

От редакции. Свободно-радикальное окисление и перекисное окисление липидов являются интегральным компонентом метаболических процессов в организме, стационарная скорость которых поддерживается существующими системами антиоксидантной защиты. Нарушение скорости свободно-радикальных процессов считается ранним неспецифическим показателем наличия повреждения и характерно практически для всех заболеваний. Коррекция нарушения свободно-радикального окисления помогает во многих случаях предотвратить или ослабить прогрессирование патологического процесса. Знание механизмов свободно-радикальных процессов и перекисного окисления липидов, их мишеней и систем антиоксидантной защиты необходимо для врачей всех специальностей.

В связи с этим, по инициативе редколлегии журнала мы предполагаем опубликовать серию статей, посвященных свободно-радикальному окислению, представляющему определенный медицинский интерес. В этих статьях будут рассмотрены химия свободных радикалов, сам процесс перекисного окисления липидов, молекулярные мишени свободных радикалов, клеточные механизмы антиоксидантной защиты, свободно-радикальные процессы при физиологических условиях и при ряде психических заболеваний.

УДК 547.1–3

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Сообщение I

М.Г. Узбеков

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Свободные кислородные радикалы образуются во всех аэробных организмах во время как физиологических, так и патологических процессов. В эволюции выжили только те организмы, у которых сформировалась система защиты от свободно-радикальных воздействий.

Свободные радикалы – это большая мультидисциплинарная область науки. Так, биохимиками и биофизиками было установлено, что окисление органических соединений – это последовательность свободно-радикальных реакций. Химические основы супероксидного и гидроксильного радикалов были описаны много десятков лет назад радиационными химиками. Механизмы перекисного окисления липидов были выяснены специалистами резиновой промышленности. Детальное изучение перекисного окисления липидов и роли антиоксидантов было проведено химиками пищевой и полимерной промышленности.

В 1954 году G.Gershman и N.Gilbert выдвинули гипотезу, что большая часть повреждающих эффектов повышенного содержания кислорода у живых организмов может быть обусловлена свободными радикалами. Еще раньше, в 1939 году, из эритроцитов быка был выделен белок, который из-за своей локализации и содержания меди был назван эритрокупреином. Однако эта идея и находки не привлекли особого внимания большинства биологов и медиков, пока в 1969 году J.M.McCord и I.Fridovich не выявили ферментативную природу эритрокупреина и описали реакцию, которую он катализировал [17]. Этот фермент получил название супе-

роксиддисмутаза. Считается, что с этого времени свободно-радикальная патология стала самостоятельным разделом медицинской науки. Практическим следствием этой области исследований стало то, что был получен эффективный инструмент влияния на свободно-радикальные реакции и перекисное окисление липидов, протекающие в организме. Этим инструментом явились высоко- и низкомолекулярные антиоксиданты, подавляющие реакции, в которых участвуют свободные радикалы.

Интерес к роли свободных радикалов и процессов перекисного окисления липидов в нормальных, физиологических реакциях и патогенетических механизмах болезней человека неуклонно повышается. Первый пик интереса к роли этих процессов в биологии и медицине пришелся на 60–70-е годы прошлого столетия. После некоторого спада интерес к этим проблемам вновь усилился во второй половине 80-х годов XX века. Об этом свидетельствует следующий факт. В 1986 году в журнале «Human Pathology» появилась редакционная статья под символическим названием «Return of the Radicals» («Возвращение радикалов»). С тех пор интенсивность медико-биологических исследований по проблемам свободно-радикальной патологии и перекисному окислению липидов только повышается.

I. Типы свободных радикалов, производных кислорода

Электроны в атомах и молекулах занимают определенное место в пространстве, называемое орбита-

лю. Каждая орбиталь может содержать, как максимум, два электрона. Если орбиталь содержит только один электрон, то этот электрон называется непарным. Поэтому **свободными радикалами** называются любые соединения, способные к независимому существованию (поэтому «свободный») и содержащие один или больше непарных электронов. Такое широкое определение подразумевает широкий спектр соединений. Свободными радикалов являются водородный радикал (H^\bullet), трихлорометильный радикал (CCl_3^\bullet), тиольный радикал ($R-S^\bullet$), супероксидный радикал ($O_2^{\bullet-}$), липидпероксильный радикал (липид- O_2^\bullet), фенилдиазинный радикал ($C_6H_5N=N^\bullet$), феноксильный радикал ($C_6H_5O^\bullet$), нитроксид (NO^\bullet) и т.д. [Точка (\bullet) означает наличие одного или более непарных электронов] (табл. 1). В настоящей работе будут рассмотрены только свободные кислородные радикалы.

Молекула кислорода (O_2) также может рассматриваться в качестве свободного радикала, так как она содержит два непарных электрона на разных орбиталях, но они имеют одинаковые спины (спин является вектором, он имеет направление в пространстве и отражает вращение составных элементов частицы). Наличие параллельных (одинаковых) спинов является одной из причин, почему O_2 имеет слабую реакционную активность, несмотря на мощную окисляющую природу. Согласно законам термодинамики, сложные органические соединения организма человека должны были бы немедленно сгорать в среде кислорода (O_2) воздуха. Однако такого не происходит, и вот по какой причине. Если O_2 собирался бы

окислить какую-либо молекулу напрямую, то он должен был бы из этой молекулы захватить пару электронов, но при одном условии. Эти два электрона, чтобы заполнить вакантные места на орбиталях O_2 , должны иметь одинаковые (параллельные) спины, но противоположные тем спинам непарных электронов, которые уже имеются в молекуле O_2 . Но пара параллельных электронов на одной орбитали находиться не может, так как при этом нарушается основополагающий критерий, по которому на одной орбитали у электронов спины должны быть противоположны друг другу (так называемый принцип Паули). Такое спиновое ограничение является фактором, который замедляет реакцию O_2 с не радикалами, к которым относится большая часть биологических молекул. Поэтому O_2 в основном предпочитает вступать в реакцию с радикалами и акцептировать их электроны по одному во времени.

Главным путем метаболизма молекулярного кислорода является его полное восстановление путем последовательного присоединения четырех электронов с образованием воды. При этом образуется ряд свободных радикалов и перекись водорода, H_2O_2 . Когда к кислороду присоединяется первый электрон, то образуется супероксидный радикал ($O_2^{\bullet-}$). Присоединение второго электрона ведет к образованию перекиси водорода (H_2O_2). Захват третьего электрона ведет к продукции чрезвычайно агрессивного и токсичного гидроксильного радикала ($\bullet OH$). При присоединении четвертого электрона образуется молекула воды (H_2O). Кроме $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 и $\bullet OH$, в организме при поглощении энергии (например, при ультрафио-

Таблица 1

Типы свободных радикалов, имеющих биологическое значение [12]

Тип радикала и центрирование по ...	Пример	
водороду	Атом водорода (1 протон, 1 электрон) (H^\bullet)	Абстракция атома H от углеродного атома часто инициирует свободно-радикальные цепные реакции. Например, HO^\bullet может инициировать перекисное окисление липидов путем абстракции H от боковых цепей жирных кислот липидов мембран: $L-H + HO^\bullet \rightarrow L^\bullet + H_2O$
углероду	Трихлорометильный радикал (CCl_3^\bullet); центрированные по углероду радикалы липидов мембран, образуемые при абстракции атома водорода (L^\bullet)	Главный агент токсического действия CCl_4
сере	Тиольный радикал ($R-S^\bullet$)	Радикалы образуются при окислении соединений, содержащих сульфгидрильные (-SH) группы (образование ускоряется в присутствии металлов с переменной валентностью)
азоту	фенилдиазинный радикал ($C_6H_5N=N^\bullet$)	Действующее начало при токсическом действии фенилгидразина на эритроциты
кислороду	неорганические Супероксидный радикал ($O_2^{\bullet-}$) Гидроксильный радикал (HO^\bullet) Органические Алкоксильный радикал (LO^\bullet) Пероксильный радикал (LOO^\bullet)	Основные представители кислородных свободных радикалов Образуются при перекисном окислении в реакции взаимодействия L^\bullet с O_2 (LOO^\bullet) и при металл-зависимой декомпозиции липидных пероксидов (LO^\bullet и LOO^\bullet); любой центрированный по углероду радикал обычно быстро взаимодействует с O_2 с образованием перокси-радикалов, например, $CCl_3^\bullet + O_2 \rightarrow O_2CCl_3^\bullet$ (трихлорметилперокси-радикал)

Таблица 2

Полупериод жизни некоторых свободных радикалов [20]

Вид	Формула	Полупериод жизни при 37°C, сек
Супероксидный радикал	$O_2^{\bullet-}$	1×10^{-6}
Гидроксильный радикал	$\bullet OH$	1×10^{-9}
Алкоксильный радикал	$LO\bullet$	1×10^{-6}
Пероксильный радикал	$LOO\bullet$	1×10^{-2}
Синглетный кислород	1O_2	1×10^{-6}
Молекулярный кислород	O_2	$> 10^2$

летовом облучении) могут образовываться два энергетически возбужденных вида O_2 : это так называемые «синглетные формы кислорода» – 1O_2 [5, 12]. В настоящее время не вызывает сомнений, что все выше приведенные кислород-содержащие вещества, которые зачастую обозначают единым термином «оксиданты», генерируются *in vivo* и могут вызывать значительные повреждения в организме [2, 7, 9, 15, 20].

Несмотря на чрезвычайно короткий полупериод жизни, свободные кислородные радикалы обладают выраженной реакционной способностью (табл. 2).

Органических свободных радикалов различных видов может быть огромное множество. Однако, число свободных радикалов, производных кислорода, которые находят в биологических системах, ограничено. Главные, биологически важные представители оксидантов описываются ниже.

Супероксидный радикал

Супероксидный радикал, $O_2^{\bullet-}$, является наиболее изученным из всех радикалов, производных кислорода. Это, вероятно, связано с тем, что он является первым промежуточным соединением в цепи последовательных одно-электронных реакций восстановления молекулярного кислорода, O_2 :



где e^- – электрон.

Обнаружение J.M.McCord и I.Fridovich особого фермента – супероксиддисмутазы (СОД), который катализирует реакцию специфической нейтрализации $O_2^{\bullet-}$, привело к предположению, что $O_2^{\bullet-}$ является важнейшим агентом, ответственным за токсические эффекты кислорода, и что СОД является одним из компонентов антиоксидантной системы [18]. Супероксидный радикал уникален также тем, что он ведет к образованию многих реакционно-активных веществ, таких как гидроксильный радикал ($\bullet OH$) и гидропероксильный радикал ($HO_2\bullet$). Например, протонирование $O_2^{\bullet-}$, то есть присоединение атома водорода, ведет к образованию $HO_2\bullet$, который является более мощным оксидантом, чем сам супероксидный радикал. Взаимодействие супероксидного радикала с перекисью водорода может вести к образованию «синглетного кислорода».

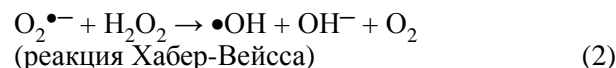
Удивительным свойством $O_2^{\bullet-}$ является его способность, в зависимости от кислотности водной

среды, превращаться в то или иное соединение. Так, например, в водной среде при кислотно-щелочном равновесии супероксидный радикал превращается в гидропероксильный радикал. В кислой среде из супероксидного радикала генерируется перекись водорода.

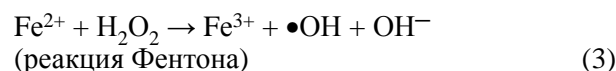
Гидроксильный радикал

Гидроксильный радикал, $\bullet OH$, считается наиболее мощным оксидантом в биологических системах, хотя у него чрезвычайно короткий полупериод жизни (табл. 2), а способность к диффузии в среде ограничивается расстоянием в два диаметра его молекулярной структуры. Агрессивные, высоко реакционноспособные гидроксильные радикалы взаимодействуют с широчайшим спектром органических молекул, включая и молекулы липидов.

Впервые биологическое значение гидроксильных радикалов было установлено в опытах с рентгеновским излучением. Их генерация в клетке происходит несколькими способами, но особого внимания заслуживают два биологически важных пути. Во-первых, гидроксильный радикал может продуцироваться в реакции взаимодействия супероксидного радикала с перекисью водорода (это так называемая реакция Хабер-Вейсса):



Так как эта реакция кинетически медленна, то, во-вторых, металлы с переменной валентностью (железо, медь и др.) могут выступать в качестве катализаторов и способствовать образованию гидроксильного радикала при распаде перекиси водорода (это так называемая реакция Фентона). В обобщенном виде она может выглядеть следующим образом:

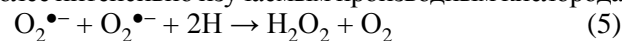


Еще одним путем образования гидроксильного радикала является распад пероксинитрита, $ONOO^-$, (см. ниже) на гидроксильный радикал и двуокись азота:



Перекись водорода

На интерес, проявляемый к перекиси водорода, H_2O_2 , как к биологически активному кислород-содержащему промежуточному соединению, указывает огромное количество работ, опубликованных по этой проблеме, например, см. обзор E.D.Harris [14]. Хотя по определению H_2O_2 не относится к кислород-содержащим свободным радикалам, она остается наиболее интенсивно изучаемым производным кислорода.



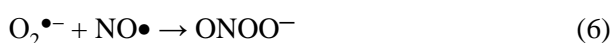
Константа скорости спонтанной дисмутации $O_2^{\bullet-}$, то есть превращение супероксидного радикала в пере-

кись водорода, составляет приблизительно $2 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{сек}^{-1}$, тогда как каталитическая константа скорости дисмутации $\text{O}_2^{\bullet-}$ под действием супероксиддисмутазы составляет $2 \times 10^9 \text{M}^{-1} \text{сек}^{-1}$, то есть ферментативная дисмутация супероксидного радикала быстрее спонтанной неорганической дисмутации \approx в 10^4 раза. Поэтому реакция дисмутации $\text{O}_2^{\bullet-}$ под действием супероксиддисмутазы (реакция 5) является основным источником перекиси водорода. В целом перекись водорода не обладает достаточной реакционной способностью к окислению органических молекул в водной среде. Тем не менее, она относится к биологически важным окислителям. Как указывалось выше, перекись водорода при взаимодействии с металлами переменной валентности обладает способностью генерировать высоко реакционно-активные свободные гидроксильные радикалы.

H_2O_2 способна сравнительно легко диффундировать сквозь гидрофобные мембраны и с этим связывается ее биологическая активность. В основе этого феномена лежит то, что молекула перекиси водорода неионизирована и имеет слабый заряд. Следует подчеркнуть, что важность этой молекулы связана не с ее химической реакционной способностью, а с теми цитотоксическими эффектами агрессивных свободных радикалов (например, $\bullet\text{OH}$), которые генерируются из её молекулы.

Нитроксид

Еще одним свободным радикалом, который продуцируется некоторыми типами клеток, например, эндотелиальными клетками сосудов и фагоцитами, является нитроксид, $\text{NO}\bullet$ [19]. Реакция между $\text{NO}\bullet$ и $\text{O}_2^{\bullet-}$ при физиологических значениях pH ведет к образованию пероксинитрита, ONOO^- :



Эта реакция протекает очень быстро. Пероксинитрит (ONOO^-) является сильным прооксидантом, т.е. соединением, активирующим окислительные процессы. Он может взаимодействовать с СОД и образовывать мощные нитрирующие соединения, которые в свою очередь азотируют остатки тирозина в клеточных белках, что ведет к дисфункции клетки, а за-

стью и к ее гибели. Кроме того, токсичность ONOO^- связана с тем, что при физиологических значениях pH он распадается на двуокись азота и гидроксильный радикал, $\bullet\text{OH}$, (реакция 4).

В табл. 3 суммированы некоторые важнейшие характеристики ряда свободных радикалов, производных кислорода.

II. Биологические источники свободных радикалов

Свободные радикалы могут происходить из различных источников. К эндогенным источникам относятся те, в которых свободные радикалы генерируются внутриклеточно и свое действие проявляют внутри клетки, а также те, в которых свободные радикалы, образуясь внутриклеточно, затем высвобождаются в окружающую клетку пространство и там проявляют свое действие. Эндогенные свободные радикалы генерируются при окислении и аутоокислении различных молекул, в цепи транспорта электронов (цепь терминального окисления), при функционировании различных ферментов – оксидаз, циклооксигеназ, липооксигеназ, дегидрогеназ и так далее. Свободные радикалы могут генерироваться практически во всех клеточных компонентах: митохондриях, лизосомах, пероксисомах, эндоплазматическом ретикулуме, плазматических мембранах, а также в некоторых компартментах цитозоля.

Экзогенные источники свободных радикалов включают в себя табачный дым, различные поллютанты и органические растворители, анестетики и ряд лекарственных препаратов, пестициды и повышенное парциальное давление кислорода в окружающей среде. Метаболизм этих соединений в организме сопровождается образованием свободно-радикальных промежуточных продуктов, которые инициируют окислительное повреждение соответствующих тканей. Из значительного числа источников генерации свободных радикалов четыре являются основными и привлекают наибольшее внимание исследователей. К ним относятся – цепь терминального окисления, пероксисомы, система цитохромов P-450 и фагоцитирующие клетки.

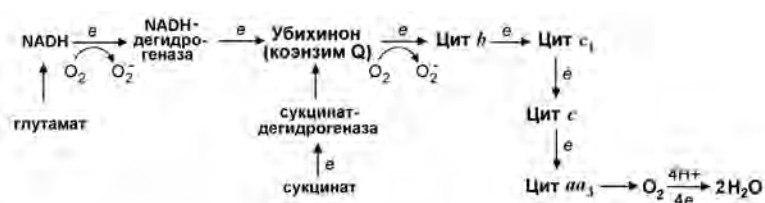
Таблица 3

Некоторые характеристики свободных радикалов, производных кислорода [20]

Вид	Формула	Свойства
Супероксидный радикал	$\text{O}_2^{\bullet-}$	Хороший восстановитель, слабый окислитель.
Гидроксильный радикал	$\bullet\text{OH}$	Чрезвычайно реакционно-способный. Диффундирует на очень маленькое расстояние.
Гидропероксильный радикал	$\text{HO}_2\bullet$	Более сильный окислитель и более жирорастворимый, чем супероксидный радикал. Может инициировать перекисное окисление липидов.
Пероксильный радикал	$\text{LOO}\bullet$	Более низкая окисляющая реакционная способность, чем у гидроксильного радикала, но большая диффузионная способность.
Алкоксильный радикал	$\text{LO}\bullet$	Реакционная способность занимает промежуточное положение между реакционными способностями гидроксильного, $\bullet\text{OH}$, и пероксильного, $\text{LOO}\bullet$, радикалов.
Перекись водорода	H_2O_2	Окислитель, но реакции с органическими соединениями протекают очень медленно. Высокая диффузионная способность.
Синглетный кислород	$^1\text{O}_2$	Мощный окисляющий агент.

Рис. 1. Упрощенная схема движения электронов в цепи терминального окисления и основные стадии, на которых генерируются супероксидные радикалы [Схема по Уайт А. и др. (1981) в нашей модификации].

Примечания: NADH – восстановленный никотинамиде-ниндинуклеотид; e – электрон; Цит – цитохром.



1. Цепь терминального окисления. Цепь терминального окисления (окислительного фосфорилирования) в митохондриях представляет собой очень сложный, высоко скоординированный процесс 4-х электронного восстановления кислорода в воду (рис. 1). Этот процесс сопряжен с продукцией макроэргических фосфатных связей, то есть с синтезом аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Было установлено, что при физиологических условиях в митохондриях образуется постоянное количество супероксидных радикалов, $O_2^{\bullet-}$. Это происходит в митохондриях при так называемой «одновалентной утечке» [7]. «Одновалентная утечка» – это процесс, при котором во время переноса электронов в цепи терминального окисления образуется небольшое, но постоянное количество супероксидных радикалов. Расчеты показали, что на их генерацию используется приблизительно 1–2% от всех электронов, переносимых на конечный этап окисления. В цепи терминального окисления основным местом образования супероксидных радикалов является область убихинон (коэнзим Q) – цитохром b (рис. 1). Кроме того, частично $O_2^{\bullet-}$ продуцируется на уровне NADH–NADH-дегидрогеназа. При этом в самих митохондриях до 80% супероксидных радикалов, образующихся при «одновалентной утечке», под действием Mn-зависимой супероксиддисмутазы (Mn-SOD) дисмутируют в H_2O_2 . Оставшиеся 20% $O_2^{\bullet-}$ попадают в цитоплазму, где для их нейтрализации задействованы цитоплазматические СОД и другие антиоксидантные системы.

Только при физиологических условиях и нормальном парциальном давлении кислорода, которое *in vivo* составляет приблизительно 20%, эти системы способны адекватно контролировать процессы «одновалентной утечки» и генерации супероксидных радикалов. Но в патологических условиях, например, при гипероксии, интенсивность «одновалентной утечки» возрастает. Она также усиливается при гипоксии. В этой ситуации переносчики электронов в цепи терминального окисления оказываются в восстановленном состоянии. Это приводит к тому, что электроны не могут двигаться по цепи и направляются на восстановление кислорода, что приводит к избыточной генерации $O_2^{\bullet-}$. Затем спонтанная или ферментативная дисмутация $O_2^{\bullet-}$ приводит к образованию перекиси водорода. В.Chance и соавт. [6] выдвинули положение, что супероксидный радикал, вероятно, является наиболее важным

(значимым) источником оксидантов в клетке, так как подавляющий процент клеточной H_2O_2 происходит из митохондрий.

2. Пероксисомы. Мощным источником клеточной H_2O_2 являются пероксисомы – внутриклеточные органеллы, относящиеся к микротельцам. Это связано с наличием в них высоких концентраций ферментов, генерирующих H_2O_2 . К ним относятся оксидаза D-аминокислот, уратоксидаза, оксидаза L- α -оксикислот, оксидаза ацилкоэнзим-A жирных кислот и ряд других. Количество пероксисомальной H_2O_2 , которое может диффундировать из пероксисомы в цитоплазму, колеблется от 2% (по теоретическим расчетам) до 11–42% (по результатам прямых измерений) [8]. В 80-е годы было установлено, что процесс β -окисления жирных кислот имеет место не только в митохондриях (как считалось ранее), но и в пероксисомах; и этот процесс сопровождается значительной продукцией H_2O_2 . При физиологических условиях пероксисомальная каталаза метаболизирует большую часть перекиси водорода, образованной в этих органеллах. Именно в опытах на пероксисомах было выявлено, что H_2O_2 легко проходит через клеточные мембраны. Перекись водорода, введенная в суспензию интактных гепатоцитов, активно метаболизировалась в пероксисомах. Это указывает, что H_2O_2 способна диффундировать, по крайней мере, через две мембраны (клеточную и пероксисомальную), а также через цитоплазму.

3. Система цитохромов P-450. Реакции, катализируемые микросомальными изоферментами системы цитохрома P-450, являются следующим важным источником свободных радикалов [1, 3]. Значительное число этих изоферментов в процессе метаболизации ксенобиотиков, включающих в себя и различные лекарственные препараты, могут напрямую восстанавливать молекулярный кислород (O_2) в супероксидный радикал, $O_2^{\bullet-}$ [10]. Альтернативный путь окисления, катализируемый цитохромом P-450, включает в себя окислительно-восстановительный цикл, в котором субстраты – ксенобиотики (хиноны, некоторые гербициды и красители, ароматические нитросоединения) акцептируют по одному электрону из цитохрома P-450 и превращаются в промежуточные свободно-радикальные соединения. Затем эти промежуточные соединения переносят электрон на O_2 , образуя $O_2^{\bullet-}$, и при этом сами регенерируют в исходное соединение. То есть во время этого цикла происходит генерация $O_2^{\bullet-}$ и регенерация субстрата и, следовательно, может начинаться новый цикл продукции $O_2^{\bullet-}$ [13, 15] (рис. 2).

GSH и GSSG – восстановленный и окисленный глутатион, соответственно. FAD_{red} и FAD_{ox} – флавинадениндинуклеотид восстановленный и окисленный, соответственно. $NADP^+$ и $NADPH$ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат окисленный и восстановленный, соответственно.

Таким образом, одна единственная молекула ксенобиотика может образовывать большое число свободных кислородных радикалов. Некоторые исследователи [5] высказывают мнение, что в патологических условиях такая хроническая генерация $O_2^{\bullet-}$ цитохромом P-450 является той ценой, которую платят животные за свою способность к детоксикации токсинов и различных ксенобиотиков.

4. Фагоцитирующие клетки. Еще одним очень важным источником свободных радикалов являются фагоцитирующие клетки. Установлено, что при взаимодействии нейтрофилов с микроорганизмами происходит очень значительное (некоторые исследователи применяют термин «взрывное») увеличение потребления кислорода, что сопровождается генерацией перекиси водорода. Продукты ее превращений, например, гидроксильный радикал, $\bullet OH$, способствуют уничтожению микроорганизмов. Во время процесса фагоцитоза происходит активация НАДН-оксидазы плазматических мембран нейтрофилов, что вызывает увеличение потребления O_2 и продукции $O_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 . Этот фермент, как считается, является единственным в организме, который генерирует супероксидный радикал как основной продукт энзиматической реакции, а не как промежуточное или побочное соединение [4]. Интересно отметить, что генетическая недостаточность

в продукции $O_2^{\bullet-}$ этим ферментом нейтрофилов ведет к такому смертельно опасному заболеванию как хроническая грануломатозная болезнь [4]. При этом заболевании нейтрофилы лишаются способности уничтожать захваченные микроорганизмы, что ведет к возникновению множественных очагов инфекции, что зачастую приводит к септицемии и летальному исходу.

Очень значительная активация нейтрофилов с генерацией $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 и $\bullet OH$ происходит при аутоиммунных заболеваниях и аллергиях, что влечет за собой повреждение различных органов и тканей [16].

Кроме перечисленных выше основных источников оксидантов, имеется ряд ферментативных реакций, в которых как в нормальных, так и патологических условиях генерируются оксиданты. Диаминоксидаза, триптофан-диоксигеназа, ксантинооксидаза, альдегидоксидаза, дигидрооротат-дегидрогеназа, флавопротеин-дегидрогеназа генерируют $O_2^{\bullet-}$, тогда как гуанилатциклаза, глюкозооксидаза продуцируют H_2O_2 [8, 13]. Интересно отметить, что ксантинооксидаза человека функционирует *in vivo* как NAD^+ -зависимая дегидрогеназа и не генерирует свободные радикалы в виде промежуточных продуктов реакции. Однако, в патологических условиях, например, при ишемии, происходит обращение фермента из дегидрогеназной формы в оксидазную форму, которая продуцирует $O_2^{\bullet-}$ [7, 16].

В литературе высказывается положение, что реакции, катализируемые моноаминоксидазой (MAO), являются одним из основных путей образования перекиси водорода в головном мозге [5, 11].

Рис. 2. Окислительно-восстановительные реакции, индуцирующие образование свободных радикалов, эффекты и реакции нейтрализации [15]

Примечания: одним из промежуточных продуктов окислительно-восстановительных реакций (редокс-цикл), субстратом которых служат ксенобиотики, является супероксидный радикал, $O_2^{\bullet-}$. В присутствии металлов с переменной валентностью (железо, Fe) он превращается в гидроксильный радикал, $\bullet OH$. Последний может образовываться также в реакции Фентона. $\bullet OH$ инициирует перекисное окисление липидов, вызывает повреждение белков и ферментов, ДНК и так далее. Нейтрализация $O_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 происходит в реакциях, катализируемых супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, глутатион-пероксидазой и глутатион-редуктазой.

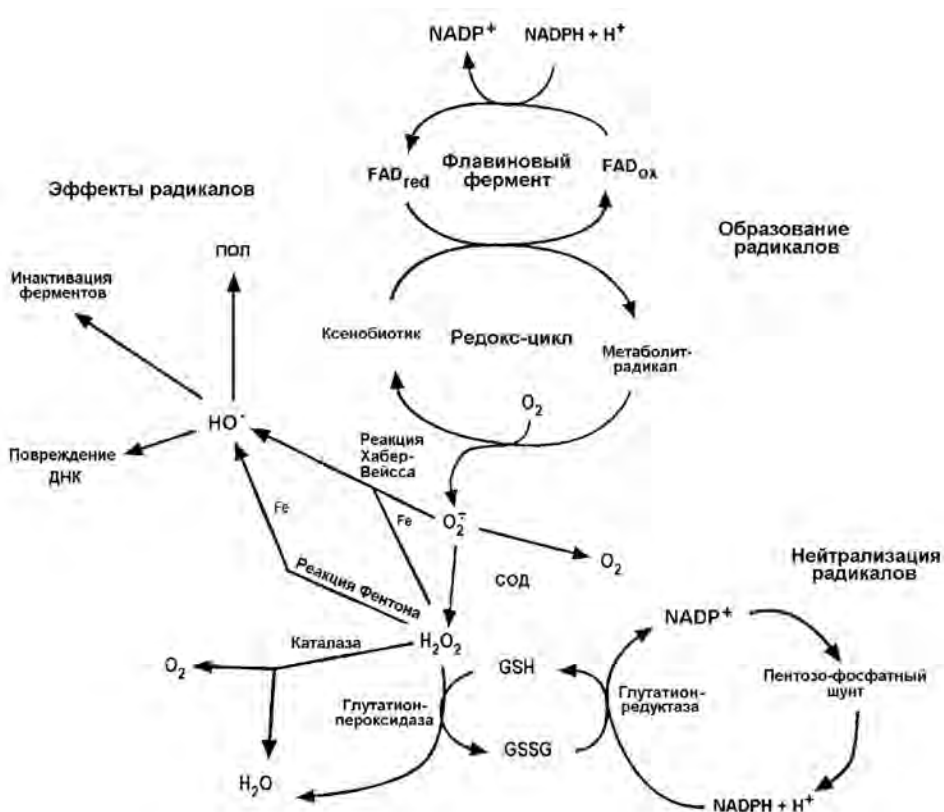
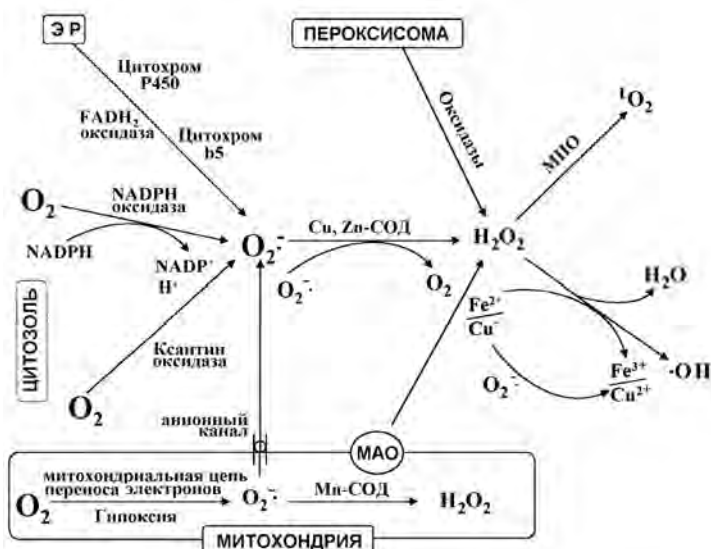


Рис. 3. Внутриклеточные источники свободных радикалов и H_2O_2 . Примечания: в митохондриях $O_2^{\bullet-}$ генерируется в процессе так называемой «одновалентной утечки», которая усиливается, например, при гипоксии. В эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) в реакциях, катализируемых ферментами цитохрома Р-450, также образуется $O_2^{\bullet-}$; определенный вклад в этот процесс дают цитохром b_5 и флавиновые ферменты (FADH₂ оксидаза). В цитозоле $O_2^{\bullet-}$ образуется в реакциях, катализируемых различными оксидазами. В пероксисомах локализованы ферменты, которые генерируют H_2O_2 . Значительным источником H_2O_2 , особенно в головном мозге, являются реакции, катализируемые моноаминоксидазой (МАО). Под действием миелопероксидазы (МПО) из перекиси водорода образуется синглетный кислород. В реакции Фентона при участии металлов с переменной валентностью (Cu и Fe) из перекиси водорода образуется гидроксильный радикал.



Основные источники свободных радикалов в клетке представлены на рис. 3.

Различные изоферменты синтазы окиси азота генерируют $NO\bullet$ (окись азота). Взаимодействие $O_2^{\bullet-}$ и $NO\bullet$ (уравнение 6) приводит к образованию пероксинитрита $ONOO^-$, который является мощным оксидантом [11].

Процесс аутоокисления катехоламинов, при котором образуются супероксидные радикалы, играет важную роль в повреждении миокарда при ишемии и реперфузии [16].

Обмен арахидоновой кислоты, катализируемый липооксигеназой и циклооксигеназой, также сопровождается генерацией супероксидных радикалов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975. 252 с.
2. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и соавт. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники, серия Биофизика. 1991. Т. 29. 250 с.
3. Узбеков М.Г. Система изоферментов цитохрома Р-450 и ее взаимосвязь с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Обзор // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. Т. 9, № 4. С. 93–99.
4. Babior V.M. The respiratory burst oxidase and the molecular basis of chronic granulomatous disease // Am. J. Hematol. 1991. Vol. 37. P. 263–266.
5. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of ageing matures // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. P. 547–581.
6. Chance B., Sies H., Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs // Physiol. Rev. 1979. Vol. 59. P. 527–539.
7. Feher J., Csomos G., Vereckei A. Free Radical Reactions in Medicine. Berlin: Springer, 1987. 199 p.
8. Freeman B.A., Crapo J.D. Free radical and tissue injury // Adv. Biol. Disease. 1984. Vol. 1. P. 26–40.
9. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases // Annu. Rev. Biochem. 1995. Vol. 64. P. 97–112.
10. Goepfert A.R., Scheerens H., Vermeulen N.P. Oxygen and xenobiotic reductase activities of cytochrome P 450 // Crit. Rev. Toxicol. 1995. Vol. 25. P. 25–65.
11. Gorkin V.Z. Studies on the nature and specific inhibition of monoamine oxidases // Neuropharmacology '85 / K.Keleman, K.Magyar, E.S.Visi (Eds.). Budapest: Akademiai Kiado, 1985. P. 9–14.
12. Halliwell B.H. Reactive Oxygen species and the central nervous system // J. Neurochem. 1992. Vol. 59. P. 1609–1623.
13. Halliwell B.H., Gutteridge J.M. Free Radicals in Biology and Medicine. Fourth Edition. Oxford: Oxford Univ. Press, 2007. 888 p.
14. Harris E.D. Regulation of antioxidant enzymes // FASEB J. 1992. Vol. 6. P. 2675–2683.
15. Kelly S.A., Havrilla C.M., Brady T.C., Abramo K.H., Levin E.D. Oxidative stress in toxicology: established mammalian and emerging piscine model systems // Environ. Health Perspect. 1998. Vol. 106. P. 375–384.
16. McCord J.M. Human disease, free radicals and the oxidant (antioxidant balance) // Clin. Biochem. 1993. Vol. 26. P. 351–357.
17. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocyuprein (hemocuprein) // J. Biol. Chem. 1969. Vol. 244. P. 6049–6055.
18. McCord J.M., Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals // Ann. Intern. Med. 1978. Vol. 89. P. 122–127.
19. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. 1991. Vol. 43. P. 109–142.
20. Yu B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // Physiol. Rev. 1994. Vol. 74. P. 139–162.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Сообщение I

М.Г. Узбеков

В статье описаны различные типы свободных радикалов, производных кислорода, а также перекись водорода. Рассмотрены четыре основных источника свободных радикалов.

Ключевые слова: супероксидный и гидроксильный радикалы, цепь переноса электронов, пероксисомы.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN MENTAL DISORDERS. Part I

M.G. Uzbekov

Different types of free radicals oxygen derivatives and hydrogen peroxide are described. Four main sources of free radicals are considered.

Key words: superoxide and hydroxyl radicals, electrone transport chain, peroxisomes.

Узбеков Марат Галиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патологии мозга ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru