

# ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. Сообщение IV<sup>1</sup>

М.Г. Узбекиев

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

## Низкомолекулярные антиоксиданты

Вещества, которые взаимодействуют со свободными радикалами и ингибируют свободно-радикальные реакции, называются скэвенджерами (от англ. scavenger – уборщик мусора). (Условимся, что для удобства будем называть эти соединения также нейтрализаторами). Они должны реагировать со своими мишенями в нужное время и в необходимой концентрации. Синтетические нейтрализаторы, используемые в терапевтических целях, должны быть малотоксичными. Кроме того, радикалы нейтрализатора, образуемые в процессе взаимодействия нейтрализатора с токсичными радикалами, должны быть менее реакционноспособными (т.е. иметь большой полупериод жизни), чем тот радикал, который они атакуют. Нейтрализаторы должны обладать высокой избирательностью в своих реакциях со свободными радикалами.

Соединения, которые оказывают протектирующее действие против токсических эффектов оксидантов, называются антиоксидантами.

Антиоксиданты могут оказывать свое действие на разных стадиях перекисного окисления липидов. Они могут:

(1) ингибировать начальную стадию процесса ПОЛ, то есть отделение аллильного атома водорода от  $\alpha$ -метиленового углеродного атома, например, витамин Е;

(2) ингибировать образование гидропероксидов, то есть предотвращать цепную реакцию ПОЛ, (витамины Е и С);

(3) расщеплять образующиеся гидропероксиды, не образуя радикалы (например, глутатион в сочетании с глутатион-пероксидазой);

(4) действовать как вещества, формирующие хелаты с металлами, например, D-пеницилламин;

(5) удалять свободные радикалы (нейтрализующая активность)), например, витамины Е и А [7].

Надо иметь в виду, что индивидуальный антиоксидант может действовать сразу по нескольким из этих механизмов. Он может ингибировать инициацию процесса, прекращать цепную реакцию, разрушать гидропероксиды, а также обладать нейтрализующим действием, т.е. он может действовать практически на все фазы ПОЛ. Таким антиоксидантом является, например, витамин Е.

Следует отметить, что некоторые вещества в зависимости от их концентрации и микросреды, в которой они действуют, могут вести себя как антиоксиданты и как прооксиданты (т.е. вещества, облегчающие перекисное окисление).

Так, витамин С в низких концентрациях и в присутствии следовых количеств металлов с переменной валентностью (железо, медь) действует как прооксидант, способствуя катализируемому металлами процессу ПОЛ. Однако, при высоких концентрациях, когда имеется достаточное число центров для связывания металлов, витамин С функционирует как антиоксидант [5, 7]. В следующем разделе мы рассмотрим ряд естественных, природных антиоксидантов, которые находятся в биологических системах при физиологических условиях организма.

## Жирорастворимые антиоксиданты

**Витамин Е** является наиболее широко распространенным антиоксидантом в природе, его находят как в растительном, так и животном мире. Он – один из самых важных жирорастворимых антиоксидантов в организме. Витамин Е состоит из нескольких производных токоферолов и токотриенолов. Главным его изомером в тканях человека является  $\alpha$ -токоферол ( $\alpha$ -ТОФ), который к тому же обладает наиболее мощной антиоксидантной активностью (рис. 1. ).

<sup>1</sup> Сообщения I, II, III напечатаны в журналах «Социальная и клиническая психиатрия» 2014. № 4; 2015. № 4; 2016. № 2.

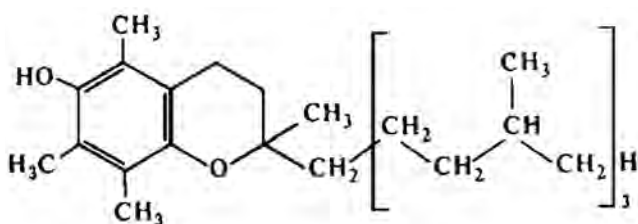


Рис. 1.  $\alpha$ -Токоферол

Он является нейтрализатором широкого круга оксидантов, включая  $^1O_2$ ,  $\bullet OH$ ,  $O_2^{\bullet -}$ , пероксильные и алкоксильные радикалы. В связи с тем, что молекулы токоферолов представляют собой жирорастворимые соединения, витамин Е является главным терминатором цепи свободно-радикальных реакций в липофильной среде, например, липопротеинах плазмы. Высокие уровни токоферола найдены в ряде органов млекопитающих (надпочечники, сердце, яички, печень). Внутриклеточно витамин Е связан с мембранами, обогащенными липидами, такими как митохондрии и эндоплазматический ретикулум.

Главной антиоксидантной функцией токоферолов является обрыв процесса перекисного окисления липидов на стадии продолжения цепной реакции. В этой ситуации  $\alpha$ -ТОФ отдает свой атом водорода гидропероксидам, восстанавливая их. Таким образом, предотвращается лавинообразная генерация гидропероксидов, и цепная реакция прекращается. Константа скорости взаимодействия  $\alpha$ -токоферола с гидропероксидами равняется  $6 \times 10^3 - 3 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ . Обычно токоферолы нейтрализуют две молекулы оксиданта на одну молекулу  $\alpha$ -токоферола [12, 19].

Интересно отметить, что фитильная часть углеродной цепочки витамина Е не вовлекается в антиоксидантное действие; ее роль заключается в том, чтобы расположить хроманную часть (кольцо) молекулы, ответственную за антиоксидантное действие, в наиболее оптимальном положении [7].

**$\beta$ -Каротин.** Каротиноиды уже длительное время рассматриваются в качестве антиоксидантов в связи с их способностью нейтрализовывать свободные радикалы. Каротиноиды защищают липиды от перекисного окисления за счет гашения свободных кислородных радикалов, в особенности агрессивного синглетного кислорода [19].

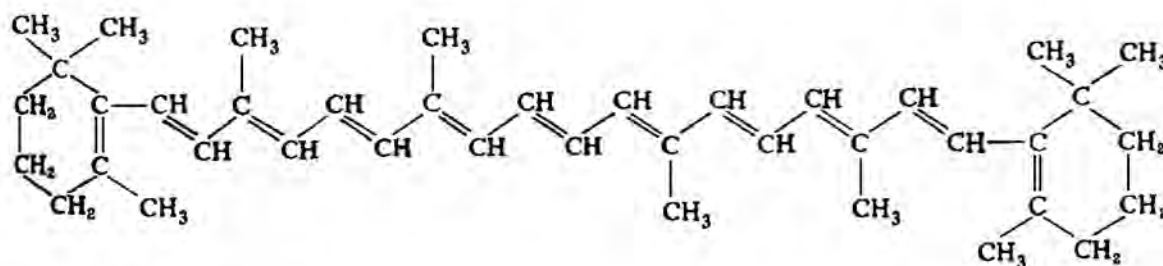


Рис. 2.  $\beta$ -Каротин

В природе каротиноиды встречаются в овощах и фруктах.  $\beta$ -Каротин,  $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -криптоксантин, ликопин и лютеин являются основными каротиноидами, обнаруживаемыми в плазме крови [17]. Среди них  $\beta$ -каротин,  $\alpha$ -каротин и  $\beta$ -криптоксантин являются каротиноидами провитамина А. Каротиноиды провитамина А частично превращаются в витамин А (в виде ретинольного эфира) в тонком кишечнике. В энтероцитах каротиноиды и ретинольные эфиры включаются в состав хиломикронов и через лимфу поступают в кровь [6]. Химическая структура  $\beta$ -каротинов с их длинной углеродной цепью и конъюгированными двойными связями предопределяет их свойства как прекрасных нейтрализаторов (скэвенджеров) свободных радикалов. Кроме того, антиоксидантное действие  $\beta$ -каротинов может быть связано с наличием в их структуре большого числа ненасыщенных (двойных) связей, что может представить альтернативный путь для процесса перекисного окисления липидов. Обесцвечивание желтой окраски каротиноидов при окислении поддерживает это положение.

Каротиноиды являются очень мощными антиоксидантами. Их энергетический уровень очень близок к синглетному кислороду ( $^1O_2$ ), поэтому они принадлежат к группе наиболее эффективных нейтрализаторов (гасителей) синглетного кислорода [8]. Деактивация  $^1O_2$  основана на превращении избытка энергии этого радикала в тепло посредством каротиноидов. Каротиноиды могут также нейтрализовать  $^1O_2$ , подвергаясь при этом окислению или оксигенации. Кроме синглетного кислорода каротиноиды могут нейтрализовать и другие кислородные радикалы. У морских свинок вызывали дефицит витамина А и по содержанию пентана и этана в выдыхаемом воздухе судили об уровне активности ПОЛ в организме. Было установлено, что активация у таких животных процессов ПОЛ при интоксикации четыреххлористым углеродом в значительной мере предотвращалась при введении  $\beta$ -каротина.

$\beta$ -Каротины, как и витамин С, могут функционировать как антиоксиданты, так и прооксиданты. В реакциях нейтрализации кислородных радикалов каротиноиды превращаются в каротиноид-радикалы. Это чрезвычайно важный факт, так как образующиеся каротиноид-радикалы уже не являются эффективными антиоксидантами, а превращаются в жесткие

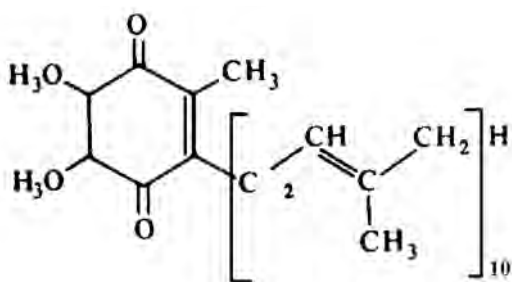


Рис. 3. Убихинон-10,  $Q_{10}$

про-оксиданты. Окисление аминокислот этими каротиноид-радикалами может вести к структурным модификациям белков с нарушением их функций. Проявление антиоксидантных и про-оксидантных свойств каротиноидами зависит от солевого состава и pH среды (тканей) [8]. Кроме того, при низком парциальном давлении кислорода  $\beta$ -каротины проявляют великолепную антиоксидантную активность, тогда как при высоком парциальном давлении кислорода у  $\beta$ -каротинов проявляются аутокаталитические прооксидантные свойства [19].

**Убихинон  $Q_{10}$**  (коэнзим Q), который играет важную роль в транспорте электронов в митохондриях [1], действует как мощный антиоксидант в липопротеинах и других липидных компонентах различных мембран (рис.1). Липотропность убихинонов объясняется тем, что они являются, как бы, гибридом витаминов K и E, т.е. наряду с выраженной окислительно-восстановительной (редокс) активностью хинонов (присущих витамину K), они имеют длинную гидрофобную изопрениловую цепь (характерную для витамина E) [7, 12].

Они могут с высокой скоростью реагировать с кислородом, пероксильными и алкоксильными радикалами, предотвращая начальные стадии инициации процесса перекисного окисления липидов. Убихон может непосредственно взаимодействовать с окисленной формой  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТО $\bullet$ ), регенерируя его в восстановленную, активную форму ( $\alpha$ -ТОФ) [12]. Еще одним подтверждением, что убихиноны являются антиоксидантами, служат данные, что симптомы дефицита витамина E у животных исчезали при введении препарата коэнзима Q [12].

### Водорастворимые антиоксиданты

**Аскорбиновая кислота** (витамин C) является гидрофильным соединением, то есть он работает в водной среде. Он – мощный восстанавливающий агент,

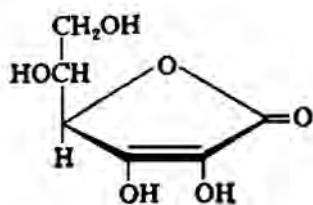


Рис. 4. Аскорбиновая кислота

способный быстро нейтрализовать различные оксиданты.

Например, его константа скорости в отношении  $O_2^{\bullet-}$  равна  $2,7 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ . Как восстанавливающий и антиоксидантный агент, он непосредственно взаимодействует с супероксидным и гидроксильным радикалами и синглетным кислородом ( $O_2^{\bullet-}$ ,  $\bullet OH$ ,  $^1O_2$ , соответственно), различными липидными гидропероксидами, гипохлорной кислотой (HOCl) и тиольными радикалами. Кроме того, он способен восстанавливать окисленную радикальную форму  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТО $\bullet$ ), таким образом регенерируя и продлевая жизненный цикл этого антиоксиданта в липидной фазе и способствуя удалению радикалов из липидной в водную фазу [5]. Витамин C широко распространен в животном мире. Обычная концентрация аскорбиновой кислоты в плазме крови здорового человека составляет 40–80 мкМ. При этих концентрациях аскорбат функционирует как эндогенный антиоксидант. Например, синергично взаимодействуя с витамином E, он защищает липопротеиды низкой плотности от окислительного повреждения пероксильными радикалами. Аскорбат чрезвычайно важен для поддержания нормальной концентрации витамина E и торможения окисления липидов.

Так как  $pK_a$  (константа кислотной диссоциации) аскорбиновой кислоты равняется 4,25, то аскорбатный анион ( $AN^-$ ) является ее главной формой существования при физиологических значениях pH. Аскорбат ( $AN^-$ ) при окислении образует дегидроаскорбиновую кислоту (или дегидроаскорбат), которая может вновь восстановиться в аскорбат в реакции, катализируемой NADH- и NADPH- зависимыми редуктазами [5, 12].

При сравнении с другими водорастворимыми антиоксидантами витамин C проявляет наиболее эффективное защитное действие против перекисного окисления липидов в плазме. Это было, например, показано в работе [10]. Авторы, используя 2,2-азобис (2-амидимопропан гидрохлористый), который в водной среде при тепловой декомпозиции генерирует с постоянной скоростью пероксильные радикалы, выявили, что аскорбат исчезал из раствора с более высокой скоростью, чем находившиеся в смеси с ним другие антиоксидантные соединения, такие как билирубин, ураты, SH-содержащие соединения и  $\alpha$ -токоферол.

Аскорбиновая кислота в зависимости от условий среды и концентрации может функционировать как антиоксидант, так и как прооксидант. Как антиоксидант, витамин C демонстрирует эффекты, указанные выше. С другой стороны, избыточные количества витамина C ( $\approx 1 \text{ mM}$  и более) могут проявлять прооксидантные свойства в присутствии металлов с переменной валентностью путем генерирования активированных кислородных радикалов во время фазы продолжения цепной реакции ПОЛ [11]. В ряде исследований было установлено, что прооксидантное

действие аскорбата, которое индуцирует ПОЛ, основывается на его способности восстанавливать  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$  (как уже указывалось,  $Fe^{2+}$  является мощным индуктором свободно-радикального окисления). Так, было показано, что в присутствии ионов железа (или меди) окислительная модификация оснований в молекуле ДНК значительно повышается при добавлении аскорбата. Сложности в понимании функциональной активности аскорбата еще более возрастают при наличии в модельной системе другого антиоксиданта, например, витамина Е. Так, перекисное окисление липидов микросом усиливается под действием аскорбата у животных с дефицитом витамина Е, но оно подавляется аскорбатом в нормальных условиях. Вероятно, концентрация и субклеточная локализация витамина С является одним из основных факторов, определяющих дихотомическое поведение аскорбиновой кислоты в организме [5].

**Глутатион.** Восстановленный глутатион (GSH) представляет собой трипептид,  $\gamma$ -глутамилцистеинил-глицин.

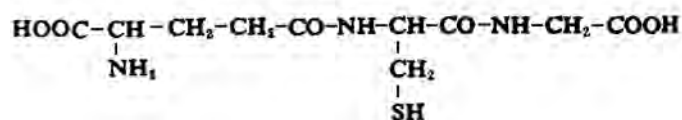


Рис. 5. Глутатион восстановленный

Из всех низкомолекулярных тиолов в клетках всех органов и тканей млекопитающих он содержится в наибольшей концентрации. При нормальных физиологических условиях его концентрация в клетке составляет приблизительно 0,5 мМ, но иногда она многократно увеличивается и достигает даже 10 мМ. Биологическая активность восстановленного глутатиона обусловлена наличием в его структуре сульфгидрильной группы, а наличие  $\gamma$ -глутамильной связи способствует его устойчивости к действию пептидаз [4].

Биосинтез GSH осуществляется кооперативным действием двух ферментов:  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазы и GSH-синтетазы. Почки являются основным органом, который удаляет восстановленный глутатион из системы циркуляции. После фильтрации в клубочках GSH расщепляется на составляющие аминокислоты под действием  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и пептидаз. Последние локализованы в эпителии, выстилающим внутреннюю поверхность проксимальных канальцев. Интересно отметить, что образовавшиеся при этом аминокислоты реабсорбируются и используются для синтеза GSH (внутрипочечная циркуляция). Такой же процесс имеет место и в просвете желчных канальцев печени (внутрипеченочная циркуляция) [19]. Использование ингибитора  $\gamma$ -глутамилцистеин-синтетазы-бутионинсульфоксимиона позволило получить большой объем информации о роли восстановленного глутатиона в свободно-радикальных процессах в организме. Это

соединение при одновременном использовании с 1-хлоро-2,4-динитробензолом, ковалентно связывающим GSH, быстро снижает содержание GSH в клетке. Использование такого подхода позволило установить скорости оборота восстановленного глутатиона в клетке, а также изучить процессы изменения чувствительности клеточных компонентов к действию свободных радикалов при резком снижении содержания этого антиоксиданта [9].

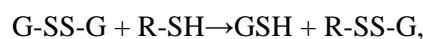
Эти и другие исследования [4, 7, 19] позволяют утверждать, что восстановленный глутатион является главным низкомолекулярным клеточным тиолом (т.е. веществом, содержащим SH-группу), главным резервом цистеина в клетке и веществом, высвобождающимся из клетки при окислительном стрессе.

Структура восстановленного глутатиона предопределяет его многогранные химические свойства. В частности, он – прекрасный восстановитель, что позволяет ему взаимодействовать с различными классами электрофильных и окисляющих соединений, такими как  $H_2O_2$ ,  $O_2^{\cdot-}$ ,  $^1O_2$ ,  $\bullet OH$ , с липидными пероксидами, дисульфидами, аскорбатом и другими, отдавая им атом водорода. Помимо этого, GSH, играет важную роль, являясь субстратом или ко-субстратом многих ферментов, в том числе и антиоксидантных.

Продуктом взаимодействия GSH с пероксидами или дисульфидами является глутатион-дисульфид (GSSG-окисленный глутатион) или аддукт GSH с липидами или белками.

Глутатион-редуктаза с использованием НАДФН восстанавливает окисленный глутатион (GSSG) в глутатион (GSH) [1, см. рис. 2].

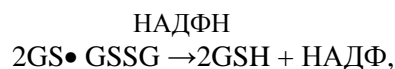
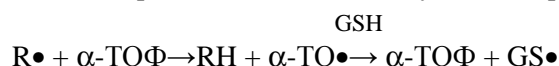
Нарастание внутриклеточной концентрации GSSG указывает на усиление токсических, свободно-радикальных процессов в клетке, что может вызвать самые негативные последствия из-за нарушения конформации или активности SH-содержащих белков за счет дисульфидного обмена:



где R-SH – активный белок, R-SS-G – инактивированный белок.

Вместе с тем, активный транспорт GSSG из эритроцитов указывает, что клетками предусмотрены механизмы выведения GSSG во внеклеточное пространство, чтобы предотвратить протекание вредных, повреждающих реакций дисульфидного обмена [9].

Антиоксидантное действие витамина Е тесно связано с обменом GSH, так как последний способствует его регенерации, в то время как НАДФН восстанавливает окисленный глутатион. Принципиально эти реакции выглядят следующим образом:



где  $R\bullet$  – свободный радикал,  $\alpha$ -ТОФ –  $\alpha$ -токоферол (витамин Е),  $\alpha$ -ТО $\bullet$  – окисленный  $\alpha$ -токоферол, GS $\bullet$  – промежуточный радикал глутатиона (тиильный радикал), НАДФН и НАДФ – восстановленный и окисленный никотинамидадениндинуклеотидфосфаты, соответственно.

Так как  $\gamma$ -глутамилтрансфераза (фермент, ответственный за расщепление GSH) локализована на клеточной мембране и ее активный центр обращен во внеклеточное пространство, то скорость деградации восстановленного глутатиона, по всей вероятности, регулируется скоростью его выхода во внеклеточное пространство [4, 19].

**Мочевая кислота** традиционно рассматривается в качестве конечного продукта обмена пуриновых оснований у человека и высших животных. Однако за последние несколько десятков лет пришло понимание того, что она может выполнять антиоксидантные функции. Нейтрализующий эффект уратов (т.е. солей мочевой кислоты) в отношении  $\bullet$ ОН был впервые показан *in vitro* в 1960 году. В последующем ее антиоксидантные свойства по защите от окислительного повреждения были подтверждены во многих работах. Было показано, что *in vivo* ураты являются компонентами главных внеклеточных и внутриклеточных антиоксидантных механизмов [см. 19].

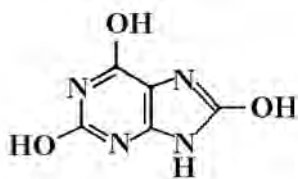


Рис. 6. Мочевая кислота

Мочевая кислота содержится в плазме в концентрации около 300 мкМ. Она способна взаимодействовать с синглетным кислородом и  $\bullet$ ОН, поэтому она и ее соли являются эффективными сквенджерами свободных радикалов. В крови мочевая кислота предохраняет гемоглобин от окислительного повреждения, а мембраны эритроциты – от перекисного окисления липидов [3].

Имеются данные, что ураты могут предохранять от окисления аскорбиновую кислоту в плазме, вероятно, за счет образования комплексов с металлами с переменной валентностью (железо, медь), которые являются катализаторами ее аутоокисления [19].

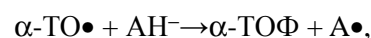
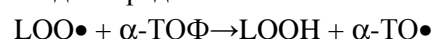
Важная физиологическая роль мочевой кислоты как протективного компонента целостной защитной антиоксидантной системы организма была сформулирована Cutler R [2], который, кроме того, выявил корреляционную связь между уровнем мочевой кислоты в плазме, потенциалом максимальной продолжительности жизни и специфическим уровнем метаболизма у человека и приматов.

## Некоторые вопросы взаимодействия между антиоксидантами

**Синергизм в действии витаминов Е и С.** Уже давно является общепризнанным, что клеточные антиоксидантные системы функционируют наиболее эффективно, если несколько различных антиоксидантов действуют кооперативно.

Еще с 1940 годов считается, что аскорбиновая кислота синергично взаимодействует с витамином Е, повышая антиоксидантную мощь последнего. Знание точных характеристик и различий, существующих между витаминами Е и С, углубляет наше понимание базовых свойств и механизмов взаимодействия между этими антиоксидантами. В тканях млекопитающих и человека уровень витамина С значительно выше, чем витамина Е. Например, в печени концентрации витаминов С и Е равны, соответственно ~2,0 и 0,02 мМ [19].

Было высказано предположение, что механизм, ответственный за «сберегающее» действие аскорбиновой кислоты в отношении  $\alpha$ -токоферола, связан со способностью аскорбиновой кислоты ( $AH^-$ ) восстанавливать токофероксильные радикалы ( $\alpha$ -ТО $\bullet$ ), образующиеся после нейтрализации  $\alpha$ -токоферолом свободных радикалов:



где LOO $\bullet$  – пероксильный радикал, A $\bullet$  – окисленная форма аскорбиновой кислоты.

Основной сложностью, связанной с изучением взаимодействия между витаминами Е и С, является то, что они имеют разную фазную растворимость: витамин Е – липофильный (жирорастворимый), а витамин С – гидрофильный (водорастворимый) агенты. Однако ряд проведенных исследований позволил преодолеть эти сложности и уяснить многие тонкие механизмы взаимодействия между этими веществами [13, 19]. Чтобы восстановить окисленные токоферолы ( $\alpha$ -ТО $\bullet$ ), аскорбиновая кислота должна подойти к клеточной стенке. Реакция взаимодействия, или более точно, реакция обмена атомом водорода между этими двумя соединениями происходит в интерфазе между гидрофильными и гидрофобными слоями. В результате окисленные токоферолы восстанавливаются.

Как витамин С, так и витамин Е, каждый в отдельности, способны нейтрализовать свободные радикалы. Но, если оба эти вещества находятся вместе в модельной системе, генерирующей свободные радикалы, то первой из раствора исчезает аскорбиновая кислота. Изменений в концентрации витамина Е не наступает до тех пор, пока не израсходуется практически весь витамин С. «Сберегающий» эффект витамина С в отношении  $\alpha$ -токоферола был подтвержден также фактом, что введение в эту систему дополнительного количества аскорбиновой кислоты полностью тормозило исчезновение витамина [5].

При такой системе регенерации становится понятным, почему у людей не отмечается патологическая картина дефицита витамина Е.

Кооперативное действие этих двух антиоксидантов способствует более эффективному подавлению перекисного окисления липидов мембран. Синергизм в действии витаминов Е и С был также подтвержден в экспериментах, в которых модельная система генерировала такие токсические продукты, как, например, канцерогенные N-нитрозо-соединения. Витамин С тормозит образование N-нитрозаминов из нитрита в водной фазе. Однако нитрит может легко диффундировать в липидную фазу, где он превращается в канцерогенные нитрозамины или нитрозамиды. В этой ситуации витамин С не может остановить процесс образования N-нитрозо-соединений, так как известно, что в липидной фазе, чтобы предотвратить процесс ПОЛ, витамин С требуется в концентрации в 40 раз большей, чем  $\alpha$ -токоферол. Поэтому, витамин Е является идеальным соединением, которое подавляет реакции образования N-нитрозо-соединений в липидной фазе. Таким образом, кооперативное действие этих двух витаминов представляет собой наиболее эффективную систему, подавляющую образование канцерогенных N-нитрозо-соединений [15].

**Другие взаимодействия.** В модельных экспериментах было показано, что витамин Е может предохранять от окисления конъюгированные двойные связи в молекуле  $\beta$ -каротина. Сберегающее действие  $\alpha$ -токоферола в отношении  $\beta$ -каротина было выявлено и в клинико-биохимических исследованиях.

Витамин Е может предотвращать многие симптомы, характерные дефициту селена в организме и наоборот. Такие эффекты являются результатом ингибирования как токоферолом, так и селен-зависимой глутатионпероксидазой перекисного окисления липидов. Кооперативное действие витамина Е и селена было подтверждено в опытах, в которых  $\alpha$ -токоферол или селен в отдельности были не способны предотвратить развитие химически индуцированного рака молочной железы. Если же эти вещества назначались одновременно, то они предотвращали развитие опухоли [14].

### **Вторичная защитная система**

После того как низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты останавливают свободно-радикальные реакции и перекисное окисление липидов, в клетке накапливаются продукты этих разрушительных процессов. Какова судьба поврежденных или деградированных высокомолекулярных соединений и структурных компонентов мембран? Какие механизмы препятствуют накоплению в клетке токсических продуктов свободно-радикальных реакций и способствуют их удалению из клетки?

Для того чтобы предотвратить накопление этих вредных для клетки веществ, вступают в действие элементы вторичной защитной системы, о которой мы упоминали ранее. Остановимся на некоторых из них.

**Липолитические ферменты.** Биологическая роль фосфолипаз в регуляторных процессах клетки является твердо установленным фактом. Однако их участие в защитных механизмах против свободно-радикального повреждения и в процессах репарации поврежденных мембранных структур до конца не выяснено и требует дальнейших исследований.

Клетки снабжены большим набором различных ферментов, ответственных за восстановление поврежденных или разрушенных компонентов мембран. Удаление поврежденных углеродных цепей жирных кислот из липидов мембран при помощи фосфолипаз может быть эффективным механизмом для поддержания интегральной структуры мембран. В то же время это может являться фактором, регулирующим оборот липидов в этих структурах. Было показано, что перекисное окисление липидов мембран может стимулировать липолитическую активность фосфолипазы  $A_2$  и что для нее наиболее предпочтительными субстратами являются перекисленные формы фосфолипидов. Высокое сродство фосфолипазы  $A_2$  к этим соединениям может иметь очень важное значение для восстановления поврежденной мембраны и процесса детоксикации. Т.е., в этом случае клетка получает дополнительный защитный механизм против перекисного окисления липидов. Кроме того, было показано, что фосфолипаза  $A_2$  принимает участие в репаративных процессах мембран при старении. Было обнаружено, что при старении повышение уровня липидных гидропероксидов в препаратах микросом сопровождается увеличением активности фосфолипазы  $A_2$  [19].

**Протеолитические ферменты.** Различные протеолитические ферменты являются компонентами вторичной линии защиты, в основном расщепляя многие белки, поврежденные после свободно-радикальной атаки. Этим предотвращается накопление в клетке поврежденных и разрушенных белков. Экспериментальное подтверждение этого тезиса было получено A.Rivett [16], который идентифицировал протеолитический фермент - высокомолекулярную цистеин-протеиназу, которая преимущественно осуществляла протеолиз окисленной глутамин-синтетазы.

E.Stadtman [18] выявил феномен посттранскрипционной модификации белков под действием свободных радикалов. При этом обязательным было наличие металлов с переменной валентностью. Этот процесс сопровождался накоплением в клетке значительных количеств поврежденных белковых молекул. Такие реакции могут быть связаны с накоплением модифицированных белков при старении, что сопровождается прогрессивным снижением протеолитической активности, ответственной за удаление поврежденных молекул из клетки.

Стратегия клеточных механизмов противостоять окислительному повреждению белковых молекул при помощи набора различных протеолитических ферментов, вероятно, аналогична той, которая

действует в отношении липидов и их производных, и включает в себя процессы и защиты, и восстановления. Компоненты вторичной защитной системы полностью удаляют из клетки разрушенные белковые молекулы, часть из которых восстанавливает при помощи репаративных процессов. Показано, что протеолитические ферменты вовлекаются в процесс расщепления окислительно модифицированных белков [19]. Более того, получены данные, что активность протеолитических ферментов значительно возрастала, после того как клетки были подвергнуты воздействию свободных радикалов.

Исследования последних двух десятилетий указывают, что мультикаталитические протеиназные комплексы, называемые протеосомами, могут быть главными компонентами защитной системы, связанной с удалением окислительно поврежденных белков. Протеосома представляет собой большой комплекс (600–700 кДальтон), состоящий из 10–20 субъединиц. Точная роль протеосом в

деградации окисленных белков до конца еще не выяснена, но предполагают, что они могут быть связаны с другим протеолитическим комплексом, называемым макроксипроотеиназой (МОП). Полагают, что основной функцией МОП является расщепление окислительно модифицированных белков [19]. Имеются данные, что МОП преимущественно гидролизует пептидные связи между гидрофобными и основными остатками аминокислот в белках, подвергшихся свободно-радикальной атаке.

Однако, в целом, проблемы взаимодействия между низкомолекулярными антиоксидантами, с одной стороны, между антиоксидантными ферментами, с другой стороны, и между низкомолекулярными антиоксидантами и антиоксидантными ферментами, с третьей, являются очень сложными и слабо разработанными. Кроме того, очень большой осторожности требует экстраполяция данных, полученных в четко смоделированных химических опытах, на живую клетку или многоклеточную систему.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Cutler R.G. Antioxidant and longevity // Free radicals in Molecular Biology, Aging and Disease / D.Armstrong, R.S.Sohal, R.G.Cutler, T.F.Slater (Eds.). New York: Raven Press, 1984. P. 235–266.
3. Bowman G.L., Shannon J., Frei B., Kaye J.A., Quinn J.F. Uric acid as a CNS antioxidant // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 19. P. 1331–1336.
4. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol. 1830. P. 3217–3266.
5. Du J., Cullen J.J., Buettner G.R. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1826. P. 443–457.
6. Eroglu A., Harrison E.H. Carotenoid metabolism in mammals, including man: formation, occurrence, and function of apocarotenoids // J. Lipid Res. 2013. Vol. 54. P. 1719–1730.
7. Feher J., Csomos G., Vereckei A. Free Radical Reactions in Medicine. Springer, Berlin, 1987. 199 p.
8. Fiedor J., Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease // Nutrients. 2014. Vol. 6. P. 466–488.
9. Freeman B.A., Crapo J.D. Free radical and tissue injury // Adv. Biology of Disease. 1984. Vol. 1. P. 26–40.
10. Frei B., Stocker R., England L., Ames B.N. Ascorbate: the most effective antioxidant in human blood plasma // Adv. Exp. Biol. Med. 1990. Vol. 264. P. 155–163.
11. Halliwell B. Vitamin C: poison, prophylactic or panacea? // Trends Biochem. Sci. 1999. Vol. 24. P. 255–259.
12. 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.
13. Lambelet P., Saucy F., Löliger J. Chemical evidence for interactions between vitamins E and C // Experientia. 1985. Vol. 41. P. 1384–1388.
14. Machlin L.J., Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients // FASEB J. 1987. Vol. 1. P. 441–445.
15. Mirvish S.S. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer // Cancer. 1986. Vol. 58. P. 1842–1850.
16. Rivett A.J. High molecular mass intracellular proteases // Biochem. J. 1989. Vol. 263. P. 625–633.
17. Romanchik J. E., Morel D. W., Harrison E. H. Distributions of carotenoids and  $\alpha$ -tocopherol among lipoproteins do not change when human plasma is incubated in vitro // J. Nutr. 1995. Vol. 125. P. 2610–2617.
18. Stadtman E.R. Protein oxidation and aging // Science. 1992. Vol. 257. P. 1220–1224.
19. 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 IV

М.Г. Узбеков

В статье рассматриваются некоторые низкомолекулярные антиоксиданты: жирорастворимые (витамин E,  $\beta$ -каротин, убихинон Q<sub>10</sub>) и водорастворимые (аскорбиновая кислота, глутатион, мочевая кислота), а также некоторые аспекты взаимодействия между низкомолекулярными антиоксидантами. Кроме того, впервые в отечественной литера-

туре описываются некоторые элементы вторичной защитной антиоксидантной системы, включающей липолитические ферменты, фосфолипазы, протеолитические ферменты.

**Ключевые слова:** низкомолекулярные антиоксиданты, жирорастворимые, водорастворимые, вторичная антиоксидантная система.

## LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN MENTAL DISORDERS. Communication IV

M.G. Uzbekov

Low-molecular weight antioxidants – lipid-soluble and water-soluble antioxidants as well as interaction between these types of antioxidants are described. Besides that the first time in our literature some elements of the second defense antioxidant system including lipolitic enzymes, phospholi-

pases and proteolytic enzymes are discussed.

**Key words:** Low-molecular weight antioxidants, lipid-soluble, water-soluble, second defense antioxidant system

Узбеков 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