов, участвующих в регуляции роста клеток. Путь NF-κB играет важную роль в контроле пролиферации, дифференцировки, апоптоза клеток, реакция стресса, сигнализация клеток, трансдукции и других физиологических процессов.

АФК влияют на трансверсию белка p53, который отвечает за инициирование и прогрессию опухоли [64].

АОС играет определенную роль в предотвращении, появлении и развитии канцерогенеза. Исследования состояния АО в опухолевых тканях в настоящее время не позволяют прийти к общим выводам о их роли при раковых заболеваниях, так как она зависит от типа клеток и тканей, которые могут существенно отли-

чаться степенью восприимчивости к АФК, АО и индукции опухоли [36].

### Заключение

Активные формы кислорода и азота на физиологическом уровне играют значительную роль в регуляции основных функций клетки как в обычных условиях, так и при воздействии на клетку различных патогенных факторов. В зависимости от силы воздействующего на клетку патогенного фактора они могут выступать индукторами либо процессов адаптации, либо процессов апоптоза.

В нормальных естественных условиях антиоксидантная система здорового организма способна полностью нейтрализовать вредное действие оксидантов. Стареение, генетические и экологические факторы риска приводят к возникновению состояния окислительного стресса, вызванного нарушением оксидант/антиоксидантного баланса организма человека и повышением уровней активных форм кислорода и азота.

Избыточное образование активных форм кислорода и азота может привести к возникновению и развитию целого спектра патологических процессов на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Активные формы кислорода и азота способны оказывать прямое деструктивное действие на клеточные структуры, а также инициировать свободнорадикальное окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот, что лежит в основе патогенеза многих заболеваний. Свои физиологические и патологические эффекты АФК реализуют в тесном взаимодействии с другими регуляторными факторами клетки, модулируя их активность

Принимая во внимание вышеизложенное, корректно использовать термин «Окислительный стресс» для обозначения дисбаланса между продукцией оксидантов, инициирующих процессы свободнорадикального окисления, и активностью системы антиоксидантной защиты организма, нейтрализующей эти процессы.

Мониторинг оксидант/антиоксидантного состояния биологических объектов, разработка клинически доступных методов его реализации является необходимым аспектом исследований в области биохимии, физиологии и изучения и патологических механизмов заболеваний человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008.
2. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. Тр. ИСА РАН. 2006; 19: 50-69.
3. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. Успехи биологической химии. 2013; 53: 245-96.
4. Зиятдинова Г.К., Будников Г.К. Природные фенольные антиоксиданты в биоаналитической химии: состояние проблемы и перспективы развития. Успехи химии. 2015; 84 (2): 194-224.
5. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. European Journal of Medicinal Chemistry. 2015; 97 (5): 55-74.
6. Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. World Allergy Organ J. 2012; 5 (1): 9-19.
7. Quaye K. Chapter 6 Oxidative Stress in Human Health and Disease. In: Roy P.K. eds. Insight and Control of Infectious Disease in Global Scenario. InTech; 2012: 97-120. Available at: <https://www.intechopen.com/books/insight-and-control-of-infectious-disease-in-global-scenario/oxidative-stress-in-health-and-disease..>
8. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. The journal of biological chemistry. 2013; 288 (37): 26464-72.
9. Salman K.A., Ashraf S. Reactive oxygen species: A link between chronic inflammation and cancer. Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology. 2013; 21 (2): 42-9.
10. Barbusiński K. Fenton reaction controversy concerning the chemistry, Ecological Chemistry and Engineering Science. 2009; 16 (3): 309-314.
11. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006.
12. Rahman T., Hosen I., Towhidul Islam M.M., Shekhar H.U. Oxidative stress and human health. Advances in Bioscience and Biotechnology. 2012; 3: 997-1019.
13. Quijano C., Trujillo M., Castro L., Trostchansky A. Interplay between oxidant species and energy metabolism. Redox Biology. 2016; 8: 28-42.
14. Brieger K., Schiavone S., Miller Jr F.J., Krause K.H. Reactive oxygen species: from health to disease. Swiss Medical Weekly. 2012; 142: w13659. Available at: <https://smw.ch/article/doi/smw.2012.13659>.
15. Bhat A.H., Dar K.B., Anees S., Zargar M.A., Masood A., Sofi M.A et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2015; 74: 101-10.

## REFERENCES

1. Men'shikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z.; et al. Oxidative stress: Pathological conditions and diseases [Okislitel'nyj stress: Patologicheskie sostoyaniya i zabolovaniya]. Novosibirsk: ARTA [ARTA]; 2008, [In Russ.]
2. Donzov V.I., Krut'ko V.N., Mrikaev B.M.; et al. Active forms of oxygen as a system: value in physiology, pathology and natural aging [Aktivnye formy kisloroda kak sistema: znachenie v fiziologii, patologii i estestvennom starenii]. Proc. ISA RAS [Tr. ISA RAN]. 2006, no. 19, pp. 50-69, [In Russ.]
3. Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Generation of reactive oxygen species by mitochondria [Generaziy aktivnyh form kisloroda mitohondriyami]. Biological Chemistry Reviews [Uspekhi Biologicheskoi Khimii]. 2013. Vol. 53, pp. 245-96, [In Russ.].
4. Ziyatdinova G.K., Budnikov G.K. Natural phenolic antioxidants in bioanalytical chemistry: the state of the problem and the prospects for development [Prirodnye fenol'nye antioksidanty v bioanaliticheskoy khimii: sostoyanie problemy i perspektivy]. Russian Chemical Reviews [Uspehi khimii]. 2015. Vol. 84 (2), pp.194-224, [In Russ.]
5. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. European Journal of Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 97 (5), pp. 55-74.
6. Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C.; et al. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. World Allergy Organ J. 2012. Vol. 5 (1), pp. 9-19.
7. Quaye K. Chapter 6 Oxidative Stress in Human Health and Disease. In: Roy P.K. eds. Insight and Control of Infectious Disease in Global Scenario. InTech; 2012. Pp. 97-120. Available at: <https://www.intechopen.com/books/insight-and-control-of-infectious-disease-in-global-scenario/oxidative-stress-in-health-and-disease>.
8. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. J Biol. Chem. 2013. Vol. 288 (37), pp. 26464-72.
9. Salman K.A., Ashraf S. Reactive oxygen species: A link between chronic inflammation and cancer. Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology. 2013. Vol. 21 (2), pp. 42-9.
10. Barbusiński K. Fenton reaction controversy concerning the chemistry, Ecological Chemistry and Engineering Science. 2009. Vol. 16 (3), pp. 309-14.
11. Men'shikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K.; et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants [Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty]. M.: The Word [Slovo]. 2006, [In Russ.]
12. Rahman T., Hosen I., Towhidul Islam M.M.; et al. Oxidative stress and human health. Advances in Bioscience and Biotechnology. 2012. 3: 997-1019.
13. Quijano C., Trujillo M., Castro L., Trostchansky A. Interplay between oxidant species and energy metabolism. Redox Biology. 2016; Vol. 8, pp. 28-42.
14. Brieger K., Schiavone S., Miller Jr F.J.; et al. Reactive oxygen species: from health to disease. Swiss Medical

16. Briehl M.M. Oxygen in human health from life to death – An approach to teaching redox biology and signaling to graduate and medical students. *Redox Biology*. 2015; 5: 124–39.
17. Mehta S.K., Gowder S.J.T. Chapter 4 Members of Antioxidant Machinery and Their Functions. In: Gowder S.J.T., eds. *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. TechOpen; 2015; 59-85. Available at: <https://www.intechopen.com/books/basic-principles-and-clinical-significance-of-oxidative-stress/members-of-antioxidant-machinery-and-their-functions>.
18. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатитона, глутатионтрансферазы и глутатионредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии*. 2014; 54: 299-348.
19. Erel O., Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. 2014; 47: 326-32.
20. Korkmaz V., Kurdoglu Z., Alisik M., Cetin O., Korkmaz H., Surer H. et al. Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (23): 3848–53.
21. Bektas H., Vural G., Gumusyayla S., Deniz O., Alisik M., Erel O. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol. Belg*. 2016; 116 (4): 489–94.
22. Korkmaz V., Kurdoglu Z., Alisik M., Turgut E., Sezgin O.O., Korkmaz H. et al. Thiol/disulfide homeostasis in postmenopausal osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40 (4): 431-5.
23. Ates I., Kaplan M., Yuksel M., Mese D., Alisik M., Erel Ö. et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016; 51 (1): 47–51.
24. Wu B., Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2012; 33: 656–68.
25. Tew K.D., Townsend D.M. Glutathione-s-transferases as determinants of cell survival and death, Antioxidants & Redox Signaling. 2012; 17: 1728–37.
26. Зыблев С.Л., Дундаров З.А., Грицук А.И., Зыблева С.В. Роль мочево́й кислоты в системе антиоксидантной защиты организма. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016; 1 (47): 50-5.
27. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S. Johnson R.J. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am.J. Physiol Cell Physiol*. 2007; 293: 584-96.
28. Hayden M.R., Tyagi S.C. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutrition and metabolism*. 2004; 1 (1): 10. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/8210364\\_Uric\\_acid\\_A\\_new\\_look\\_at\\_an\\_Weekly](https://www.researchgate.net/publication/8210364_Uric_acid_A_new_look_at_an_Weekly). 2012. Vol. 142: w13659. Available at: <https://smw.ch/article/doi/smw.2012.13659>.
15. Bhat A.H., Dar K.B., Anees S.; et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 74, .pp. 101–10.
16. Briehl M.M. Oxygen in human health from life to death – An approach to teaching redox biology and signaling to graduate and medical students. *Redox Biology*. 2015. Vol. 5, pp. 124–39.
17. Mehta S.K., Gowder S.J.T. Chapter 4 Members of Antioxidant Machinery and Their Functions. In: Gowder S.J.T., eds. *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. TechOpen; 2015. pp. 59-85. Available at: <https://www.intechopen.com/books/basic-principles-and-clinical-significance-of-oxidative-stress/members-of-antioxidant-machinery-and-their-functions>.
18. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathione transferase and glutathionexin in the regulation of redox-dependent processes [Rol' glutationa, glutationtransferazy i glutationredoksina v regulyazii redoks-zavisimyh prozessov]. *Biological Chemistry Reviews [Uspekhi Biologicheskoi Khimii]*. 2014. Vol. 54, pp. 299-348, [In Russ.]
19. Erel O., Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. 2014. Vol. 47, pp.326-32.
20. Korkmaz V., Kurdoglu Z., Alisik M.; et al. Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016. Vol. 29 (23), pp. 3848–53.
21. Bektas H., Vural G., Gumusyayla S.; et al. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol. Belg*. 2016. Vol. 116 (4), pp. 489–94.
22. Korkmaz V., Kurdoglu Z., Alisik M.; et al. Thiol/disulfide homeostasis in postmenopausal osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2017. Vol. 40 (4), pp. 431-5.
23. Ates I., Kaplan M., Yuksel M.; et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016. Vol. 51 (1), pp. 47–51.
24. Wu B., Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2012. Vol. 33, pp. 656–68.
25. Tew K.D., Townsend D.M. Glutathione-s-transferases as determinants of cell survival and death, Antioxidants & Redox Signaling. 2012. Vol. 17, pp. 1728–37.
26. Zyblev S.L., Dundarov Z.A., Gricuk A.I.; et al. The role of uric acid in the system of antioxidant defense of the body [Rol' mochevoj kisloty v sisteme antioksidantnoj zashhity organizma]. *Problems of health and ecology [Problemy zdorov'ja i jekologii]*. 2016. Vol. 1 (47), pp. 50-5, [In Russ.].
27. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S. Johnson R.J. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/

old\_risk\_marker\_for\_cardiovascular\_disease\_metabolic\_syndrome\_and\_type\_2\_diabetes\_mellitus\_The\_urate\_redox\_shuttle

29. Verma V.K., Ramesh V., Tewari S., Gupta R.K., Sinha N., Pandey C.M. Role bilirubin, vitamin C and ceruloplasmin as antioxidant in coronary artery disease. *Indian J. of Clin. Biochem.* 2005; 20 (2): 68-74.

30. Reiter R.J., Tan D., Mayo J.C., Sainz R.M., Leon J., Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Biol. Pharm. Bull.* 2003; 50 (4):1129–46.

31. Sharma N. Free Radicals, Antioxidants and Disease. *Biol Med.* 2014; 6:3 Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/0974-8369.1000214>.

32. Брайнина Х.З., Герасимова Е.Л., Казаков Я.Е., Ходос М.Я. Окислительный стресс: природа, вклад в патогенез, защита и диагностика. В кн.: Будников Г.К., ред. Проблемы аналитической химии, Том 11, Химический анализ в медицинской диагностике. М: Наука; 2010. 132-63.

33. Hepel M., Andreescu S. Oxidative Stress and Human Health. In: Andreescu S., Hepel M. eds *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy Volume 2*. In: ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC; 2015: 1–33. Available at: <http://pubs.acs.org/doi/pdfplus/10.1021/bk-2015-1200.ch001>

34. Agarwal A., Roychoudhury S., Bjugstad K. B., Chak-Lam Cho. Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility? *Ther Adv Urol.* 2016; 8(5): 302–18.

35. Gupta S., Ahmad G., Tran M., Al Hayaza G., Kayali Z. Pathological Roles of Oxidative Stress (OS) in Diseases Related to Female Reproductive System. In: Agarwal A., Sharma R., Gupta S., Harlev A., Ahmad G., du Plessis S.S. et al, eds. *Oxidative Stress In Human Reproduction: Shedding Light On A Complicated Phenomenon*. Springer International Publishing AG; 2017: 107-26.

36. Pejić S., Todorović A., Stojiljković V., Pavlović I., Gavrilović L., Popović N., Pajović S.B. Antioxidant Status and Sex Hormones in Women with Simple Endometrial Hyperplasia. In: Gowder S.J.T., eds. *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. TechOpen; 2015; 243-79. Available at: <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/48812.pdf>

37. Menon A.V., Chang J.O., Kim J. Mechanisms of divalent metal toxicity in affective disorders. *Toxicology.* 2016; 339: 8–72.

38. Thanan R., Oikawa S., Hiraku Y., Ohnishi S., Ma N., Pinlaor S., Yongvanit P., S. Kawanishi, Murata M. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer (Review). *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (1): 193-217.

39. Васенина Е.Е., Левин О.С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии*

nitrosative stress. *Am.J. Physiol Cell Physiol.* 2007. Vol. 293, pp. 584-96.

28. Hayden M.R., Tyagi S.C. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutrition and metabolism.* 2004. Vol. 1 (1). 10 p. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/8210364\\_Uric\\_acid\\_A\\_new\\_look\\_at\\_an\\_old\\_risk\\_marker\\_for\\_cardiovascular\\_disease\\_metabolic\\_syndrome\\_and\\_type\\_2\\_diabetes\\_mellitus\\_The\\_urate\\_redox\\_shuttle](https://www.researchgate.net/publication/8210364_Uric_acid_A_new_look_at_an_old_risk_marker_for_cardiovascular_disease_metabolic_syndrome_and_type_2_diabetes_mellitus_The_urate_redox_shuttle)

29. Verma V.K., Ramesh V., Tewari S., Gupta R.K., Sinha N., Pandey C.M. Role bilirubin, vitamin C and ceruloplasmin as antioxidant in coronary artery disease. *Indian J. of Clin. Biochem.* 2005. Vol. 20 (2), pp. 68-74.

30. Reiter R.J., Tan D., Mayo J.C.; et.al. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Biol. Pharm. Bull.* 2003. Vol. 50 (4), pp.1129–46.

31. Sharma N. Free Radicals, Antioxidants and Disease. *Biol Med.* 2014. 6:3 Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/0974-8369.1000214>.

32. Brainina Kh.Z., Gerasimova E.L., Kazakov Ja. E.; et al. Oxidative stress: nature, contribution to pathogenesis, protection and diagnosis. In: Budnikov G.K., ed. *Problems of Analytical Chemistry, Vol. 11, Chemical Analysis in Medical Diagnosis [Okislitel'nyj stress: priroda, vklad v patogenez, zashhita i diagnostika. V kn. Budnikov G.K., red. Problemy analiticheskoy himii, Vol. 11, Hemicheskij analiz v medicinskoj diagnostike]. M: Science [Nauka Publishers]. 2010, pp. 132-63, [In Russ.]*.

33. Hepel M., Andreescu S. Oxidative Stress and Human Health. In: Andreescu S., Hepel M. eds *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy Volume 2*. In: ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC; 2015, pp. 1–33. Available at: <http://pubs.acs.org/doi/pdfplus/10.1021/bk-2015-1200.ch001>

34. Agarwal A., Roychoudhury S., Bjugstad K. B.; et al. Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility? *Ther Adv Urol.* 2016. Vol. 8(5), pp. 302–18.

35. Gupta S., Ahmad G., Tran M.; et al. Pathological Roles of Oxidative Stress (OS) in Diseases Related to Female Reproductive System. In: Agarwal A., Sharma R., Gupta S., Harlev A., Ahmad G., du Plessis S.S. et al, eds. *Oxidative Stress In Human Reproduction: Shedding Light On A Complicated Phenomenon*. Springer International Publishing AG; 2017, pp. 107-26.

36. Pejić S., Todorović A., Stojiljković V. et al. Antioxidant Status and Sex Hormones in Women with Simple Endometrial Hyperplasia. In: Gowder S.J.T., eds. *Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress*. TechOpen; 2015, pp. 243-79. Available at: <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/48812.pdf>

37. Menon A.V., Chang J.O., Kim J. Mechanisms of divalent

- трии и неврологии. 2013; 3-4: 39-46.
40. Reed T.T. Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51: 1302–19.
41. Brasnjevic I., Hof P.R., Steinbusch H.W., Schmitz C. Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: Molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *DNA Repair.* 2008; 7: 1087–97.
42. Madabhushi R., Pan L, Tsai L.H. DNA damage and its links to neurodegeneration. *Neuron.* 2014; 83: 266–82.
43. Chan F., Lax N.Z., Davies C.H., Turnbull D.M., Cunningham M.O. Neuronal oscillations: A physiological correlate for targeting mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases? *Neuropharmacology.* 2016; 102: 48-58.
44. Bansal Y., Kuhad A. Mitochondrial dysfunction in depression. *Current Neuropharmacology.* 2016; 14 (6): 610-8.
45. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2011; 35 (3): 676-92.
46. Lee G.J., Lee S.-K., Kim J.M., Rhee C.K., Brainina Kh. Z., Kazakov Ya.E. Application Feasibility of Antioxidant Activity Evaluation using Potentiometry in Major Depressive Disorder. *Electrochemistry.* 2014; 82 (4): 264–6.
47. Lang U.E., Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cell Physiol Biochem.* 2013; 31: 761-77.
48. Chauvet-Gélinier J.-C., Trojak B., Vergès-Patois B., Cottin Y., Bonin B. Review on depression and coronary heart disease. *Archives of Cardiovascular Disease.* 2013; 106: 10310.
49. Bhat A.H., Dar K.B., Anees S., Zargar M.A., Masood A., Sofi M.A. et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2015; 74: 101–10.
50. Ji G., Li Z. Neugebauer V. Reactive oxygen species mediate visceral pain-related amygdala plasticity and behaviors. *Pain.* 2015; 156 (5): 825–36.
51. Da Costa S.C., Passos. I.C., Réus G.Z., Carvalho A.F., Soares J.C., Quevedo J. The Comorbidity of Bipolar Disorder and Migraine: The Role of Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress. *Current Molecular Medicine.* 2016; 16: 179-86.
52. Csányi G., Miller F.J. Jr. Oxidative stress in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 6002-8.
53. Wray D.W., Amann M.A., Richardson R.S., Peripheral metal toxicity in affective disorders. *Toxicology.* 2016. Vol. 339, pp. 8–72.
38. Thanan R., Oikawa S., Hiraku Y.; et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer (Review). *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16 (1), pp. 193-217.
39. Vasenina E.E., Levin O.S. Oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative diseases: the possibility of therapy [Okislitel'nyj stress v patogeneze nejrodegenerativnyh zabolevanij]. *Modern therapy in psychiatry and neurology [Sovremennaja terapija v psihiatrii i nevrologii].* 2013, no. 3-4, pp. 39-46 [In Russ.]
40. Reed T.T. Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2011. Vol. 51, pp. 1302–19.
41. Brasnjevic I., Hof P.R., Steinbusch H.W.; et al. Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: Molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *DNA Repair.* 2008. Vol. 7, pp. 1087–97.
42. Madabhushi R., Pan L, Tsai L.H. DNA damage and its links to neurodegeneration. *Neuron.* 2014. Vol. 83, pp. 266–82.
43. Chan F., Lax N.Z., Davies C.H.; et al. Neuronal oscillations: A physiological correlate for targeting mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases? *Neuropharmacology.* 2016. Vol. 102, pp. 48-58.
44. Bansal Y., Kuhad A. Mitochondrial dysfunction in depression. *Current Neuropharmacology.* 2016. Vol. 14 (6), pp. 610-8.
45. Maes M., Galecki P., Chang Y.S.; et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2011. Vol. 35 (3), pp. 676-92.
46. Lee G.J., Lee S.-K., Kim J.M.; et al. Application Feasibility of Antioxidant Activity Evaluation using Potentiometry in Major Depressive Disorder. *Electrochemistry.* 2014. Vol. 82 (4), pp. 264–6.
47. Lang U.E., Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cell Physiol Biochem.* 2013. Vol. 31, pp. 761-77.
48. Chauvet-Gélinier J.-C., Trojak B., Vergès-Patois B.; et al. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013. Vol. 106 (2), pp. 103-10.
49. Bhat A.H., Dar K.B., Anees S.; et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother.* 2015. Vol. 74, pp. 101–10.
50. Ji G., Li Z. Neugebauer V. Reactive oxygen species mediate visceral pain-related amygdala plasticity and behaviors. *Pain.* 2015. Vol. 156 (5), pp. 825–36.
51. Da Costa S.C., Passos. I.C., Réus G.Z. J. The Comorbidity of Bipolar Disorder and Migraine: The Role of Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress. *Current Molecular Medicine.* 2016. Vol. 16, pp. 179-86.
52. Csányi G., Miller F.J. Jr. Oxidative stress in

- vascular function, oxygen delivery and utilization: the impact of oxidative stress in aging and heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2017; 22: 149–66.
54. Ageev Ф.Т., Плисюк А.Г., Овчинников А.Г., Кузьмина А.Е., Кулев Б.Д., Виценья М.В. и др. Модели взаимосвязи сердечно-сосудистого риска, окислительного стресса и состояния сосудистой стенки: результаты одномоментного исследования пациентов с АГ и с ИБС. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2014; 13 (1): 59–64.
55. Bielli A., Scioli M.G., Mazzaglia D., Doldo E., Orlandi A. Antioxidants and vascular health. *Life Sciences.* 2015; 143: 209–16.
56. Shimokawa H. Reactive Oxygen Species Promote Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circulation Research.* 2013; 113: 1040-2.
57. Lassègue B., San Martín A., Griendling K.K. Biochemistry, Physiology, and Pathophysiology of NADPH Oxidases in the Cardiovascular System. *Circulation Research.* 2012; 110: 1364-90.
58. Shimokawa H., Satoh K. Light and dark of reactive oxygen species for vascular function: 2014 ASVB (Asian Society of Vascular Biology). *J. Cardiovascular Pharmacology.* 2015; 65 (5): 412-8.
59. Hajjar D.P., Gotto A.M. Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *The American journal of pathology.* 2013; 182 (5) 1474-81.
60. Ritchie R.H., Drummond G.R., Sobey C.G., De Silva T.M., Kemp-Harper B.K. The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. *Pharmacological Research.* 2017; 116: 57–69.
61. Thiyagarajan R., Pal P., Pal G.K., Subramanian S.K., Bobby Z., Das A.K. et al. Cardiovascular Modulation, Oxidative Stress, and Cardiovascular Risk Factors in Prehypertensive Subjects: Cross-Sectional Study. *Am J Hypertens.* 2013; 26 (7): 850-7.
62. Dikalov S.I., Ungvari Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305: H1417–27.
63. Sosa V., Moliné T., Somoza R., Paciucci R., Kondoh H., Leonart M.E. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews.* 2013; 12 (1): 376-90. DOI: 10.1016/j.arr.2012.10.004
64. Khanna H.D., Karki K., Pande D., Negi R., Khanna R.S. Inflammation, Free Radical Damage, Oxidative Stress and Cancer. *Interdiscip J Microinflammation.* 2014; Article ID 8589318, 14 pages. Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/ijm.1000109>.
65. Gorrini C., Harris I.S., Mak T.W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013; 12: 931-47.
- cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2014. Vol. 15, pp. 6002-8.
53. Wray D.W., Amann M.A., Richardson R.S. Peripheral vascular function, oxygen delivery and utilization: the impact of oxidative stress in aging and heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2017. Vol. 22 (2), pp. 149–66. DOI: 10.1007/s10741-016-9573-4.
54. Ageev F.T., Plisjuk A.G., Ovchinnikov A.G.; et al. Models of the relationship between cardiovascular risk, oxidative stress and the state of the vascular wall: the results of a one-stage study of patients with AH and with ischemic heart disease [Modeli vzaimosvjazi serdechno-sosudistovogo riska okislitel'nogo stressa i sostojanie sosudistoj stenki: rezul'taty odnomomentnogo issledovanija pacientov]. *Heart: Journal for practicing doctors.* 2014. Vol. 13 (1), pp. 59-64. [In Russ.]
55. Bielli A., Scioli M.G., Mazzaglia D.; et al. Antioxidants and vascular health. *Life Sciences.* 2015. Vol. 143, pp. 209–16.
56. Shimokawa H. Reactive Oxygen Species Promote Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circulation Research.* 2013. Vol. 113, pp. 1040-2.
57. Lassègue B., San Martín A., Griendling K.K. Biochemistry, Physiology, and Pathophysiology of NADPH Oxidases in the Cardiovascular System. *Circulation Research.* 2012. Vol. 110, pp. 1364-90.
58. Shimokawa H., Satoh K. Light and dark of reactive oxygen species for vascular function: 2014 ASVB (Asian Society of Vascular Biology). *J. Cardiovascular Pharmacology.* 2015. Vol. 65 (5), pp. 412-8.
59. Hajjar D.P., Gotto A.M. Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *The American journal of pathology.* 2013. Vol. 182 (5), pp. 1474-81.
60. Ritchie R.H., Drummond G.R., Sobey C.G.; et al. The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. *Pharmacological Research.* 2017. Vol. 116, pp. 57–69.
61. Thiyagarajan R., Pal P., Pal G.K.; et al. Cardiovascular Modulation, Oxidative Stress, and Cardiovascular Risk Factors in Prehypertensive Subjects: Cross-Sectional Study. *Am J Hypertens.* 2013. Vol. 26 (7), pp. 850-7.
62. Dikalov S.I., Ungvari Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013. Vol. 305: H1417–27.
63. Sosa V., Moliné T., Somoza R.; et al. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews.* 2013. Vol. 12 (1), pp. 376-90. DOI: 10.1016/j.arr.2012.10.004
64. Khanna H.D., Karki K., Pande D.; et al. Inflammation, Free Radical Damage, Oxidative Stress and Cancer. *Interdiscip J Microinflammation.* 2014. Article ID 8589318, 14 pages. Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/ijm.1000109>.
65. Gorrini C., Harris I.S., Mak T.W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013. Vol. 12, pp. 931-47.

## Авторы

Ходос Марк Яковлевич

Уральский государственный экономический университет

Доктор химических наук, старший научный сотрудник, директор научно-инновационного центра сенсорных технологий

Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта/Народной Воли, 62/45.

hdm@usue.ru

Казаков Ян Евгеньевич

АО «Медицинские технологии»

Кандидат медицинских наук, врач-терапевт

Российская Федерация, 620075, г. Екатеринбург, ул. Кузнечная, 83.

yankaz@yandex.ru

Видревич Марина Борисовна

Уральский государственный экономический университет

Кандидат химических наук, доцент

Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта/Народной Воли, 62/45.

mbv@usue.ru

Брайнина Хьена Залмановна

Уральский государственный экономический университет

Доктор химических наук, профессор, научный руководитель научно-инновационного центра сенсорных технологий.

Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта/Народной Воли, 62/45.

baz@usue.ru

## Authors

Mark Ya. Khodos

Ural State University of Economics

Doctor of Sci. (Chemistry), Senior Researcher, Director of the Research and Innovation Center for Sensory Technologies.

62, 8th of March Str., 620219, Yekaterinburg, Russian Federation

hdm@usue.ru

Yan E. Kazakov

Joint Stock Co «Medical technologies»

Cand.Sci. (Med.), Physician.

83, Kuznetchnaya Str., 620075, Yekaterinburg, Russian Federation

yankaz@yandex.ru

Marina B. Vidrevich

Ural State University of Economics

Cand. Sci. (Chemical), Associate professor

62, 8th of March Str., 620219, Yekaterinburg, Russian Federation

mbv@usue.ru

Khiena Z. Brainina

Ural State University of Economics

Doc.Sci. (Chemistry), Professor, Research Supervisor of the Research and Innovation Center for Sensory Technologies

62, 8th of March Str., 620219, Yekaterinburg, Russian Federation

baz@usue.ru