

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Сообщение II¹

М.Г. Узбеков

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

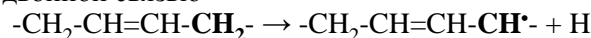
Механизм перекисного окисления липидов

Принцип процесса. Липиды могут окисляться как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако аутоокисление липидов в живом организме является медленным процессом. Но, если создаются условия, при которых липиды могут подвергнуться свободно-радикальной атаке, то они теряют атом водорода, переходят в свободно радикальную форму ($L\bullet$) и с легкостью взаимодействуют с молекулярным кислородом, то есть переокисляются ($LO\bullet$). Этот процесс и называется **перекисным окислением липидов (ПОЛ)**. Особенно чувствительны к перекисному окислению полиненасыщенные жирные кислоты – кислоты с большим числом ненасыщенных связей в их углеродной цепочке. Они служат наилучшим субстратом для перекисного окисления благодаря наличию в их структуре бис-аллильной метиленовой группы, CH_2 . Углерод-водородная связь в этой активированной α -метиленовой группе, которая находится в последующем положении за двойной связью ($CH=CH-CH_2$), имеет более низкую энергию диссоциации связи, чем в других группах, и является прекрасной мишенью для свободных кислородных радикалов. Поэтому, начальной стадией ПОЛ является удаление атома водорода от этого углеродного атома полиненасыщенной жирной кислоты при взаимодействии со свободным радикалом ($\bullet OH$) [13, 21].

Процессы ПОЛ в биологических системах. Окисление липидов в биологических системах протекает в виде цепной реакции, состоящей из трех фаз: инициации цепной реакции, продолжения цепной реакции и обрыва (или завершения) цепной реакции. Многие стадии этого процесса изучены недостаточно полно, но в целом процесс перекисного окисления липидов представляется в следующем.

1. Во время **фазы инициации** свободный кислородный радикал (инициатор), преимущественно $\bullet OH$, взаимодействует с **жирной кислотой (ЛН)**, имеющей ненасыщенные связи (т.е. с полиненасыщенными жирными кислотами, ПНЖК).

2. А). Свободный радикальный инициатор отделяет атом водорода от углеродного атома, соседнего с двойной связью



при этом углеродном атоме формируется радикальный центр. Таким образом, из жирной кислоты образуется **алкильный радикал ($L\bullet$)**. Инициатор, присоединяя атом водорода, перестает быть свободным радикалом.

Б). Фаза инициации сопровождается рядом немедленных конфигурационных изменений исходной молекулы жирной кислоты:

- перенос свободного электрона на другие углеродные атомы;

- это приводит к тому, что двойные связи располагаются ближе друг к другу, что ведет к образованию **конъюгированных двойных связей**; последнее является признаком ранней стадии свободно-радикального повреждения ПНЖК и может быть выявлено при помощи спектрофотометрических методов;

- некоторые двойные связи принимают *trans*-конфигурацию вместо *cis*-конфигурации, характерной для исходной, неповрежденной молекулы жирной кислоты.

Следующие реакции относятся к **фазе продолжения цепной реакции**.

3. К алкильному радикалу ($L\bullet$) присоединяется O_2 , в результате чего образуется **пероксильный радикал ($LOO\bullet$)**.

4. Пероксильные радикалы ($LOO\bullet$) отделяют водородный атом от близлежащих молекул, которые могут быть другими полиненасыщенными жирными кислотами, белками или нуклеиновыми кислотами, в результате чего образуются метастабильные (неустойчивые) **липидные гидропероксиды ($LOOH$)**.

Антиоксиданты, такие как α -токоферол (α -ТОФ, витамин Е), могут служить прекрасными донорами атомов водорода. Их взаимодействие с пероксильными радикалами ($LOO\bullet$) ведет к образованию липидных гидропероксидов ($LOOH$) и сравнительно

¹ Сообщение I см. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 4. С. 97–103

инертных α -токоферол-феноксильных радикалов (α -ТО \bullet). В отсутствие антиоксидантов или других ингибиторов ПОЛ пероксильные радикалы (LOO \bullet) могут отделять атом водорода от другой молекулы липида (LH), продуцируя другой высоко активный алкильный радикал (L \bullet), который затем продолжает другую цепную реакцию.

5. Липидный гидропероксид (LOOH) способен к спонтанной декомпозиции на **алкоксильный радикал (LO \bullet)** и гидроксильный радикал (\bullet OH)

Если перекисное окисление липидов катализируется металлами с переменной валентностью (железо или медь), то декомпозиция липидных гидропероксидов (LOOH) сопровождается продукцией алкоксильных (LO \bullet) и пероксильных (LOO \bullet) радикалов и гидроксильного и водородного ионов. Все эти радикалы при взаимодействии с другими жирными кислотами (LH) способны инициировать новые радикальные цепные реакции. (При этом вышперечисленные радикалы, присоединяя атомы водорода, восстанавливаются и, таким образом, прекращают свое свободно-радикальное существование). Такой процесс *in vivo* не может протекать неопределенно долго, однако, установлено, что при выраженном дефиците витамина Е цепные реакции ПОЛ в мембранах эритроцитов протекают патологически долго, как пишут авторы – «тревожаще долго» [17].

6. Алкоксильный радикал (LO \bullet) при продолжении свободно-радикальной атаки может распадаться с образованием **альдегидов** и алкильных радикальных фрагментов.

Фаза обрыва (или завершения) цепной реакции протекает следующим образом.

7. Алкильные радикалы (L \bullet) могут взаимодействовать с окружающими радикалами (например, с алкоксильными радикалами (LO \bullet), и на этом процесс перекисного окисления липидов завершается в результате образования кислородных мостиков между этими радикалами или алкильные радикалы образуют C-C связи с другими алкильными радикалами. Образовавшиеся соединения являются относительно инертными и не обладают свободно-радикальной активностью, но эти вещества являются высоко токсичными.

При физиологических условиях аутоокисление ПНЖК является очень медленным процессом. Однако при патологических условиях оно ускоряется, становится более интенсивным и может повреждать все основные макромолекулы. Соединения, образующиеся в процессе ПОЛ: липидные пероксиды, малоновый диальдегид, 2-алкены, 4-окси-2-алкены, главный побочный продукт перекисного окисления арахидоновой кислоты – 4-оксиненал, липидные эпоксиды, благодаря своей сравнительной стабильности, могут проникать в достаточно отдаленные части клетки или других клеток. Поэтому, процесс ПОЛ может вызывать повреждения клеток и тканей, которые не подвергались прямому воздействию окислительного процесса.

Чувствительность каждой в отдельности полиненасыщенной жирной кислоты к перекисному окислению повышается с увеличением числа ненасыщенных связей в углеродной цепочке липида. Главными жирными кислотами, которые подвергаются перекисному окислению в клеточных мембранах, являются линолевая (18:2), арахидоновая (20:4), докозагексаеновая (22:6) и ряд других кислот (в приведенных отношениях первая цифра означает число углеродных атомов в молекуле жирной кислоты, вторая цифра – число ненасыщенных связей). Если перекисному окислению подвергаются 18:2-, 20:4-, 22:6- жирные кислоты, то, соответственно, образуется 2, 6 или 10 различных гидропероксидов (LOOH) [40].

Процесс перекисного окисления липидов является главным источником различных цитотоксических продуктов, например, альдегидов. **Малоновый диальдегид (МДА)** образуется в результате перекисного окисления жирных кислот, содержащих три или более двойных связей (линоленовая и арахидоновая кислоты, соответственно). Реакция МДА с первичными аминами приводит к образованию **шиффовых оснований**. Имеются предположения, что пигменты, откладывающиеся при старении (липофусцин), являются результатом аккумуляции в лизосомах нерастворимых конъюгированных шиффовых оснований, образованных в реакции МДА с липидами и белками. МДА может способствовать перекрестному связыванию и полимеризации компонентов мембран, повреждая их важнейшие свойства и функций, такие как текучесть, ионный транспорт, ферментативная и рецепторная активности, агрегирующая способность детерминантов клеточной поверхности и другие. МДА может также связываться с азотистыми основаниями ДНК. Вышесказанное объясняет, почему малоновому диальдегиду приписывается роль мутагенного, генотоксического и канцерогенного соединения [14].

Процессы восстановления липидных компонентов мембран. Продукты ПОЛ модифицируют физико-химические характеристики биологических мембран. Например, включение LOOH изменяет физическую структуру мембран и повреждает их фундаментальные свойства – текучесть и проницаемость, что в конечном итоге ведет к нарушению их многочисленных функций. После прекращения свободно-радикальной атаки для восстановления поврежденной мембраны необходимо удалить из нее продукты ПОЛ. Процесс восстановления сопровождается действием двух отдельных ферментативных систем: 1) последовательным действием фосфолипазы A_2 и глутатион-пероксидазы и 2) фосфолипидгидропероксид-глутатион-пероксидазы [21].

Процесс перекисного окисления липидов активирует фосфолипазы. Фосфолипаза A_2 (PLA $_2$) проявляет субстратную специфичность в отношении

перекисленных фосфолипидов мембран и катализирует гидролиз фосфолипидных пероксидов в гидропероксиды жирных кислот. После высвобождения последние подвергаются действию глутатионпероксидазы и в результате образуются стабильные восстановленные гидрокси-соединения. Эти реакции способствуют обрыву процесса ПОЛ.

Вторая ферментативная система удаляет фосфолипидные гидропероксиды из липидов мембран путем прямой реакции между фосфолипидгидропероксид-глутатион-пероксидазой и эстерифицированными фосфолипидными гидропероксидами. Это восстановление *in situ* фосфолипидных гидропероксидов в фосфолипидные гидроксиды, все еще находящиеся в структуре мембраны, также способствует завершению процесса ПОЛ.

Затем благодаря работе двух антиоксидантных систем, включающих в себя α -токоферол и аскорбиновую кислоту (см. ниже), происходит удаление радикалов и их продуктов из липидной фазы в водную среду.

Роль ионов металлов с переменной валентностью в свободно-радикальных процессах

Среди металлов с переменной валентностью, которые могут участвовать в реакциях, связанных с метаболизмом кислорода, главными являются железо и медь.

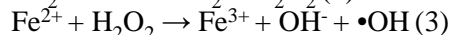
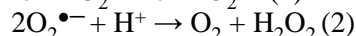
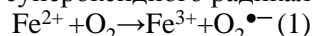
Железо играет очень важную роль в организме человека и животных; от него зависит транспорт (гемоглобин), хранение (миоглобин), и использование (цитохромы, цитохромоксидаза, негемовые железо-содержащие белки) кислорода для дыхания. Оно также является абсолютно необходимым компонентом активных центров многих ферментов (аконитаза, пролин-гидроксилаза), включая фермент антиоксидантной защиты – каталазу.

Железо способно с большой скоростью акцептировать и отдавать электроны, превращаясь, соответственно, в двухвалентную (Fe^{2+}) или трехвалентную (Fe^{3+}) формы. Именно эта способность железа делает его абсолютно необходимым компонентом указанных выше белков.

Железо (Fe) является важнейшим элементом практически для всех типов клеток, включая и нервные клетки. Единственным исключением являются представители семейства *Lactobacillus* и *Bacillus*, которые поддерживают жизнь без железа. Способность железа к окислительно-восстановительной реакции между $\text{Fe}(\text{II})$ и $\text{Fe}(\text{III})$ формами широко используется во многих биологических процессах. Как компонент гемма железо участвует в транспорте кислорода гемоглобином и детоксикации лекарственных препаратов при помощи цитохрома P450 в печени. Находясь в кластере белков в связанном с серой состоянии, железо способствует прохождению электронов в митохондриальной цепи терминального окисления

с образованием аденозинтрифосфата. Входя в состав рибонуклеотид-редуктазы, железо является важным фактором в синтезе ДНК. Кроме того железу приписывается важная роль в иммунном ответе [35].

К сожалению, окислительно-восстановительная способность железа способствует активации продукции свободных радикалов - гидроксильного и супероксидного радикалов:



При нейтральном значении pH и физиологических значениях напряжения кислорода Fe^{2+} очень быстро окисляется в Fe^{3+} с образованием супероксидного радикала ($\text{O}_2^{\bullet-}$) (реакция 1). Под действием супероксиддисмутазы две супероксидные молекулы превращаются в кислород и перекись водорода (H_2O_2) (реакция 2). Перекись водорода в реакции Фентона переводит Fe^{2+} в Fe^{3+} с образованием гидроксильного радикала ($\bullet\text{OH}$) (реакция 3). Образовавшиеся свободные радикалы – супероксидный и гидроксильный – могут атаковать липиды, белки и нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК).

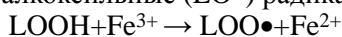
С одной стороны Fe^{2+} является высоко токсичным металлом, а с другой, низкая растворимость Fe^{3+} при физиологических значениях pH представляет собой ещё одно препятствие для включения железа в биологические системы. При нейтральных значениях pH и физиологических значениях напряжения кислорода Fe^{2+} очень быстро окисляется в Fe^{3+} . При этих условиях Fe^{3+} гидролизует и образует практически нерастворимый $\text{Fe}(\text{OH})_3$ комплекс. Всё это делает малодоступным для организма такой широко распространенный металл. С этим связана ситуация, что около 66-88 % населения земного шара испытывает дефицит железа [25].

При нормальных физиологических условиях, вопреки популярному мнению, супероксидный радикал, $\text{O}_2^{\bullet-}$, не способен окислять подавляющее большинство органических соединений. H_2O_2 , являясь очень сильным окисляющим агентом, очень медленно взаимодействует с органическими веществами. Каким же образом при свободно-радикальной атаке повреждаются различные биохимические механизмы и клеточные структуры? В значительной степени ответ заключается в том, что ионы железа, катализируя реакции, в которых участвуют $\text{O}_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 , способствуют превращению их в более агрессивные свободные радикалы, например, в гидроксильный радикал. Это было установлено с использованием самого чувствительного на железо блеомицинового метода [15].

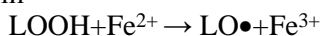
В биологических системах ионы железа никогда не находятся в абсолютно свободной форме. Любое количество высвободившегося Fe^{2+} немедленно образует в клетке хелаты с молекулами ряда органических соединений, например, с цитратом или аденозиндифосфатом. Такие хелаты и представ-

ляют собой так называемое «свободное железо» или «лабильное железо», которое, участвуя в реакциях Хабер-Вейсса и Фентона, способствует генерации $\bullet\text{OH}$ (см. уравнения 2 и 3, соответственно, Сообщение I), [5]. Гидроксильный радикал способен отделить атом водорода из полиненасыщенных жирных кислот и начинать перекисное окисление липидов. Однако, для этого процесса абсолютно необходимы металлы с переменной валентностью, даже если он инициируется таким мощным и агрессивным свободным радикалом, как $\bullet\text{OH}$. Так, Minotti G. и Aust S. [26], используя H_2O_2 и препараты липосом, установили, что в отсутствие ионов металлов с переменной валентностью невозможно инициировать $\bullet\text{OH}$ -активированное перекисное окисление липидов и что для ПОЛ необходимо оптимальное соотношение Fe^{3+} к Fe^{2+} , равное 1:1.

Вовлечение железа в процесс ПОЛ не ограничивается только инициацией процесса. Последующее распространение процесса ПОЛ также требует участия железа. Ионы железа активируют расщепление образующихся липидных гидропероксидов (LOOH), которые превращаются в другие свободные липидные радикалы, такие как пероксильные (LOO \bullet) и алкоксильные (LO \bullet) радикалы:



или



В результате накапливающиеся свободные низкомолекулярные и липидные радикалы могут повреждать практически все органические молекулы (белки, липиды, нуклеиновые кислоты и т.д.) и все биологические структуры.

Этим объясняется та угроза, которую несет «свободное железо» или «лабильное железо» в процессе жизнедеятельности. Избыточная продукция $\text{O}_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 , то есть оксидативный стресс, который имеет место при многих патологических ситуациях, включая все инфекционные заболевания и воспалительные процессы и все болезни, сопровождающиеся ишемией и реперфузией, повышает высвобождение «свободного железа» из мест хранения, например, ферритина [20].

Живые организмы защищены от оксидативного стресса и повреждений, катализируемых железом, при помощи двух механизмов. Во-первых, чтобы предотвратить свободно-радикальную атаку, железо связывается белками. Во-вторых, для предотвращения избыточного захвата железа в местах хранения, в организме существуют тонкие механизмы его регуляции, накопления и хранения.

У взрослого мужчины в норме содержится от 35 до 45 мг железа на кг веса тела. У женщин до менопаузы содержание железа ниже вследствие повторяющихся потерь крови при менструациях. 80% от общего количества железа в организме сосредоточено в гемоглобине развивающихся предшественников эритроцитов и в зрелых эритроцитах. От 10

до 15% железа находится в миоглобине мышц, а остальное его количество – в различных ферментах и других белках.

Железо транспортируется в плазме в комплексе с трансферрином – белком с молекулярной массой 80 кДальтон, который имеет два центра связывания железа. Взрослый человек весом 75 кг имеет в плазме около 3 мг железа, практически всего связанного с трансферрином. Плазма крови поставляет клеткам около 30 мг железа в день.

Регуляция абсорбции железа в кишечнике имеет чрезвычайно важное значение как для оптимального процесса эритропоэза, так и для функционирования организма в целом. Эта регуляция является критическим моментом потому, что у человека нет физиологических путей экскреции железа, за исключением повторяющихся потерь крови при менструациях у женщин и десквамации клеток эпителия двенадцатиперстной кишки (жизненный цикл клеток эпителия составляет приблизительно 35 час.).

Все железо, поступающее в организм, абсорбируется только клетками эпителия ворсинок двенадцатиперстной кишки на небольшом участке, прилегающем к желудку. Внутри эпителия судьба железа может быть двойной: оно может храниться в связанном с ферритином состоянии или может транспортироваться через базальную мембрану в плазму. Детерминирующим судьбу железа фактором является программа, которая была заложена в клетку, когда она проходила цикл развития в виде клеток крипт. Железо, которое остается в форме ферритина, задерживается в эпителии, который по завершению своего жизненного цикла слущивается и выводится из организма.

Другая часть железа транспортером двухвалентных металлов переносится через эпителиальную клетку на базальную мембрану. На базальной мембране железо передается другому специальному белку – транспортеру, который был недавно охарактеризован и назван ферропортином. Процесс переноса железа через базальную мембрану является очень сложным и, кроме вышеуказанного, требует еще одного дополнительного медь-содержащего белка – хепэстина, обладающего феррооксидазной активностью. Следует отметить, что железо, идущее на синтез гемоглобина, захватывается в клетках эпителия при помощи какого-то иного, еще слабо охарактеризованного механизма.

Железо, попадая в плазму, сразу же связывается с трансферрином и переносится в места хранения, которыми служат гепатоциты печени и макрофаги. Макрофаги переваривают состарившиеся эритроциты, расщепляют гемоглобин, захватывают железо и перегружают его на трансферрин для повторного использования.

Железо, как уже отмечалось, хранится в клетке в форме ферритина [6]. Молекула ферритина обладает значительной мощностью для связывания больших

количеством железа и способностью хранить его в нетоксичной, растворимой трехвалентной форме. Ферритин состоит из ядра, в котором может находиться до 4500 атомов железа, и апопротеиновой оболочки или апоферритина, массой в 445 кДальтон, которая окружает ядро. Обычно в ферритине содержится около 2500 ионов железа, находящихся в сложном комплексе – $[\text{FeO}(\text{OH})_8, \text{FePO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, основную часть которого составляют изополиоснования – $[\text{FeO}(\text{OH})_x]$. Ферритин синтезируется во всех без исключения клетках организма, но, прежде всего в гепатоцитах и макрофагах. Молекула апоферритина состоит из 24 субъединиц в виде двух структурно различных типов: тяжелого (H) типа массой в 21 кДальтон и легкого (L) типа массой в 19 кДальтон. Различное процентное соотношение каждого типа субъединиц в молекуле ферритина способствует возникновению изоферритинов, которые имеют специфическое распределение по тканям. Соотношение между L- и H-субъединицами может регулировать высвобождение «свободного железа».

Мы не будем более подробно останавливаться на вопросах хранения железа и регуляции клеточного гомеостаза железа; по этим вопросам имеется обширная литература [15, 16, 30, 40]. Хотелось бы только отметить, что у мужчин на протяжении всей жизни, а у женщин в период постменопаузы содержание железа в местах хранения увеличивается почти линейно в соответствии с возрастом. Это дает дополнительный вклад в риск возникновения заболеваний, таких как атеросклероз, хронические воспалительные заболевания или злокачественные новообразования, в патогенезе которых оксидативный стресс играет важную роль [27].

Медь, благодаря своим физико-химическим свойствам, занимает одно из ведущих мест в обмене веществ. Захватывая или теряя электрон (при изменении валентности), ион меди может служить как донором, так и акцептором электронов в окислительно-восстановительных реакциях; например, в реакциях, катализируемых цитохромоксидазой. Медь нужна для синтеза медь-содержащих белков и ферментов. Она входит в состав активных центров множества ферментов – цитохромоксидазы, галактозидазы, дофамин- β -гидроксилазы, супероксиддисмутазы, ксантинооксидазы и других. Медь участвует в обмене железа [18, 37].

В организме взрослого человека содержится 100–150 мг меди, ее находят практически во всех органах и тканях. В крови содержится около 100 мкг% меди. В эритроцитах и лейкоцитах в составе находящейся там супероксиддисмутазы находится около 60 мкг% меди. С пищей человек получает 2–5 мг меди, из которых усваивается не более 30%. Всасывается медь в основном в тонком кишечнике. В эпителии слизистой оболочки имеется белок – металлотioneин, который образует с медью комплекс, который переносит ее в плазму.

В отличие от железа у меди имеются физиологические пути ее выведения из организма. Основная часть меди (до 80%) выводится желчью через кишечник и с мочой, соответственно, около 16 и 4% меди. Незначительное количество меди может также выводиться с потом.

Практически вся всосавшаяся в плазму крови медь (более 98%) находится в связанной с церулоплазмином форме.

Другим важным белком плазмы крови, наряду с трансферрином, который принимает участие в обмене металлов с переменной валентностью и, таким образом, вовлекается в свободно-радикальные процессы, является церулоплазмин. Он является медь-связывающим гликопротеином с молекулярной массой в 130 кДальтон. При физиологических условиях церулоплазмин связывает 6–7 ионов меди на молекулу. Медь является прооксидантным катализатором, который активирует реакции образования гидроксильных радикалов из перекиси водорода или супероксидного радикала. Однако тонкие молекулярные механизмы его обмена и формы участия в процессах ПОЛ изучены очень слабо. Так, например, В.Н. Halliwell [15] указывает, что мозг содержит медь, но отсутствует какая-либо информация о ее молекулярной природе и о том, где находятся места ее хранения и как происходит ее мобилизация для активации свободно-радикальных реакций.

Считается, что функционально церулоплазмин проявляет антиоксидантные свойства. Во-первых, связывание меди церулоплазмином снижает ее прооксидантные свойства. Во-вторых, роль церулоплазмينا как антиоксиданта объясняется его свойствами как нейтрализатора свободных радикалов, например, супероксидного радикала. Хотя эта нейтрализующая активность выражена слабее, чем у супероксиддисмутазы, она может, как считают, играть значительную роль в антиоксидантной защите во внеклеточных компартментах [40]. В-третьих, имеется ряд данных, что церулоплазмин обладает ферроксидазной активностью, катализирующей окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} и что, благодаря этой активности, происходит загрузка Fe^{3+} в ферритин и на трансферрин [9].

Методы выявления свободно-радикальной активности в организме

Приведем краткий обзор ряда методов (естественно не всех), применяемых для детекции свободных кислородных радикалов, веществ, отражающих выраженность перекисного окисления липидов, а также компонентов антиоксидантной защиты. Более подробную информацию по этому вопросу можно почерпнуть в специальной литературе [1–3, 13, 14, 21, 22, 28, 31, 32, 34, 36, 38, 39].

Изучение свободных радикалов представляет значительную трудность, связанную с их низкой стационарной концентрацией *in vivo*, являющейся следствием их высокой химической активности.

Однако к настоящему времени разработаны методы, позволяющие дать прямую характеристику кислородных радикалов; к ним относятся следующие:

1) метод электронно-парамагнитной резонансной (ЭПР) спектроскопии;

2) метод спиновых ловушек с дальнейшим использованием ЭПР-спектроскопии;

3) метод темновой хемилюминисценции (для выявления синглетного кислорода);

4) спектрофотометрический метод, основанный на реакции восстановления супероксидным радикалом цитохрома до ферроцитохрома ($O_2^{\bullet-}$ выступает в качестве восстановителя);

5) спектрофотометрический метод, основанный на восстановлении супероксидным радикалом нитросинего тетразолия до формазана ($O_2^{\bullet-}$ выступает в качестве восстановителя);

6) спектрофотометрический метод окисления супероксидным радикалом адреналина ($O_2^{\bullet-}$ выступает в качестве окислителя);

7) спектрофотометрический метод, основанный на определении скорости окисления НАДФН (для выявления H_2O_2);

8) метод выявления $\bullet OH$ при помощи салицилата, который является их высокоэффективной и селективной ловушкой. При их взаимодействии образуются аддукты бензойной кислоты, которые определяются методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Так как прямой анализ эндогенных первичных продуктов перекисного окисления липидов представляет большие трудности, то обычно выраженность ПОЛ оценивают путем определения вторичных продуктов процессов окисления. Для оценки состояния процесса ПОЛ используют различные методы; укажем на ряд из них:

1) метод определения антиокислительной активности (АОА) с использованием метилолеатной модели по торможению реакции термического окисления метилового эфира олеиновой кислоты;

2) метод определения уровня малонового диальдегида при помощи тиобарбитуровой кислоты. Перекисное окисление жирных кислот, содержащих три или более двойных связей, ведет к образованию гидроперекисей. Последние подвергаются декомпозиции с образованием вторичных продуктов, и в частности, малонового диальдегида. Хотя это соединение не является специфическим продуктом перекисного окисления жирных кислот, тем не менее, его содержание коррелирует со степенью выраженности ПОЛ;

3) реакция малонового диальдегида с первичными аминами дает флуоресцирующие конъюгированные Шиффовы основания, которые определяются спектрофлуориметрически при 470 нм после возбуждения при 365 нм. Продукт вышеуказанной реакции является хорошим коррелятом ПОЛ;

4) спектрофотометрическим методом оценки выраженности ПОЛ является определение при 230–235 нм

уровня конъюгированных диенов, которые образуются из полиненасыщенных жирных кислот;

5) определение уровня полиненасыщенных жирных кислот методом газо-жидкостной хроматографии, а также содержания витамина Е и восстановленного глутатиона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии служит косвенным показателем выраженности процессов ПОЛ;

6) для определения липидных гидропероксидов в крови используются иодометрический метод, ксиленол-оранжевый метод или ультрафиолетовая спектрофотометрия;

7) Выраженность перекисного окисления липидов может быть охарактеризована при количественном определении этана и пентана в выдыхаемом воздухе. Эти летучие углеводороды являются побочными продуктами обмена гидропероксидов в клетке и могут быть определены при помощи чувствительного (и неинвазивного) метода газожидкостной хроматографии. При этом предпочтительнее определение этана, т.к. он, в отличие от пентана, не метаболизируется в печени;

8) Определение активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы – в форменных элементах крови и жидкостях организма является косвенным показателем интенсивности и тяжести свободно-радикальных реакций и процессов ПОЛ или состояния антиоксидантной защиты;

9) Микроэлементы – селен, цинк, медь, марганец – являются абсолютно необходимыми кофакторами антиоксидантных ферментов. Их определение методами атомно-абсорбционной спектрометрии дает информацию об антиоксидантном статусе организма.

Малоновый диальдегид (МДА) составляет приблизительно 70% от общего количества альдегидов, образующихся при перекисном окислении липидов мембран [12]. Одним из самых давно употребляемых, простых и широко распространенных методов определения МДА является тиобарбитуровый метод [4, 12]. Однако тиобарбитуровая кислота вступает в реакцию и с другими соединениями, не связанными с процессами ПОЛ. Они могут давать вклад в общую величину абсорбции, что не соответствует реальной концентрации МДА *in vivo*, а более относится к сумме так называемых TBARS соединений (TBARS – substances reacting with thiobarbituric acid, вещества, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой). Тиобарбитуровый метод часто критикуют за недостаточную специфичность по отношению к МДА. Однако, несмотря на критику, этот метод до настоящего времени остается одним из самых востребованных и часто применяемых методов [29].

Молекулярные мишени свободных радикалов

Белки и свободные радикалы. В литературе накапливается все большее количество данных, что белковые молекулы подвергаются значительной

модификации под действием свободных радикалов. Чувствительность белков к повреждающему действию зависит от их аминокислотного состава, от локализации и функциональной важности аминокислот, определяющих конформацию белковой молекулы и ее активность, а также подверженность к окисляющему действию оксидантов. В этой ситуации важную роль играет способность поврежденного белка самостоятельно ликвидировать нарушения (например, восстановить образовавшиеся дисульфидные связи). Клеточная локализация белков и природа воздействующего свободного радикала также влияют на выраженность повреждения этих макромолекул [19, 23, 33].

Известно, что молекулы, содержащие ненасыщенные связи, а также серу-содержащие соединения с готовностью реагируют со свободными радикалами. Поэтому аминокислотные остатки триптофана, тирозина, фенилаланина, гистидина, метионина и цистеина, относящиеся к вышеуказанным типам молекул и входящие в состав белков, могут подвергаться модификации под действием оксидантов. Например, такие ферменты, как папаин и глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа, чья активность зависит от этих аминокислотных остатков, ингибируются при действии свободных радикалов [14].

В последние годы было выявлено, что ряд ферментов, у которых в активном центре имеются кластеры железо-сера, очень чувствителен к инактивирующему действию $O_2^{\bullet-}$. Так, аконитаза митохондрий человека инактивируется под действием свободных радикалов как *in vitro*, так и *in vivo*, что усиливает генерацию $O_2^{\bullet-}$ в митохондриях. Так как аконитаза участвует в цикле трикарбоновых кислот (цитратном цикле), то ее ингибирование может иметь полидирекционные (плейотропные) эффекты. Более того, торможение активности аконитазы под действием $O_2^{\bullet-}$ инициирует механизмы, способствующие высвобождению свободного железа из состава фермента. Это наблюдение явилось основанием для выдвижения гипотезы о токсическом действии супероксидного радикала на генетический аппарат [7].

В отличие от липидов и нуклеиновых кислот белки представляют собой очень разнообразную группу высокомолекулярных соединений – мишеней для свободно-радикальной атаки. Наверное, этим обусловлено то, что в настоящее время различия между белками по их чувствительности к действию оксидантов изучены очень слабо. Имеющиеся результаты в основном связаны с исследованием чувствительности белковых пептидных цепей и отдельных аминокислот к свободным радикалам. Так, детальное сравнительное количественное исследование бычьего сывороточного альбумина и глутаминсинтетазы показало, что в молекуле альбумина остатки метионина и ароматических аминокислот, наиболее чувствительных к действию оксидантов, окисляются приблизительно в 2 раза

быстрее, чем те же остатки аминокислот в молекуле глутаминсинтетазы. Эти факты свидетельствуют о том, что все четыре уровня организации белковой структуры чувствительны к окисляющему действию свободных радикалов [8].

Нельзя исключить такую возможность, что избирательная чувствительность белков к окисляющему действию свободных радикалов может явиться тем краеугольным камнем, который обуславливает нарушение гомеостаза и определенную биохимическую специфичность различных патологических процессов.

В результате взаимодействия свободных радикалов с белками могут генерироваться побочные продукты, которые утяжеляют повреждение, вызываемое начальной реакцией. Например, окисление остатка триптофана ведет к образованию H_2O_2 и N-формилкинуренина. Последний, взаимодействуя с соединениями, содержащими амино-группы, образует шиффовы основания. Тем самым под его воздействием могут формироваться перекрестные связи между липидами и/или белками. В то же время перекись водорода может реагировать непосредственно с клеточными компонентами или инициировать новые реакции, в которых генерируются дополнительные свободные радикалы [14].

В своей работе В.Р.Ю [40] попытался сгруппировать физико-химические изменения, происходящие в белковых молекулах под действием оксидантов, на три категории: 1) фрагментация, 2) агрегация и 3) изменение чувствительности к действию протеолитических ферментов.

1). **Фрагментация** различных белков, в частности альбумина, коллагена и γ -глобулинов, происходящая под действием свободных радикалов, подтверждается значительным числом работ [40]. Повреждение молекул коллагена и альбумина при свободно-радикальной атаке происходит избирательно на уровне остатков пролина, так как пролин обладает повышенной чувствительностью к действию гидроксильного радикала. Отмечается также избирательная атака $\bullet OH$ радикалов на остатки гистидина и аргинина. Это обусловлено тем, что указанные аминокислоты бывают часто связаны с металлами с переменной валентностью (железо и медь), которые служат в этом случае катализаторами дальнейшей генерации $\bullet OH$.

2). Окислительное повреждение ведет к **агрегации** белков путем денатурации, что, например, показано для белков хрусталика и церулоплазмينا. Агрегация белков может быть вызвана действием $\bullet OH$, который инициирует образование перекрестных связей между макромолекулами. Электрофорез в полиакриламидном геле, предназначенном для исследования белков с различной молекулярной массой, показал, что эти агрегаты состоят из нативных перекрестно сшитых белков, а не из фрагментированных частей белков, образующих неспецифические агрегаты [40].

Цитоплазматические и мембранные белки после воздействия окисляющих агентов, например, озона или протопорфирина IX, образуют димеры или агрегаты еще больших размеров. Перекрестная сшивка таких белков происходит за счет или образования межбелковых дисульфидных мостиков (связей) или необратимого взаимодействия между аминокислотными остатками, модифицированными после свободно-радикальной атаки [14].

3). Так как окисление вызывает большие конформационные нарушения в белковых молекулах, то такие измененные белки становятся более чувствительны к *действию протеолитических ферментов*. Такая денатурация белков повышает их перевариваемость различными протеолитическими ферментами.

Углеводы и свободные радикалы. Успехи в химии свободных радикалов указывают, что нет ни одного органического соединения, которое бы не было подвержено свободно-радикальной атаке. В этом отношении глюкоза и другие родственные ей соединения не являются исключением. При изучении окисления глюкозы, было установлено [13], что углеводные соединения с α -оксиальдегидной структурой в присутствии ионов металлов с переменной валентностью подвергаются процессу енолизации и превращаются в кетоальдегиды. Эти авторы показали, что *in vivo* при физиологических условиях под действием свободных радикалов простые моносахариды могут с достаточной легкостью аутоокисляться с образованием дикарбонильных соединений и H_2O_2 . Это явление заслуживает особого внимания, потому что такие активированные молекулы могут взаимодействовать с другими молекулами, образуя новые соединения. В этом аспекте интересен факт неферментативного гликирования белков.

Этот процесс является важным и широко распространенным процессом в организме. Однако, при ряде заболеваний, особенно при диабете, этот процесс приобретает патологические черты и особенно активно протекает в почках и печени. В этом случае процесс гликирования представляет собой реакцию взаимодействия между ϵ -аминогруппой лизина, входящего в состав белка, и окисленными сахарами, оксиальдегидами или кетоальдегидами. Образующиеся при этом шиффовы основания, модифицируют белки и формируют более стабильные, функционально не активные, гликированные соединения, называемые «Amadori products». В литературе накапливается все большее количество данных, что патологический процесс гликирования белков опосредуется свободно-радикальными процессами [40].

Нуклеиновые кислоты и свободные радикалы. Дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) являются одним из ключевых компонентов клетки, который особенно чувствителен к окислительному повреждению. Основным оксидантом, который ответственен за повреждение ДНК, является гидроксильный радикал, так как ни H_2O_2 , ни пероксильные ради-

калы не могут напрямую взаимодействовать с этими макромолекулами. Гетерогенность структуры ДНК создает такие условия, что $\bullet OH$ может атаковать как азотистые основания, так и углеводно-фосфатные боковые цепи. Скорость взаимодействия гидроксильного радикала с основаниями приблизительно в 5 раз выше, чем с боковыми цепями [10,11].

Свободно-радикальная атака азотистых оснований ДНК ведет к трем типам повреждений: гидроксильрованию, раскрытию кольцевидной структуры основания и фрагментации. В конечном итоге образуются соединения, которые являются продуктами вторичных реакций, протекающих после начальной атаки радикалами. Атака гидроксильного радикала может вызвать более 100 повреждений в молекуле ДНК, в результате чего образуется около 20 типов поврежденных молекул ДНК. Однако основными продуктами этого повреждающего действия являются два соединения: 8-окси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) и 2,6-диамино-4-окси-5-формапидопиримидин (FapyGua) [24]. (Мы приводим сокращения, принятые в международной литературе, чтобы при изучении этой проблемы не произошло разночтения). Оба эти соединения являются результатом воздействия $\bullet OH$ на дезоксигуанозин, а дифференциация между ними происходит вследствие вторичных реакций. Эти соединения могут быть обнаружены непосредственно в препаратах ДНК или в моче, и они являются маркерами свободно-радикального повреждения нуклеиновых кислот [24]. Было проведено количественное определение 8-OHdG в цельных экстрактах ДНК из печени, почек, мозга, тонкого кишечника и яичек нормальных крыс различного возраста. Уровень поврежденной ДНК колебался от 8 до 83 азотистых остатков/ 10^6 остатков дезоксигуанозина. Этот уровень повышался с возрастом в печени, почках и тонком кишечнике, но не изменялся в мозге и яичках [40].

Кроме прямого повреждающего действия ДНК, $\bullet OH$ инициирует образование из азотистых оснований транзиторных свободно-радикальных соединений, которые могут ковалентно связываться с другими макромолекулами, образуя межмолекулярные комплексы, например, перекрестно сшитые ДНК-белковые агрегаты. Несмотря на то, что такие комплексы были обнаружены в клетке, их значение (функциональное и патологическое) пока не выяснено.

Гидроксильные радикалы могут также атаковать углеводно-фосфатные боковые цепи ДНК, вызывая различные повреждения, включая образование участков без пуриновых оснований, которые элиминируются в процессе реакций, инициированных $\bullet OH$. Индикатором такого патологического процесса является появление в моче свободных азотистых оснований.

Другим индикатором свободно-радикальной атаки боковой цепи ДНК является фрагментация дезоксирибозы. $\bullet OH$ отделяет атом водорода в положении

С-4 дезоксирибозы, что ведет к окислению сахара и, в конечном итоге, к разрыву углеводной цепи. Этот процесс может сочетаться с процессом окисления второй молекулы сахара на комплементарной углеводной цепи, вследствие чего происходит разрыв обеих цепей. Разрыв цепей в молекуле ДНК является мутагенным феноменом для клетки и даже может привести к ее гибели.

Значительный объем знаний о механизмах повреждения ДНК в результате свободно-радикальной атаки было получено из радиационной химии. Было установлено, что после радиоактивного облучения клеток млекопитающих образуется значительное количество тимин-гликоля. Из пяти главных компонентов ДНК тимин и цитозин наиболее чувствительны к повреждающему действию •ОН; чувствительность других компонентов (в порядке снижения) располагается следующим образом: аденин, гуанин и дезоксирибоза.

Повреждение ДНК может быть индуцировано различными факторами – как внешними (радиация, ксенобиотики), так и внутренними (кислородные

свободные радикалы). Однако в настоящее время отсутствуют методы, которые бы могли помочь количественно оценить вклад каждого из этих факторов в процесс повреждения. Кроме того, надо иметь в виду, что чувствительность ДНК к окислительному повреждению зависит от того, находятся ли молекулы ДНК в комплексе или в виде индивидуальных молекул. Например, ДНК, закрученная в спираль, менее чувствительна к действию оксидантов, чем изолированная молекула. Все эти факторы создают значительные сложности в изучении механизмов повреждения ДНК *in vivo*.

Особый интерес представляет собой процесс повреждения ДНК митохондрий. Во-первых, так как митохондрии являются главным источником свободных кислородных радикалов, то ДНК открыта к действию высоких концентраций свободных радикалов. Во-вторых, в митохондриях очень слабо представлены механизмы репарации ДНК. В-третьих, митохондриальные ДНК являются основными мишенями действия многих химических канцерогенов [40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б. Изменения антиокислительной активности липидов при старении // *Вопр. мед. химии*. 1976. Т. 22, № 4. С. 541–546.
2. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рошупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах // *Итоги науки и техники, серия Биофизика*. 1991. Т. 29. 250 с.
3. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.: Издательство Института биомедицинской химии РАН, 1995. 271 с.
4. Коробейникова Е.Н. Модификация метода определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // *Лаб. Дело*. 1989. № 7. С. 8–10.
5. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014. Т. 24, № 4. С. 97–103.
6. Arosio P., Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage // *Biochem. Biophys. Acta*. 2010. Vol. 180. P. 783–792.
7. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of ageing matures // *Physiol. Rev.* 1998. Vol. 78. P. 547–581.
8. Berlett B.S., Levine R.L., Stadtman E.R. Comparison of the effects of ozone on the modification of amino acid residues in glutamine synthetase and bovine serum albumin // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 4177–4182.
9. Boyer R.F., Schori B.E. The incorporation of iron into apoferrin as mediated by ceruloplasmin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983. Vol. 116. P. 244–250.
10. Dizdaroglu M., Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA // *Free Radic Res.* 2012. Vol. 46. P. 382–419.
11. Dizdaroglu M., Coskun E., Jaruga P. Measurement of oxidatively induced DNA damage and its repair, by mass spectrometric techniques // *Free Radic Res.* 2015. Vol. 49. P. 525–548.
12. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radic Biol. Med.* 1991. Vol. 11. P. 81–128.
13. Feher J., Csomos G., Vereckei A. *Free Radical Reactions in Medicine*. Berlin: Springer, 1987. 199 p.
14. Freeman B.A., Crapo J.D. Free radical and tissue injury // *Adv. Biol. Disease*. 1984. Vol. 1. P. 26–40.
15. Halliwell B.H. Reactive Oxygen species and the central nervous system // *J. Neurochem.* 1992. Vol. 59. P. 1609–1623.
16. Halliwell B.H., Gutteridge J.M. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth Edition. Oxford: Oxford Univ. Press, 2007. 888 p.
17. Hebbel R.P. Erythrocyte antioxidants and membrane vulnerability // *J. Lab. Clin. Med.* 1986. Vol. 107. P. 401–404.
18. Gambling L., Andersen H.S., McArdle H.J. Iron and copper and their interactions during development // *Biochem. Soc. Trans.* 2008. Vol. 36. P. 1258–1261.
19. Jacobs A.T., Marnett L.J. System analysis of protein modification and cellular responses induced by electrophile stress // *Acc. Chem. Res.* 2010. Vol. 43. P. 673–683.
20. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human diseases // *Toxicology*. 2011. Vol. 283. P. 65–87.
21. 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.
22. Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification // *Toxicol. Pathol.* 2002. Vol. 30. P. 620–650.
23. Medina M.E., Galano A., Alvarez-Idaboy J.R. Site reactivity in the free radicals induced damage to leucine residues: a theoretical study // *Phys. Chem. Phys.* 2015. Vol. 17. P. 4970–4976.
24. Mehrdad R., Aghdai S., Pouryaghou G. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in employees of subway system // *Acta Med. Iran.* 2015. Vol. 53. P. 287–292.
25. Micronutrient Deficiencies. Available online: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>.
26. Minotti G., Aust S.D. The requirement for iron (III) in the initiation of lipid peroxidation by iron (II) and hydrogen peroxide // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262. P. 1098–1104.
27. Nelson S.K., McCord J.M. Iron, oxygen radicals and disease // *Adv. Mol. Cell. Biol.* 1998. Vol. 25. P. 157–183.
28. Nergri M., Bellavite P., Lauciello C., Guzzo P., Zatti M. A photometric assay for hydrogen peroxide production by polymorphonuclear leucocytes // *Clin. Chim. Acta.* 1991. Vol. 199. P. 305–310.
29. Rauchova H., Vokurkova M., Koudelova J. Hypoxia-induced lipid peroxidation in the brain during postnatal ontogenesis // *Physiol. Rev.* 2012. Vol. 61, Suppl. 1. S. 89–101.
30. Salvador G.A. Iron in neuronal function and dysfunction // *Biofactors*. 2010. Vol. 36. P. 103–110.
31. Soh N. Recent advances in fluorescent probes for the detection of reactive oxygen species // *Anal. Bioanal. Chem.* 2006. Vol. 386. P. 532–543.
32. Spickett C.M., Wiswedel I., Siems W., Zarkovic K., Zarkovic N. Advances in methods for the determination of biologically relevant lipid peroxidation products // *Free Radic Res.* 2010. Vol. 44. P. 1172–1202.
33. Squier T.C. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 1539–1550.
34. Tarpey M.M., Fridovich I. Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide and peroxynitrite // *Circ. Res.* 2001. Vol. 89. P. 224–236.
35. Vashchenko G., MacGillivray T.A. Multi-copper oxidases and human iron metabolism // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. P. 2289–2313.
36. Vladimirov Y.A., Proskurina E.V. Free radicals and cell chemiluminescence // *Biochemistry (Mosc)*. 2009. Vol. 74. P. 1545–1566.

37. Wang Y., Hodgkinson V., Zhu S., Weisman G.A., Petris M.J. Advances in the understanding of mammalian copper transporters // *Adv. Nutr.* 2011. Vol. 2. P. 129–137.
38. Wardman P. Fluorescent and luminescent probes for measurement of oxidative and nitrosative species in cells and tissues: progress, pitfalls, and prospects // *Free Radic Biol. Med.* 2007. Vol. 43. P. 995–1022.
39. Yin H. New techniques to detect oxidative stress markers: mass spectrometry-based methods to detect isoprostanes as the gold standard for oxidative stress in vivo // *Biofactors.* 2008. Vol. 34. P. 109–124.
40. 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 II

М.Г. Узбекиков

В статье (сообщение II) описан механизм перекисного окисления липидов, эти процессы в биологических системах, а также процессы восстановления липидных компонентов мембран. Рассматривается роль металлов с переменной валентностью – железо и медь – в свободно-радикальных процессах. Дан краткий обзор методов выявления свободно-радикальной

активности. В статье рассматривается влияние свободных радикалов на их молекулярные мишени – белки, углеводы и нуклеиновые кислоты.

Ключевые слова: свободные радикалы, механизм перекисного окисления липидов, железо, медь, методы, белки, углеводы, нуклеиновые кислоты.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN MENTAL DISORDERS. Part II

M.G. Uzbekov

Mechanism of lipid peroxidation, these processes in biological systems and processes of re-establishment of membrane lipid components are described. The role of transient metals – iron and copper – in free radical processes is considered. A short review of methods of estimation of free

radical activity is presented. Influence of free radicals on their molecular targets – proteins, carbohydrates, nucleic acids – is considered.

Key words: free radicals, lipid peroxidation mechanisms, iron, copper, methods, proteins, carbohydrates, nucleic acids.

Узбекиков Марат Галиевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru