

## ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. СООБЩЕНИЕ III.

М.Г. Узбекиев

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

### Механизмы антиоксидантной защиты

Значительное повышение концентрации кислорода в атмосфере, которое произошло 2–3 миллиона лет тому назад параллельно с эволюцией фотосинтезирующих организмов, способствовало одновременной эволюции организмов с аэробным типом метаболизма [4]. С этого времени выживаемость эукариотов в атмосфере, содержащей кислород, зависела от развития систем биохимической защиты, которая предохраняла бы организм от повреждения свободными кислородными радикалами.

Вещества, которые нейтрализуют потенциально вредные эффекты свободных радикалов, обычно группируют в так называемую антиоксидантную систему. Эти защитные биохимические механизмы включают в себя как низкомолекулярные нейтрализаторы (скэвенджеры, см. ниже) свободных радикалов, так и сложные ферментные системы. Эти защитные системы служат для поддержания концентрации свободных радикалов на постоянном уровне, так как избыточное их накопление может вызвать повреждение клеточных компонентов, а зачастую и гибель самой клетки.

В клетке различные компоненты антиоксидантной системы компартментализованы таким образом, чтобы создать максимальную защиту. Например, супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза находятся не только в цитозоле, но локализованы также и в митохондриях, которые, как мы указывали ранее, являются основным генератором свободных радикалов. Несмотря на то, что в понимании механизма действия отдельных антиоксидантных ферментов и соединений имеется определенный прогресс, комплексность и сложность работы внутриклеточной сети различных компонентов антиоксидантной системы затрудняет понимание взаимоотношений между компонентами и создание целостной картины работы этой защитной системы [32].

Кооперативное взаимодействие между различными антиоксидантами в плазме является решающим

фактором для подавления свободно-радикальных реакций во внеклеточных компартментах.

Часто компоненты антиоксидантной системы подразделяют на компоненты «первичной» и «вторичной» линии защиты. Некоторые исследователи считают, что первичные защитники взаимодействуют со свободными радикалами, генерируемыми непосредственно из  $O_2$  (в частности с  $O_2^{\bullet-}$ ), тогда как вторичные защитники нейтрализуют оксиданты, возникающие после дисмутации  $O_2^{\bullet-}$ . Другие исследователи к компонентам первичной защиты относят различные низкомолекулярные соединения, а к компонентам вторичной защиты – антиоксидантные ферменты.

По нашему мнению, наиболее удачную классификацию антиоксидантных систем предложил Davies K [9], согласно которому, *первичная защитная система* включает: 1) низкомолекулярные антиоксиданты – витамины E, A и C, глутатион, мочевую кислоту и 2) высокомолекулярные антиоксидантные системы – антиоксидантные ферменты и белки.

*Вторичная защитная система* включает липолитические ферменты, фосфолипазы, протеолитические ферменты, пептидазы, ДНК-репаративные ферменты, эндонуклеазы, экзонуклеазы и лигазы [9].

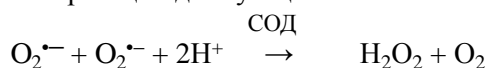
В настоящей работе мы рассмотрим компоненты первичной защитной антиоксидантной системы по классификации, предложенной K.Davies [9].

В клетке свободные радикалы принимают участие в трех основных типах реакций [12]. Во-первых, это реакции с белками, липидами или нуклеиновыми кислотами (ДНК или РНК), что приводит к повреждению или гибели клетки, о чем мы говорили ранее [2]. Во-вторых, свободные радикалы нейтрализуются в реакциях взаимодействия с низкомолекулярными компонентами цитоплазмы или мембран. Наконец, в-третьих, супероксидный и гидроксильный радикалы и липидные пероксиды разрушаются в реакциях, катализируемых специальными антиоксидантными ферментами.

## Высокомолекулярные антиоксиданты

### Супероксиддисмутаза

Дисмутацию  $O_2^{\bullet-}$  в  $H_2O_2$  под действием супероксиддисмутазы (СОД) часто называют реакцией первичной защиты, так как этот фермент предотвращает дальнейшую генерацию свободных радикалов. Его каталитические функции были обнаружены и описаны J. McCord и I. Fridovich [21]. Этот фермент обнаружен во всех организмах, использующих для дыхания кислород. Важнейшей его функцией является катализ реакции дисмутации:



Как мы указывали ранее, скорость ферментативной дисмутации супероксидного радикала быстрее спонтанной химической дисмутации ~ в  $10^4$  раза. Перекись водорода затем может быть восстановлена под действием каталазы или глутатионпероксидазы (см. ниже).

Супероксиддисмутазы (К.Ф.1.15.1.1.) подразделяются на три вида в зависимости от типа металла, содержащегося в их активном центре: Mn-СОД, Cu,Zn-СОД и экстраклеточную СОД. Хотя определенная часть активности СОД обнаруживается экстраклеточно, основная часть активности фермента сосредоточена внутри клетки. В организме эукариотов, в том числе и человека, обнаруживаются все три изоформы фермента. В своем активном центре СОД с очень высокой скоростью нейтрализуют супероксидный радикал при помощи последовательных реакций окисления и восстановления ионов металлов с переменной валентностью [20]. Все формы СОД дисмутируют  $O_2^{\bullet-}$  посредством «пинг-понг» механизма, заключающегося в следующем. Металл с переменной валентностью, находящийся в протетической группе каталитического центра фермента, восстанавливается супероксидным радикалом ( $O_2^{\bullet-}$ ) с образованием  $O_2$ . Затем металл в протетической группе немедленно ре-окисляется другой молекулой  $O_2^{\bullet-}$ , в результате чего образуется  $H_2O_2$  [13].

Mn-супероксиддисмутаза локализуется в митохондриях. Этот фермент с общей молекулярной массой в 96 кДальтон состоит из 4-х субъединиц, каждая из которых содержит один атом марганца. В клетках человека белковая часть фермента кодируется геном *SOD-2* в хромосоме 4. Дисмутация супероксидного радикала происходит в две стадии, при этом  $Mn^{3+}$  переходит в  $Mn^{2+}$  и вновь в  $Mn^{3+}$ . Как мы уже указывали, дыхательная цепь митохондрий является одним из основных генераторов супероксидного радикала и локализованная там же Mn-СОД эффективно дисмутирует  $O_2^{\bullet-}$ .

Биологическая роль Mn-СОД может быть продемонстрирована рядом наблюдений [20]:

1. Инактивация генов Mn-СОД у *Escherichia coli* повышала частоту мутаций при росте в аэробных условиях.

2. Удаление гена Mn-СОД у *Saccharomyces cerevisiae* повышало их чувствительность к кислороду.

3. Отсутствие экспрессии Mn-СОД у «knock-out» мышей, то есть животных, у которых определенным

способом удален ген того или иного белка или фермента, по гену этого фермента приводило к дилатационной кардиомиопатии и повышению неонатальной смертности.

4. В разных тканях мышей и в культуре клеток фактор некроза опухолей (TNF) избирательно индуцировал Mn-СОД, но не Cu,Zn-СОД, каталазу или глутатионпероксидазу. Следует подчеркнуть, что среди всех супероксиддисмутаз Mn-СОД особо чувствительна к регулируемому действию цитокинов.

5. Трансфекция (т.е. внесение) с ДНК Mn-супероксиддисмутазы в культуру клеток повышала устойчивость клеток к цитотоксическому действию параквата и адриамицина, а также снижала индуцированную радиационным облучением их опухолевую трансформацию;

6. Введение трансгенным мышам генов Mn-СОД человека защищало их от вызванного кислородом поражения легких и от кардиотоксического действия адриамицина.

Большой интерес представляют результаты исследований, в которых были выращены две линии мышей, не содержащих в клетках активности Mn-СОД или содержащих около 50% от ее активности в норме. Было обнаружено, что все мыши, родившиеся без активности Mn-СОД и содержащиеся на воздухе в стандартных комнатных условиях, умирали в течение 10–21 дней после рождения, тогда как мыши с 50%-м содержанием активности фермента реагировали на кислород воздуха, как нормальные животные. Кроме того, эти эксперименты показали, что в эмбриональном периоде в отсутствие активности фермента мыши развивались нормально. Это означает, что низкое парциальное давление  $O_2$  *in utero* и низкий уровень окислительного метаболизма предохраняют плоды от гибели и что фермент повышает свою активность только к моменту встречи с высокими концентрациями кислорода, то есть ко времени родов [29].

Cu,Zn-супероксиддисмутаза – фермент, который сохранил свое функциональное значение в процессе эволюции всего животного мира [20]. Он состоит из двух идентичных субъединиц, каждая с молекулярной массой около 32 кДальтон. Cu,Zn-СОД локализуется в цитозоле и пероксисомах. Белок этого фермента в клетках человека кодируется геном *SOD-1* на хромосоме 21. Каждая субъединица в активном центре содержит кластер металлов, состоящий из атомов меди и цинка, соединенных между собой остатком гистидина [13].

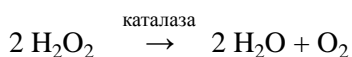
Считается, что Cu,Zn-СОД играет важнейшую роль в антиоксидантной защите первой линии. Животные, которым скармливали молоко с добавлением 25 пМ Cu и 100 пМ Zn, имели более высокую активность СОД и более высокий уровень иммунного статуса по сравнению с контрольной группой. Было установлено, что в организме человека в различных тканях содержание Mn-СОД приблизительно на 50% выше, чем содержание Cu,Zn-СОД. Имеются экспериментальные доказательства, что Mn-СОД, в

отличие от Cu,Zn-СОД, абсолютно необходима для выживания организма. Эксперименты, проведенные на «knock-out» мышах показали, что животные «knock-out» по гену Cu,Zn-СОД вели нормальный образ жизни, тогда как «knock-out» мыши по гену Mn-СОД не выживали более трех недель [20].

Экстраклеточная супероксиддисмутаза (ЕС-СОД) представляет собой 4-х субъединичный гликопротеин, содержащий в активном центре медь и цинк. Она обладает высоким сродством к ряду гликозаминогликанов, например, гепарину и гепаран-сульфату. Благодаря этому она легко связывается с плазматическими мембранами и гепарин-содержащими элементами экстраклеточного матрикса. ЕС-СОД обнаруживается в интерстициальных пространствах тканей, а также во внеклеточных жидкостях, составляя основную активность СОД в плазме крови, лимфатической жидкости и синовиальной жидкости [19]. Активность ЕС-СОД не индуцируется своим субстратом или другими оксидантами; ее активность в тканях млекопитающих основным образом регулируется цитокинами [20].

### Каталаза

Каталаза (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.6) является ферментом, состоящим из 4-х идентичных субъединиц, содержащих по одной феррипротопорфириновой группе на субъединицу. Общая молекулярная масса фермента составляет приблизительно 244 кДальтон. Каталаза найдена практически у всех аэробных организмов [8]. Каталаза очень активно реагирует с перекисью водорода с образованием воды и молекулярного кислорода:



Каталаза является внутриклеточным ферментом; наиболее высокая ее концентрация у млекопитающих найдена в печени и эритроцитах. В печени она в основном сконцентрирована в пероксисомах [18]. При физиологических условиях эритроциты содержат 1.31–2.71 мкг каталазы/мг гемоглобина. Эти величины соответствуют предполагаемой концентрации NADPH (6.6 to 13.7 мМ), связанного с каталазой, в эритроцитах человека. Точная роль и функции NADPH в структуре каталазы исследовались различными группами исследователей в разных странах. Общим выводом этих исследований явилось то, что NADPH предохраняет каталазу от инактивации перекисью водорода, то есть своим субстратом (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [см. 17]. У животных организмов имеется три семейства ферментов, которые могут элиминировать перекись водорода: каталазы, глутатионпероксидазы и пероксиредоксины [10, 18]. Каталитическая активность каталазы высока, когда концентрация H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в клетке выше 10<sup>-4</sup> М, при более низких концентрациях перекиси водорода доминируют пероксидазные реакции, в основном пероксиредоксины [18].

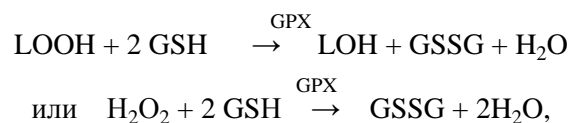
Каталаза защищает клетки от перекиси водорода, генерируемой внутри них. При патологиче-

ских условиях включаются адаптивные механизмы, и каталаза начинает играть важную роль в приобретении клеткой устойчивости к окислительному стрессу. Например, если крысам давали вдыхать 100% кислород, то их выживаемость повышалась, если им до или во время вдыхания чистого кислорода внутривенно вводили липосомы, содержавшие каталазу и супероксиддисмутазу [20].

### Глутатионпероксидаза

Функционально глутатион (GSH)-зависимые глутатионпероксидазы являются GSH:гидропероксид- и/или GSH:липид-гидропероксид-оксидоредуктазами (КФ 1.11.1.9 и/или КФ 1.11.1.12) с более или менее выраженной специфичностью к пероксидным субстратам [10, 11]. Глутатионпероксидаза (GPX) является селен-содержащим ферментом с молекулярной массой в 80 кДальтон.

Она содержит по одному селен-цистеиновому остатку в каждой из 4-х субъединиц, и селен абсолютно необходим для проявления ферментативной активности [20]. Атомы селена локализуются на поверхности фермента в его каталитическом центре. Фермент катализирует восстановление гидропероксидов, используя восстановленный глутатион (GSH), что защищает клетки млекопитающих от окислительного повреждения:



где LOOH – гидропероксид, GSSG – окисленный глутатион.

Глутатион является одним из важнейших антиоксидантов организма [20].

В организме млекопитающих найдено 5 изоферментов глутатионпероксидазы. Уровень активности каждой изоформы зависит от типа органа и клеток [20].

Цитозольная и митохондриальная глутатионпероксидаза (GPX1) восстанавливает гидропероксиды жирных кислот и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с использованием восстановленного глутатиона.

Фосфолипидгидропероксид-глутатионпероксидаза (GPX4) имеет чрезвычайно разнообразную субклеточную локализацию: в цитозоле, в ядре и в митохондриях. Более того, GPX4 существует в свободной и мембрано-связанной формах [27]. Кроме того, GPX4 млекопитающих является еще структурным белком митохондриальной капсулы [30].

Она может непосредственно восстанавливать гидропероксиды фосфолипидов, гидропероксиды жирных кислот и гидропероксиды холестерина, которые образуются после перекисного окисления мембран и окисления липопротеинов. GPX1 и GPX4 найдены в большинстве тканей. Однако GPX1 в основном локализуется в эритроцитах, печени и почках, тогда как GPX4 очень активно экспрессируется в эпителии почек и яичек.

Активности двух других изоферментов – цитозольной (GPX2) и экстрацеллюлярной (GPX3) глутатионпероксидазы – очень низки практически во всех органах и тканях млекопитающих, за исключением, соответственно, желудочно-кишечного тракта и почек. GPX3 является белком плазмы. Этот фермент не функционирует при низких концентрациях GSH [10].

Все выше перечисленные ферменты в своих активных центрах содержат селен.

Недавно обнаружен пятый изофермент глутатионпероксидазы – GPX5, который специфически экспрессируется в семенниках мышей. Но самым интересным является то, что этот изофермент – селен-независимый.

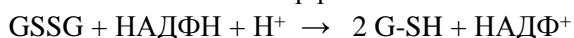
Глутатион-пероксидаза может одна эффективно реагировать с липидными и другими органическими гидропероксидами и является главным компонентом защитной системы при низких уровнях окислительного стресса [10]. Кроме того, эти ферменты обладают высоким сродством к  $H_2O_2$ . Эта их способность важна в поддержании низкого внутриклеточного уровня перекиси водорода в цитозоле, как раз там, где активность каталазы минимальна [20].

### **Глутатионредуктаза**

Глутатионредуктаза – это флавиновый фермент семейства пиридиннуклеотиддисульфид-оксидоредуктаз. Глутатионредуктаза является NADPH:GSSG оксидоредуктазой (КФ 1.8.1.7, ранее КФ 1.6.4.2). У фермента имеется три субстрата – NADPH,  $H^+$  and GSSG, и два продукта – GSH и GSH [10].

Восстановление окисленного глутатиона (GSSG) осуществляется в реакции, катализируемой глутатионредуктазой (К.Ф. 1.6.4.2; Г-Р). Субстратом этого фермента является восстановленный никотинамиддениндинуклеотидфосфат (НАДФН). В этой реакции глутатионредуктаза расщепляет дисульфид надвое

Г-Р



Поставщиком НАДФН является гексозомонофосфатный шунт (или пентозный окислительный цикл) [15, 31]. Известно, что определенный процент глюкозы (около 10%) окисляется [через образование глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф)] в 6-фосфоглюконат. Это окисление катализируется ферментом – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой (К.Ф. 1.1.1.49; Г-6-ФД), специфическим коферментом которого служит НАДФ [2]:



Эта реакция является одним из главных поставщиков НАДФН (восстановленного НАДФ) в организме для восстановительных биосинтетических процессов [10].

### **Роль селена**

В связи с тем, что селен – необходимый компонент активного центра 4 изоферментов глутатионпероксидазы, в этом разделе будет рассмотрена роль селена как в функционировании этих изоферментов, так и для жизнедеятельности организма в целом.

Хотя антиоксидантные свойства селена были обнаружены многие десятки лет назад, его точная роль в организме долгое время оставалась непонятной. Биологическая необходимость организма в селене была выявлена в конце 50-х годов прошлого столетия, когда было обнаружено, что некроз печени у крыс мог быть предотвращен при использовании диеты, обогащенной селеном. В связи с вышесказанным широко распространено мнение, что селен является антиоксидантом. Строго говоря, в отличие от большинства антиоксидантов, селен не является скэвенджером (нейтрализатором) свободных радикалов. Только в 1973 г. было установлено, что селен входит в активный центр глутатионпероксидазы, что обеспечивает ее каталитические, антиоксидантные функции [11].

Селен является неотъемлемым питательным микроэлементом. В последние годы было выявлено, что он обладает более широким спектром активностей, нежели только участием в активном центре GPX. Так, его дефицит связывается с такими заболеваниями человека, как квашиоркор, синдром внезапной смерти новорожденных, злокачественные опухоли, некоторые нервные и психические заболевания и ряд других [24]. При многих хронических заболеваниях, включая атеросклероз, гипертоническую болезнь, диабетическую нефропатию, артриты, катаракту, был выявлен низкий уровень этого микроэлемента. Было показано, что назначение адекватных доз селена укрепляло и восстанавливало иммунологические функции человека [26].

В 60-е годы XX века R.Shamberger и D.Frost [28], проводя эпидемиологические исследования, обнаружили, что в различных географических регионах уровень смертности имел обратную связь с содержанием селена. Неадекватное содержание селена может делать организм более чувствительным к злокачественному перерождению.

При сравнении больных раком со здоровыми людьми была выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем селена в крови и заболеваемостью раком. Химиопротективное действие селена могло, вероятно, зависеть от его способности тормозить активность микросомальных ферментов, ответственных за генерацию ряда канцерогенных соединений. Была высказана гипотеза, что селен, предотвращая превращение преканцерогенных веществ в канцерогенные соединения, может действовать на клеточном уровне. Не исключена вероятность, что селен повышает активность процессов детоксикации канцерогенных соединений и защищает хромосомы от индуцированного канцерогенами повреждения [32]. Так как считается, что большинство канцерогенных соединений активируется при опосредованном свободными радикалами взаимодействии с ДНК, то можно полагать, что антиканцерогенное действие селена связано с предотвращением возможности взаимодействия свободных радикалов с ДНК. Это предположение поддерживается результатами по изучению внутриклеточного распределения селена: самая

высокая концентрация селена обнаруживается в ядре и далее снижается в порядке цитозоль, митохондрии и микросомы. Однако результаты всех этих исследований не дают основания для того, чтобы сделать заключение о точном биохимическом механизме действия селена, хотя известно, что клетка нуждается в селене для проявления оптимальной активности селен-зависимых глутатионпероксидаз. Установлено, что активность селен-зависимых глутатионпероксидаз коррелирует с концентрацией селена в крови [2]. В связи с этим заслуживают внимания наблюдения, что у большей части больных раком активность этого фермента ниже, чем у здоровых людей [32].

Несмотря на то, что селен абсолютно необходим для проявления активности четырех изоферментов GPX, дефицит этого элемента не вызывает резкого нарушения всей ферментной системы антиоксидантной защиты. Было выявлено, что недостаток селена, снижая активность GPX в печени и скелетных мышцах, не влияет на активность СОД или каталазы. Таким образом, антиоксидантные ферменты могут адаптироваться к снижению содержанию селена, чтобы минимизировать нарушения в общей ферментативной системе антиоксидантной защиты. Интересно отметить, что адаптивная реакция на дефицит селена также включает резкое повышение активности глутатионтрансферазы в печени [32].

В заключение хотелось бы отметить, что уникальные химические свойства селена объясняются тем, что в периодической таблице элементов он занимает положение между металлами и неметаллами. Это придает селену химическую многогранность – наиболее типичной степенью окисления селена является  $-2$ ;  $+4$ ;  $+6$ , вследствие чего он обладает способностью вступать в многочисленные химические реакции и образовывать разнообразные химические соединения.

### *Альбумин*

Молекула альбумина содержит 585 аминокислотных остатков и его молекулярный вес составляет приблизительно 66 кДальтон. Этот хорошо растворимый белок в плазме крови имеет концентрацию от 35 до 50 г/л. Альбумин имеет несколько важных физиологических и фармакологических функций. Он транспортирует в плазме металлы, жирные кислоты, холестерин, желчные кислоты и лекарственные препараты. Он является основным компонентом, регулирующим онкотическое давление в крови. Он способствует распределению жидкостей между различными компартментами организма [1]. При нормальных условиях полупериод жизни альбумина составляет приблизительно 20 дней. Концентрация этого белка в плазме зависит не только от равновесия между процессами его синтеза и катаболизма, но и от транскрипционного переноса. Альбумин является главным и основным антиоксидантом в плазме крови, которая подвергается постоянному окислительному стрессу. Большая часть антиоксидантной активности крови принадлежит альбумину. Было показано, что более

70% активности сыворотки крови по нейтрализации свободных радикалов принадлежит альбумину [5].

Альбумин сыворотки человека (ЧСА) содержит один остаток цистеина (Cys34). В связи с высокой концентрацией альбумина в плазме он составляет наибольший пул тиолов в кровеносном русле [22]. У здоровых людей около 70–80% Cys34 в альбумине содержит свободные сульфгидрильные (тиоловые) группы, остальные тиоловые группы образуют дисульфидные связи с различными соединениями, такими как цистеин, гомоцистеин или глутатион [22]. Восстановленная тиоловая группа Cys34 ЧСА способна нейтрализовать гидроксильные радикалы [14]. Окисление восстановлений тиоловой группы Cys34 ведет к образованию в структуре ЧСА сульфеновой кислоты (sulfenic acid, ЧСА-SOH), которая затем окисляется в сульфиноновую кислоту (sulfinic acid, ЧСА-SO<sub>2</sub>H) или сульфокислоту (sulfonic acid, ЧСА-SO<sub>3</sub>H) [7, 22]. Как было установлено [22], сульфеновая кислота в структуре ЧСА вовлечена в формирование дисульфидной связи, что указывает на важную роль тиола Cys34 альбумина как регулятора окислительно-восстановительного потенциала во внеклеточных компартментах [22].

Различные изоферменты синтазы окиси азота генерируют NO• (окись азота). Взаимодействие O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> и NO• приводит к образованию пероксинитрита, ONOO<sup>-</sup>, который является мощным оксидантом [23]. Тиоловая группа Cys34 ЧСА является важным антиоксидантом в отношении пероксинитрита, окисляясь при этом в сульфеновую кислоту (ЧСА-SOH) [22]. ЧСА-SOH может образовать дисульфид и затем диссоциировать в меркапто-альбумин, т.е. альбумин, содержащий свободную, восстановленную тиоловую (сульфгидрильную) группу (ЧСА-SH) [25].

Активированные фагоциты, такие как нейтрофилы и моноциты, высвобождают фермент – миелопероксидазу, которая катализирует образование хлорноватистой кислоты (HOCl), являющейся мощным оксидантом [25]. Альбумин способен нейтрализовать HOCl, тем самым предотвращая повреждение ее основной биологической мишени –  $\alpha_1$ -антипротеазы [16].

### *Взаимодействие между антиоксидантными ферментами*

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> преимущественно метаболизируется глутатионпероксидазой, так как фермент имеет меньшую величину K<sub>M</sub> (т.е. большее сродство) в отношении перекиси водорода, чем тот же параметр для каталазы. Каталаза проявляет более высокую активность в отношении H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при ее высоких концентрациях. Благодаря такой взаимосвязи между ферментами клетка способна избежать значительного уменьшения содержания GSH и накопления токсичного GSSG. Это происходит за счет подключения каталазы к процессу элиминации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в ситуациях, связанных со значительным увеличением уровня перекиси водорода в клетке. Результаты, полученные в модельных экспериментах, были подтверждены в опытах на изолированных гепа-

тоцитах, в которых были инициированы процессы, генерировавшие  $H_2O_2$ . Было установлено, что повышение продукции перекиси водорода вызывало увеличение активности каталазы [10, 18].

Процессы, нейтрализующие свободные радикалы в клетке, могут быть как кооперативными, так и антагонистическими. Выше мы привели пример кооперативного взаимодействия между антиоксидантными ферментами.

Примером потенциального антагонистического взаимодействия может быть генерация  $H_2O_2$  в процессе функционирования супероксиддисмутазы. Перекись водорода, образующаяся при этом, служит

предшественником гидроксильного радикала. Это может происходить за счет снижения уровней внутриклеточных GSH и восстановленных никотинамидов в процессе восстановления  $H_2O_2$  под действием глутатионпероксидазы. Образовавшийся гидроксильный радикал в свою очередь может ингибировать цитоплазматическую Zn, Cu-супероксиддисмутазу [12].

Однако в целом проблемы взаимодействия между различными антиоксидантными ферментами являются очень сложными и слабо разработанными как в здоровом организме млекопитающих и человека, так и тем более в патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е. Добрецова. М.: Ириус, 1994. Кн.1. 226 с.
2. Узбекиев М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, Вып. 4. С. 97–103.
3. Узбекиев М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение II // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, Вып. 4. С. 92–101.
4. Berkner L.V., Marshall L.C. The history of oxygenic concentration in the earth's atmosphere // Faraday Discuss. Chem. Soc. 1964. Vol. 37. P. 112–116.
5. Bourdon E., Blache D. The importance of proteins in defense against oxidation // Antioxid. Redox Signal. 2001. Vol. 3. P. 293–311.
6. Burk R.F., Hill K.E., Motley A.K. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P // J. Nutr. 2003. Vol. 133. P. 1517S–1520S.
7. Carballal S., Alvarez B., Turell L., Botti H., Freeman B.A., Radi R. Sulfenic acid in human serum albumin // Amino Acids. 2007. Vol. 32. P. 543–551.
8. Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. Diversity of structures and properties among catalases // Cell. Mol. Life Sci. 2004. Vol. 61. P. 192–208.
9. Davies K.J.A. Proteolytic systems as secondary antioxidant defenses // Cellular Antioxidant Defense Mechanisms / C.K.Chow (Ed). CRC Press: Boca Raton, 1988. P. 25–67.
10. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol. 1830. P. 3217–3266.
11. Flohe L., Gunzler W.A., Schock B. Glutathione peroxidase is a selenoenzyme // FEBS Lett. 1973. Vol. 32. P. 132–134.
12. Freeman B.A., Crapo J.D. Free radical and tissue injury // Adv. Biol. Disease. 1984. Vol. 1. P. 26–40.
13. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases // Annu. Rev. Biochem. 1995. Vol. 64. P. 97–112.
14. Gutteridge J.M. Antioxidant properties of the proteins caeruloplasmin, albumin and transferrin. A study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis // Biochim. Biophys. Acta. 1986. Vol. 869. P. 119–127.
15. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Shchigoreva Yu.G., Boiko A.S., Semke A.V., Uzbekov M.G., Bokhan N.A. The activities of glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase in the erythrocytes of schizophrenia patients subjected to the pharmacotherapy with traditional antipsychotic drugs // Neurochemical J. 2014. Vol. 8. P. 66–70.
16. Halliwell B. Albumin – an important extracellular antioxidant? // Biochem. Pharmacol. 1988. Vol. 37. P. 569–571.
17. Kirkman H. N., Gaetani G. F. Mammalian catalase: venerable enzyme with new mysteries // Trends Biochem. Sci. 2007. Vol. 32. P. 44–50.
18. Kodydková J., Vávrová L., Kocík M., Žák A. Human Catalase, Its Polymorphisms, Regulation and Changes of Its Activity in Different Diseases // Folia Biologica (Praha). 2014. Vol. 60. P. 153–167.
19. Marklund S. Distribution of Cu/Zn superoxide dismutase and Mn superoxide dismutase in human tissues and extracellular fluids // Acta Physiol. Scand. Suppl. 1980. Vol. 492. P. 19–23.
20. Mates J.M., Perez-Gomez C., Castro I.N. Antioxidant enzymes and human diseases // Clin. Biochem. 1999. Vol. 32. P. 595–603.
21. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythropoietin (hemocuprein) // J. Biol. Chem. 1969. Vol. 244. P. 6049–6055.
22. Oetli K., Stauber R.E. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties // Br. J. Pharmacol. 2007. Vol. 151. P. 580–590.
23. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // Physiol. Rev. 2007. Vol. 87. P. 315–424.
24. Pillai R., Uyehara-Lock J.H., Bellinger F.P. Selenium and selenoprotein function in brain disorders // IUBMB Life. 2014. Vol. 66. P. 229–239.
25. Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential // Hepatology. 2005. Vol. 41. P. 1211–1219.
26. Sarada S.K.S., Sairam M., Dipti P. Role of selenium in reducing hypoxia-induced oxidative stress: an in vivo study // Biomed. Pharmacother. 2002. Vol. 56. P. 173–178.
27. Scheerer P., Borchert A., Krauss N., Wessner H., Gerth C., Hohne W., Kuhn H. Structural basis for catalytic activity and enzyme polymerization of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase-4 (GPx4) // Biochemistry. 2007. Vol. 46. P. 9041–9049.
28. Shamberger R.J., Frost D.V. Possible protective effect of selenium against human cancer // Can. Med. Assoc. J. 1969. Vol. 100. P. 682–683.
29. Thibeault D.W. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant // Amer. J. Perinatol. 2000. Vol. 17. P. 167–181.
30. Toppo S., Flohe L., Ursini F., Vanin S., Maiorino M. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1790. P. 1486–1500.
31. Uzbekov M., Ivanova S., Smirnova L., Bokhan N., Semke A. Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Activity as a Biomarker of Negative Metabolic Outcome in Schizophrenic Patients after treatment with Traditional Antipsychotics // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 2015. Vol. 265. Suppl. 1. P. S85.
32. 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 III.

М.Г. Узбекиев

В статье рассматриваются высокомолекулярные антиоксиданты – ферменты, такие как супероксиддисмутазы, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, а также основной белок крови – альбу-

мин. Кроме того, описывается роль селена в функционировании глутатионпероксидазы.

**Ключевые слова:** антиоксидантные ферменты, альбумин, селен.

## LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN MENTAL DISORDERS. PART III

M.G. Uzbekov

High-molecular weight antioxidants – enzymes, such as superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, as well as the main serum protein albumin are described. The role of

selenium in the functioning of glutathione peroxidase is discussed.

**Key words:** antioxidant enzymes, albumin, selenium.