

Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек (Сообщение I. Патофизиология оксидативного стресса)

Ю.В. Саенко, А.М. Шутов

**Кафедра экспериментально-клинической фармакологии и биохимии
и кафедра терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного
университета, г. Ульяновск**

The impact of oxidative stress on cardiovascular pathology in patients with kidney diseases (Part I. Pathophysiology of Oxidative Stress)

Yu.V. Saenko, A.M. Shutov

Ключевые слова: заболевания почек, оксидативный стресс, сердечно-сосудистая патология, хроническая почечная недостаточность.

Оксидативный стресс является составной частью патогенеза многих заболеваний. Причиной возникновения окислительного стресса является увеличение продукции свободных радикалов и (или) снижение эффективности антиоксидантных систем организма. В обзоре рассмотрены основные типы свободно-радикальных молекул и радикальных реакций. Освещены основные источники возникновения свободно-радикальных молекул в клетках и представлены механизмы свободно-радикального повреждения клеток и тканей. Особое внимание уделено внеклеточным и внутриклеточным физиологическим антиоксидантным системам. Дана характеристика основных типов антиоксидантных молекул и ферментов, а также их роли в поддержании внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала. Первое сообщение касается патофизиологии оксидативного стресса, второе будет посвящено клиническим аспектам проблемы.

Oxidative stress is a disturbance of the balance between oxidants and anti-oxidant system. Oxidative stress accompanies many renal diseases. Here we review recent data about toxic oxygen radicals and related compounds. Oxygen radicals can modify macromolecules such as lipids, proteins and nucleic acids inducing damage of cells and tissues. Cell anti-oxidant system is reviewed. Pathological mechanisms of oxidative stress as well as clinical aspects of the problem are discussed.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных с заболеваниями почек [73]. Одной из причин высокой частоты и тяжести сердечно-сосудистой патологии при заболеваниях почек является оксидативный стресс [68, 37]. Настоящий обзор посвящен роли оксидативного стресса в возникновении и прогрессировании заболеваний сердца и сосудов у больных с заболеваниями почек. Первое сообщение касается патофизиологии оксидативного стресса, второе будет посвящено клиническим аспектам проблемы.

Характеристика свободных радикалов и процессов свободно-радикального окисления

Радикалы (или свободные радикалы) – это молекулы, или отдельные атомы, имеющие неспаренные валентные электроны. Радикалы могут быть нейтральными или несущими заряд (катион-радикал и анион-ра-

дикал), короткоживущими или долгоживущими, что и определяет их активность [65]. Время жизни радикала зависит от множества причин. Как правило, наиболее короткоживущими являются атомы или небольшие молекулы, например, OH^\cdot – гидроксил радикал (радикалы принято изображать соответствующей химической формулой с точкой), O_2^- – супероксид-анион-радикал [23]. Короткоживущими могут быть и большие радикальные молекулы, несущие так называемый центрированный радикал, в котором неспаренный электрон локализован около какого-либо атома этой молекулы [39] (углерод-центрированные радикалы $\text{R-CH}_2-\text{CH}^\cdot-\text{CH}_2\dots$ или углерод-кислород-центрированные радикалы R-OO^\cdot).

Долгоживущими или стабильными являются радикалы, в которых неспаренный электрон делокализован между многими атомами. Аскорбат-радикал, радикалы коэнзима Q (бензосемихинон) и токофероксил-ра-

*Адрес для переписки: 432063, г. Ульяновск-63, а/я 4595. Шутову Александру Михайловичу
Телефон: (8422) 32-39-14. Шутов Александр Михайлович
E-mail: amsbu@mail.ru*

дикал являются примерами стабильных радикалов. Стабильность центрированного радикала зависит от положения окружающих его химических групп в молекуле. Так, например, некоторые нитрокислородные радикалы, хотя и имеют делокализованный электрон у атома кислорода, но стабильны благодаря наличию CH_3 -групп, которые «экранируют» радикальный центр от контакта с другими молекулами [1] (рис. 1).

Короткоживущие свободные радикалы, обладая высокой активностью, дают начало цепным радикальным реакциям. В процессе цепной химической реакции постоянно происходит генерация свободно-радикальных молекул. На одну исчезнувшую в ходе реакции радикальную молекулу обязательно генерируется одна или более новых радикальных молекул. Именно поэтому один радикал может вызвать химическое изменение многих других нерадикальных молекул, вовлекая их в цепную реакцию. В зависимости от числа вновь генерируемых свободных радикалов цепные радикальные реакции подразделяют на неразветвленные цепные реакции (на один исчезнувший радикал генерируется один новый), разветвленные (вместо одного исчезнувшего возникает два и более радикала) и цепные реакции с вырожденным разветвлением (на один исчезнувший радикал генерируется один новый, и в ходе реакции образуются промежуточные продукты, которые могут распадаться и давать жизнь новым радикальным молекулам) (рис. 2) [2].

Сталкиваясь с молекулой, свободный радикал отрывает от нее атом водорода, превращаясь в валентно насыщенную молекулу, и тем самым нейтрализуется. Подвергаясь атаке молекула сама превращается в свободный радикал. Вновь образовавшийся радикал может оторвать атом водорода от другой молекулы, прореагировав с другим радикалом или молекулой

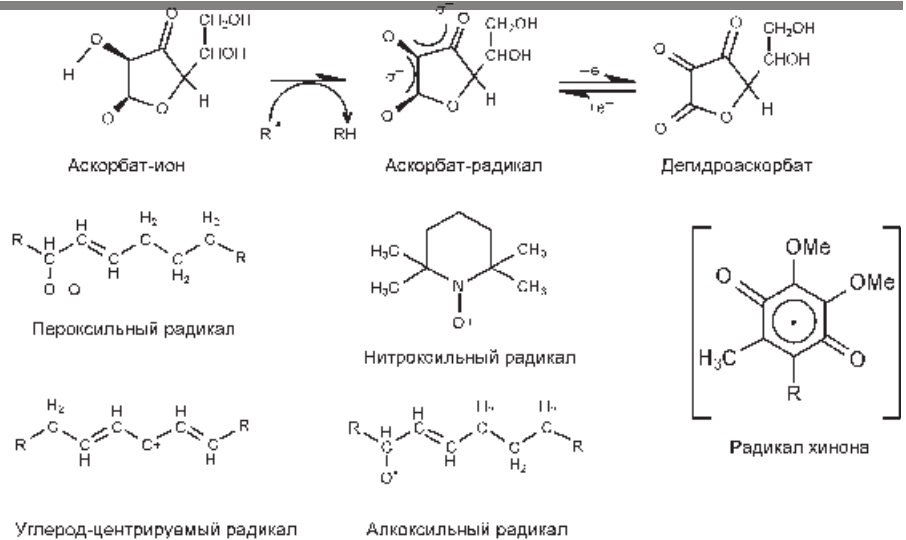


Рис. 1. Типы радикалов

кислорода. В последнем случае образуется пероксильный радикал ROO^* , который, в свою очередь, отрывая атом водорода от другой молекулы, превращается в органический пероксид ROOH . Такой тип вырожденных цепных реакций называется процессом автоокисления углеводов или свободно-радикальным окислением (СРО) (рис. 2) [3]. Под термином «перекисное окисление липидов» подразумевают процессы автоокисления углеводов, протекающие в мембранах или иных липид-содержащих компонентах клетки [39]. Состояние гомеостаза, характеризующееся увеличением содержания свободно-радикальных молекул, получило название «оксидативный стресс» [21]. Причиной оксидативного стресса может быть увеличение продукции свободных радикалов и (или) снижение эффективности антиоксидантных систем организма. Оксидативный стресс может быть локальным (при местном воспалении) и генерализованным (например, при радиоактивном облучении), умеренным (разрушению и модификации подвергаются отдельные биомолекулы) и сильным (приводит к гибели клеток или даже групп клеток) [11].

Причины возникновения свободно-радикальных молекул и их основные типы

Свободные радикалы могут возникать под воздействием внешних причин (радиация и ультрафиолетовое облучение), при распаде нестабильных молекул (липопероксиды и гидропероксиды), генерироваться в организме в процессе химических реакций и образовываться при механическом разрыве биополимеров. В настоящем обзоре будут рассмотрены только основные типы свободно-радикальных молекул, которые играют ключевую роль в возникновении оксидативного стресса при заболеваниях почек.

Основными типами радикальных молекул, генерируемых в клетках, являются активные формы кислорода, а также активные формы азота и их продукты [11]. К активным формам кислорода относятся супероксид-анион-радикал (O_2^-), гидроксильный (OH^*), пероксильный (ROO^*) и алкоксильный радикалы (RO^*). В процессе цепных реакций образуются продукты активных форм кис-

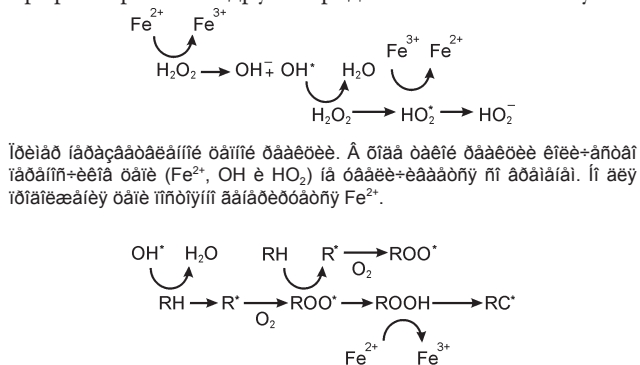


Рис. 2. Типы радикальных реакций

лорода, каковыми являются гидропероксиды (H_2O_2) и липопероксиды ($ROOH$) [25]. К активным формам азота относится оксид азота (NO) и пероксинитрит ($ONOO^-$). В клетках имеются особые ферментные системы, генерирующие супероксид-анион-радикал, оксид азота и пероксид водорода. Другие типы радикальных молекул возникают в процессе цепных реакций.

Комплекс III митохондрий (цитохромы C) является первичным и основным источником супероксид-анион-радикала, который образуется в результате одноэлектронного восстановления кислорода цитохромом C [79]. Подсчитано, что митохондрии могут превращать 2% поглощенного кислорода в супероксид-анион-радикал [21]. Кроме митохондриального комплекса III потенциальными источниками супероксид-анион-радикала являются ферменты метаболизма арахидоновой кислоты (липооксигеназа и циклооксигеназа) [38], ксантиноксидазы, НАДН/НАДФН оксидазы [27], цитохром р450 оксидазы [15]. Вклад каждой ферментной системы в общую продукцию супероксид-анион-радикала зависит от типа ткани и состояния клеток. Например, вклад семейств ксантиноксидаз в продукцию $O_2^{\cdot-}$ начинает ощущаться только при недостатке молибдена, который является кофактором этого фермента [67].

Основным источником NO является фермент эндотелиальная нитрооксид-синтаза, который относится к семейству цитохром р-450 оксидаз [50]. При некоторых патологических состояниях NO -синтаза также начинает генерировать супероксид-анион-радикал [61].

Генерация свободных радикалов происходит при целом ряде биологических процессов, в частности при окислении гидрофобных субстратов с участием НАДФ-оксидоредуктаз [56] и метаболизме арахидоновой кислоты [42]. В дыхательной цепи при переходе электронов на убихинон образуются его радикалы – бензосемихиноны. Фагоциты и В-лимфоциты генерируют супероксид-анион-радикал при помощи мембранных НАДН-оксидаз и используют его для разрушения чужеродных клеток [9]. Свободные радикалы образуются не только для целей ферментативного катализа (окисление субстратов), но и играют роль вторичных мессенджеров при активации ряда внутриклеточных сигнальных путей [21]. Так при гипоксии снижение генерации митохондриями супероксид-анион-радикалов служит для клетки показателем нехватки кислорода и необходимости перестройки ее метаболизма [74, 16].

Основным источником H_2O_2 является супероксид-дисмутаза, катализирующая превращение супероксид-анион-радикала в пероксид водорода. Пероксид водорода является внутриклеточным мессенджером. Изменение его концентрации отражается на активности протеинкиназы C и митоген-активируемых протеинкиназ [4]. Помимо этого, пероксид водорода является ключевой молекулой в процессе апоптоза. Увеличение внутриклеточной концентрации H_2O_2 выше критического уровня приводит к снижению внутриклеточного GSH/GSSG окислительно-восстановительного потенциала (редокс-потенциала) и вызывает апоптоз [30]. Необходимо отметить, что пероксид в присутствии ионов Fe^{2+} , Cu^+ , может разлагаться, давая самый активный и опасный гидроксильный радикал. Этот тип реакции, получивший название «реакции Фентона», характерен для водной среды клеток [65].

Супероксид-анион-радикал, оксид азота и пероксид водорода не могут участвовать в инициации цепных радикальных реакций и, с этой точки зрения, не представляют для клеток значительной опасности [65]. Источниками наиболее активных и разрушительных для клетки свободных радикалов являются липоперекиси, которые, являясь нестабильными молекулами, в присутствии инициаторов (ионы Fe^{2+} , Cu^+) могут распадаться с образованием гидроксильных (OH^{\cdot}) [60], пероксильных (ROO^{\cdot}) и алкоксильных (RO^{\cdot}) радикалов [41]. Механизм образования липопероксидов включает взаимодействие ненасыщенных остатков жирных кислот с гидроксильным радикалом или с синглетным (активированным) кислородом. В нормальных условиях вышеперечисленные радикалы не образуются, но при протекании некоторых патологических процессов происходит увеличение их образования, что приводит в активации свободно-радикального окисления липидов [25].

Пероксинитрит образуется в результате взаимодействия оксида азота и супероксид-анион-радикала [20]. Он не иницирует новых цепных реакций, но обладает высокой модифицирующей активностью [7].

Еще одним механизмом, приводящим к образованию свободных радикалов, является механический разрыв биополимеров. В химии давно известен тот факт, что механический разрыв связей происходит в основном по гомолитическому механизму, т. е. с образованием радикальных центров в месте разрыва. В организме механическое разрушение биомолекул происходит с высокой интенсивностью. В частности при артериальной гипертонии происходит ремоделирование артериальной стенки, что сопровождается разрывом коллагеновых и эластиновых волокон [70].

Механизм повреждающего действия свободных радикалов

Основной повреждающий эффект свободных радикалов заключается в разрушении мембран клеток, модификации белков [12] и ДНК [19]. Вклад повреждения белков и ДНК в общий патологический процесс, вызываемый СРО, становится заметным и, пожалуй, основным при облучении живых организмов большими дозами ионизирующего излучения. В случае инициации СРО внутренними причинами повреждения белков и ДНК на начальном этапе патологического процесса минимальны [10].

Наиболее подвержены СРО фосфолипиды, которые входят в состав клеточных мембран. Подверженность мембран свободно-радикальному окислению связана с наличием двойных связей в остатках жирных кислот фосфолипидов, однородностью среды и высоким содержанием кислорода в липидном бислое. Проникая в билипидный слой мембран, свободные радикалы иницируют цепные реакции автоокисления углеводов, в которые вовлекаются остатки жирных кислот фосфолипидов, в результате чего происходит их разрушение [3].

Механизм разрушения билипидного слоя заключается в образовании полярных групп (липопероксидов, кетонов, альдегидов) в гидрофобной области, что в итоге приводит к фрагментации фосфолипидов [22].

В цепные реакции автоокисления углеводов, протекающие в билипидном слое, также вовлекаются гидрофобные участки трансмембранных белков – Na^+ / K^+ АТФазы и Ca^{2+} АТФазы, что приводит к нарушению их функционирования [40]. Это увеличивает ток ионов Ca^{2+} внутрь клетки, что, в свою очередь, ведет к активации фосфолипазы A_2 , а также высвобождению арахидоновой кислоты, что может привести к некрозу клеток и тканей [34]. Кроме мембран, значительно подвержены СРО и липопротеины плазмы. Как полагают, их окислительная модификация служит одной из причин возникновения атеросклероза [66].

Основные причины, приводящие к возникновению оксидативного стресса, а также его последствия для клетки представлены на рис. 3.

Антиоксидантная система

Активация СРО *in vivo* не достигает значимых масштабов. Во-первых, при нормальных условиях концентрация свободных радикалов находится под контролем клеточных систем. Во-вторых, клетка и организм в целом имеют системы защиты от свободно-радикального окисления.

К внеклеточной защитной системе относятся различные биомолекулы плазмы и внеклеточной жидкости, задача которых собирать радикалы и молекулы, стимулирующие образование свободных радикалов (свободные ионы железа, меди). Считается, что ферментных систем, защищающих внеклеточную среду от СРО, нет. Хотя имеются данные о том, что входящий в состав липопротеинов высокой плотности белок Апо-А-I, обладает пероксидазной активностью [45].

В плазме можно выделить две большие группы молекул, входящих в состав антиоксидантной системы: собственно антиоксиданты и молекулы, связывающие ионы железа и меди. Антиоксидантами принято считать низкомолекулярные соединения, которые способны прерывать радикальные цепные реакции [1]. Такие соединения служат донорами атомов водорода для атакующих радикалов. Отдав атом водорода, антиоксиданты превращаются в стабильные радикалы. Последние либо выводятся из организма, либо восстанавливаются. Так, радикал аскорбата внутри клеток может опять превращаться в аскорбат, при этом донором атомов водорода является глутатион [51] или НАДФ(Н)Н [48].

В плазме присутствуют несколько истинных антиоксидантов. Наиболее изученными из них являются

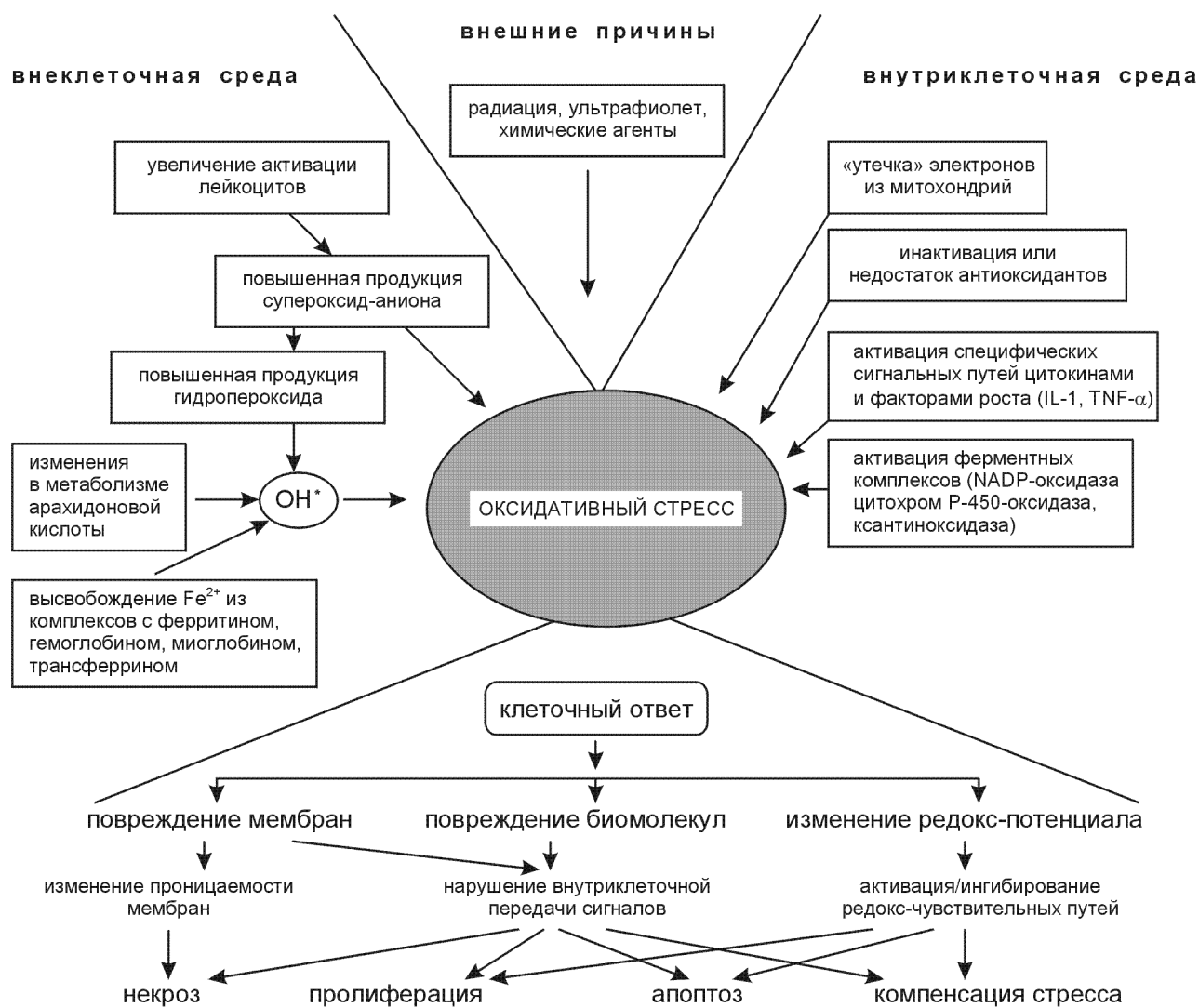


Рис. 3. Основные причины возникновения оксидативного стресса и типы возможного клеточного ответа

токоферол [14] и аскорбат [51]. Их плазменные концентрации очень малы, т. к. в плазму они попадают из пищи и в организме человека не синтезируются. Антиоксидантными свойствами обладают также некоторые аминокислоты и их производные, например, остатки тирозина и триптофана в трансмембранных белках [55], ацетилсеротонин [76], гормон мелатонин [64], а также некоторые стероиды [54] и билирубин [57]. Основные компоненты системы антиоксидантной защиты представлены в табл. 1.

Надо отметить, что в межклеточной жидкости и плазме концентрация свободных радикалов и перекисей

очень низка и находится на пределе детектирования. Концентрация перекисей в норме всегда ниже 1 мкМ, и поэтому обнаружить их в плазме технически очень сложно. В основном о процессе СРО судят по вторичным продуктам окисления: малоновому диальдегиду (МДА) [58], 4-гидроксиалкенам, карбонильным и SH-группам белков, отношению GSH/GSSG в плазме [33], диеновым конъюгатам и концентрации изопростаноидов в моче [62]. Именно на основе этих данных делают вывод о степени свободно-радикального окисления. Кроме того, информативными и часто используемыми показателями СРО являются МДА и 4-гидроксиалкены [58].

Таблица 1

Компоненты системы антиоксидантной защиты

Название (концентрация)	Основная защитная функция
Трансферрин (1,2–2,0 мг/мл)	Связывает ионы Fe ³⁺ и переносит их к клеткам. После связывания с трансферрином Fe ³⁺ уже не может участвовать в радикальных цепных реакциях [28]
Церулоплазмин (0,2–0,4 мг/мл)	Этот медь-содержащий белок выступает в роли ингибитора перекисного окисления липидов, поскольку обладает феррооксидантной активностью, превращая Fe ²⁺ в Fe ³⁺ , тем самым препятствует разрушению перекисей и ингибирует анио радикальных цепных реакций [29]
Альбумин (50–60 мг/мл)	Один из наиболее важных белков внеклеточной антиоксидантной защиты. Способен связывать Cu ⁺ и ионы Fe. Связанные с альбумином ионы меди (I) способны разрушать H ₂ O ₂ с образованием гидроксильного радикала. Последний генерируется в определенном сайте молекулы альбумина и, не освобождаясь из него, реагирует с аминокислотными остатками той же молекулы альбумина или связанными с ним полиненасыщенными жирными кислотами. Альбумин принимает на себя радикальную атаку, защищая мембраны клеток. Поврежденные молекулы альбумина замещаются новыми [13]
Токоферолы (10–20 мкг/мл)	Основные липорастворимые пищевые антиоксиданты плазмы. Выступают в качестве ловушки свободных радикалов, формируя при этом стабильные токофероксил-радикалы [14, 17]
Аскорбиновая кислота (20–80 мкмоль/л – плазма)	Основной водорастворимый пищевой антиоксидант внутриклеточной и межклеточной жидкости. Реагирует с радикалами, формирует аскорбат-радикал. Принимает участие в ферментативном катализе в качестве кофермента [17, 47]
Коэнзим Q (1,9 мкг/мг белка – митохондриальная мембрана; 0,7 мкг/мг белка – плазматическая мембрана)	Компонент дыхательной цепи. Является основным антиоксидантом мембран. Может восстанавливать токофероксил-радикал в токоферол и аскорбат-радикал в аскорбат как на внутренней стороне мембраны, так и на внешней. В клетке имеются ферменты, которые поддерживают коэнзим Q в восстановленном состоянии, используя НАДФН ₂ . Играет ключевую роль в защите мембран от СРО [18, 63]
Билирубин (3,5–20 мкмоль/л)	Конъюгированный, неконъюгированный и альбуминсвязанный билирубин является эффективным антиоксидантом. Низкая концентрация билирубина в плазме может привести к увеличению СРО компонентов плазмы. Окислительный стресс приводит к снижению концентрации не только аскорбата и токоферола, но и билирубина. Связанный с альбумином, билирубин может выступать в качестве ловушки для гидроксильных радикалов, генерируемых в молекуле альбумина [49, 57]
Супероксиддисмутаза ЕС 1.15.1.1.	Катализирует реакцию $2O_2^- + 2H^+ = H_2O_2 + O_2$. Имеет внутриклеточную локализацию. Во внеклеточную жидкость не секретируется. Существует 3 изоформы. Cu-Zn-форма имеет цитоплазматическую локализацию, Mg-форма – содержится в митохондриях [71, 24]
Семейство глутатионпероксидаз ЕС 1.11.1.9.	Катализирует реакции: $2GSH + H_2O_2 = GS-SG + 2H_2O$ (1) $2GSH + ROOH = GS-SG + ROH + H_2O$ (2) Имеет внутриклеточную локализацию. В качестве кофактора содержит селен. В семейство входят: собственно глутатионпероксидазы GPx, катализирующие реакцию (1) и локализованные в цитоплазме клеток, фосфолипидпероксидазы PhGPx, катализирующие реакцию (2) и контактирующие с цитоплазматической и митохондриальной мембранами. Семейство играет ключевую роль в защите клеточных мембран от выродившихся цепных радикальных реакций [9]
Семейство глутатион-S-трансфераз 2-го типа (GST) ЕС 2.5.1.18.	Катализируют реакции: $ROOH + GSH = RO-SG + H_2O$ $RO-SG + GSH = ROH + GS-SG$ В межклеточную жидкость не секретируются. Специфическая активность в отношении перекисей ниже, чем у PhGPx. Однако концентрация GST в клетке выше, чем PhGPx. GST в основном катализируют перенос молекулы глутатиона на субстрат [8, 78]
Каталаза ЕС 1.11.1.6	Катализирует реакцию: $2H_2O_2 = O_2 + 2H_2O$. Гемпротеин, содержит Mn(II). Обладает пероксидазной активностью в отношении некоторых субстратов (например этанола). Локализация внутриклеточная. Наибольшая концентрация в эритроцитах. Каталаза менее активна в отношении перекиси водорода, чем GPx, и неактивна в отношении липопероксидов. При окислительном стрессе каталаза начинает играть важную роль в разложении перекиси водорода [46]

В организме активация процессов СРО происходит чаще локально. Так, в случае возникновения атеросклеротических бляшек, наблюдается локальная активация СРО [75]. Источником такой активации может служить воспаление, которое всегда связано с генерацией перекиси водорода и ее разложением в присутствии железа, а также с утечкой супероксид-анион-радикалов из нейтрофилов и макрофагов [53].

Основу внутриклеточной антиоксидантной системы составляет трипептид – глутатион [52], антиоксиданты – аскорбат [47] и убихинон [18], ферменты – глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, супероксиддисмутатаза и каталаза [46]. Внутри клетки борьба идет с липопероксидами и высокой концентрацией гидроперекисей при участии ферментов глутатионпероксидазы [6], каталазы [46] и глутатион-S-трансферазы [8]. К внутриклеточной антиоксидантной системе относят еще два белка: глутаредоксин и тиреодоксин, роль которых двояка. Основная их функция – восстановление SH-групп белков и поддержание их в восстановленном состоянии [31]. Тиреодоксин и глутаредоксин поддерживаются в восстановленном состоянии GSH-зависимой глутаредоксинредуктазой и НАДФ-зависимой тиреодоксинредуктазой соответственно, последняя также участвует в восстановлении аскорбат-радикала в аскорбат [48].

Помимо основной функции, глутаредоксин и тиреодоксин играют существенную роль в поддержании внутриклеточного редокс-потенциала [69]. При повышении редокс-потенциала эффективность окислительного фосфорилирования снижается [79]. Кроме этого, редокс-потенциал влияет на экспрессию ряда генов [69, 43]. Например, активность факторов транскрипции NF- κ B и AP-1 непосредственно связана с величиной редокс-потенциала, и изменение последнего отражается на экспрессии генов, в регуляции которых участвуют эти факторы [44].

Сегодня уже очевидно, что ферменты антиоксидантной защиты принимают участие только в защите клетки от СРО [59]. Их функции гораздо шире и растет понимание того, что защита от перекисей – это не единственная функция данных ферментов [35]. Так, кроме поддержания внутриклеточного потенциала, глутатион и связанные с ним ферменты принимают участие в регуляции клеточного метаболизма, процессов пролиферации и деления [32].

Естественно предположить, что изменение концентрации свободных радикалов может привести к нарушению метаболизма клеток и тканей. Эти процессы могут быть прямо не связаны с радикальными цепными реакциями [26]. Существует мнение, что при умеренном окислительном стрессе вклад свободных радикалов и продуктов СРО в патологию заключается в их взаимодействии с внутриклеточными сигнальными системами [77]. Так например, пероксинитрит и синглетный кислород, реагируя с остатками триптофана и тирозина в белках, могут препятствовать их фосфорилированию соответствующими тирозинowymi и триптофанowymi киназами, что создает помехи для нормального функционирования внутриклеточных сигнальных систем [36]. В литературе четко прослеживается тенденция оценивать роль радикалов и антиоксидантных систем в развитии патологии с позиций их участия в процес-

сах регуляции внутриклеточных систем и экспрессии генов [5, 72].

Таким образом, понятие «окислительный стресс» за последнее десятилетие претерпело значительную эволюцию. Если в конце 80-х годов под «окислительным стрессом» понимали только активацию процессов свободно-радикального окисления биомолекул, то в последние годы свободные радикалы стали рассматривать еще и как внутриклеточные мессенджеры. В связи с этим возникла необходимость переоценки роли свободных радикалов при различных патологических состояниях, в том числе и при заболеваниях почек.

Литература

1. Розанцев Э.Г., Шолле В.Д. Органическая химия свободных радикалов. М., 1979.
2. Семенов Н.Н. Цепные реакции. М., 1986.
3. Эммануэль Н.М. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. М., 1965.
4. Abe M.K., Chao T.S., Solway J. et al. Hydrogen peroxide stimulates mitogen-activated protein kinase in bovine tracheal myocytes: implications for human airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 577–585.
5. Allen R.G., Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Rad Biol Med* 2000; 28: 463–499.
6. Arai N., Imai M., Koumura H. et al. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase plays a major role in preventing oxidative injury to cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 4924–4933.
7. Arteel G.E., Briviba K., Sies H. Protection against peroxynitrite. *FEBS Letters* 1999; 445: 226–230.
8. Awasthi Y.C., Zimniak P., Singhal S.S., Awasthi S. Physiological role of glutathione S-transferases in protection mechanisms against lipid peroxidation: A commentary. *Biochem Arch* 1995; 11: 47–54.
9. Babior B.M. NADPH oxidase: An update. *Blood* 1999; 93: 1464–1476.
10. Beckman K.B., Ames B.N. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997; 272: 19633–19636.
11. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Phys Rev* 1998; 78: 548–581.
12. Berlett B.S., Stadtman E.R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 20313–20316.
13. Bourdon E., Blache D. The importance of proteins in defense against oxidation. *Antioxid Redox Signal* 2001; 3: 293–311.
14. Brigelius-Flohe R., Traber M.G. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 1999; 13: 1145–1155.
15. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840–844.
16. Candel N.S., Schumacker P.T. Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1880–1889.
17. Carr C.A., Zhu B.-Z., Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and α -tocopherol (vitamin E). *Circ Res* 2000; 87: 349–354.
18. Crane F.L. Biochemical functions of Coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 591–598.
19. Croteau D.L., Bohr V. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 25409–25412.
20. Davis K.L., Martin E., Turko I.V., Murad F. Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 203–236.
21. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
22. Frey B., Haupt R., Alms S. et al. Increase in fragmented phosphatidylcholine in blood plasma by oxidative stress. *J Lipid Res* 2000; 41: 1145–1153.
23. Fridovich I. Superoxide anion radical ($O_2^{\cdot-}$), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997; 272: 18515–18517.
24. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 97–112.
25. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effectors action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529–1542.
26. Griending K.K., Sorescu D., Lassegue B., Usio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology.

- Arterioscler. Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2175–2183.
27. *Griendling K.K., Sorescu D., Usbio-Fukai M.* NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86: 494–501.
 28. *Hallivell B.* Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res* 1999; 1: 261–272.
 29. *Hallivell B., Gutteridge J.M.* The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1–8.
 30. *Hoidal J.R.* Reactive oxygen species and cell signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 661–663.
 31. *Hotmgren A.* Thioredoxin and Glutaredoxin Systems. *J Biol Chem* 1989; 264: 13963–13966.
 32. *Irani K.* Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival. *Circ Res* 2000; 87: 179–183.
 33. *Jones D.P., Mody V.C., Carlson J.L.* et al. Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of again from decline in antioxidant defenses. *Free Rad Biol Med* 2002; 33: 1290–1300.
 34. *Kavanagh R.J., Kam P.C.A.* Lazaroids: efficacy and mechanism of action of the 21-aminosteroids in neuroprotection. *Br J Anaesth* 2001; 86: 110–119.
 35. *Klatt P., Lamas S.* Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur J Biochem* 2000; 267: 4928–4944.
 36. *Klotz L.-O.* Oxidant-induced signaling: Effects of peroxynitrite and singlet oxygen. *Biol Chem* 2002; 383: 443–456.
 37. *Koken T., Serteser M., Kabraman A., Gokce C.* Oxidative stress markers in hepatitis C infected hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15: 302–307.
 38. *Kontos HA., Wei E.P., Ellis E.F.* et al. Appearance of superoxide anion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circ Res* 1985; 57: 142–150.
 39. *Kosbi J.K. (ed).* Free radicals. NY, 1980
 40. *Kourie J.I.* Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. *Am J Physiol* 1998; 275: C1–C24.
 41. *Kramer J.H., Dickens B.F., Weglicki W.B.* Phospholipid hydroperoxides are precursors of lipid alkoxyl radicals produced from anoxia/reoxygenated endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 371–381.
 42. *Kuhn H.* Biosynthesis, metabolism and biological importance of the primary 15-lipoxygenase metabolites 15-hydro(peroxy)-5Z,8Z,11Z,13E-eicosatetraenoic acid and 13-hydro(peroxy)-9Z,11E-octadecadienoic acid. *Prog Lipid Res* 1997; 35: 203–206.
 43. *Kunsch C., Medford R.M.* Oxidative Stress as a Regulator of Gene Expression in the Vasculature. *Circ Res* 1999; 85: 753–766.
 44. *Manna S.K., Zhang H.J., Yan T.* Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappa β and activated protein-1. *J Biol Chem* 1998; 273: 13245–13254.
 45. *Masbima R., Yamamoto Y., Yoshimura S.* Reduction of phosphatidylcholine hydroperoxide by apolipoprotein A-I: purification of the hydroperoxidoreducing proteins from human blood plasma. *J Lipid Res* 1998; 39: 1133–1140.
 46. *Mates J.M., Perez-Gomez C., Nunez de Castro I.* Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999; 32: 595–603.
 47. *May J.M.* Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane. *FASEB J* 1999; 13: 995–1006.
 48. *May M.J., Cobb C.E., Mendiratta S.* et al. Reduction of the Ascorbyl free radical to ascorbate by thioredoxin reductase. *J Biol Chem* 1998; 273: 22039–22045.
 49. *Mayer M.* Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 2000; 46: 1723–1727.
 50. *Mc Hugh J., Cheek D.J.* Nitric oxide and regulation of vascular tone: pharmacological and physiological considerations. *Am J Critical Care* 1998; 7: 131–140.
 51. *Meister A.* Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J Biol Chem* 1994; 269: 9397–9400.
 52. *Meister A.* Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer Res* 1994; 54: 1969–1975.
 53. *Mizuto O., Yoshimitsu K., Tomobiko A.* et al. Oxidative stress by tumor-derived macrophages suppresses the expression of CD3 chain of T-cell receptor complex and antigen-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13119–13124.
 54. *Mooradian A.D.* Antioxidant properties of steroid. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 509–511.
 55. *Moosman B., Bebl C.* Cytoprotective antioxidant function of tyrosine and tryptophan residues in transmembrane proteins. *Eur J Biochem* 2000; 267: 5687–5692.
 56. *Morehouse K.M., Mason R.P.* The transition metal-mediated formation of the hydroxyl free radical during the reduction of molecular oxygen by ferredoxin-ferredoxin: NADP+Oxidoreductase. *J Biol Chem* 1988; 263: 1204–1211.
 57. *Neuzil J., Stocker R.* Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for α -Tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1994; 269: 16712–16719.
 58. *Nielsen F., Mikkelsen B.B., Nielsen J.B.* et al. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997; 43: 1209–1214.
 59. *Paolicchi A., Dominichi S., Pompella A.* Glutathione catabolism as a signaling mechanism. *Biochem Pharmacol* 2002; 64 (5–6): 1027–1035.
 60. *Pinchuk I., Schnitzer E., Lichtenberg D.* Kinetic analysis of copper-induced peroxidation of LDL. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1389: 155–172.
 61. *Pou S., Pou W.S., Bredt D.S.* et al. Generation of superoxide by purified brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 24173–24176.
 62. *Pratico D., Barry O.P., Lawson J.A.* et al. IPF2a-I: An index of lipid peroxidation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3449–3454.
 63. *Rauchova H., Drabota Z., Lenaz G.* Function of Coenzyme Q in the cell: Some biochemical and physiological properties. *Physiol Res* 1995; 44: 209–216.
 64. *Reiter R.J.* Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *News Physiol Sci* 2000; 15: 246–250.
 65. *Rice-Evance C.A., Diplock A.T., Symons M.C.R.* The techniques in free radical research. Elsevier, Amsterdam, 1991.
 66. *Salonen J.T., Nyyssonen K., Salonen R.* et al. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 840–845.
 67. *Sanders S.A., Eisenthal R., Harrison R.* NADH oxidase activity of human xanthine oxidoreductase – generation of superoxide anion. *Eur J Biochem* 1997; 245: 541–548.
 68. *Schachinger V., Zeiber A.M.* Atherogenesis – recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2055–2064.
 69. *Schafer F.Q., Buettner R.G.* Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 1191–1212.
 70. *Taylor R.W.* Mechanical deformation of the arterial wall in hypertension: A mechanism for vascular pathology. *Am J Med Sci* 1998; 316: 156–161.
 71. *Teixeira H.D., Schumacher R.I., Meneghini R.* Lower intracellular hydrogen peroxide levels in cells overexpressing CuZn-superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 7872–7875.
 72. *Thamnickal V.J., Fanburg B.L.* Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L1005–L1028.
 73. *United States Renal Data System.* USRDS Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD. 1999.
 74. *Vanden Hoek T.L., Becker L.B., Shao Z.* et al. Reactive oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induce preconditioning in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1998; 272: 18092–18098.
 75. *White C.R., Brock T.A., Chang L.-Y.* et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1044–1048.
 76. *Wolfler A., Abujia P.M., Schbauenstein K., Liebmann P.M.* N-acetylsertotonin is a better extra- and intracellular antioxidant than melatonin. *FEBS Letters* 1999; 449: 206–210.
 77. *Wolin M.S.* Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1430–1442.
 78. *Yang Y., Cheng J.-Z., Singhal S.S.* et al. Role of glutathione S-transferases in protection against lipid peroxidation. *J Biol Chem* 2001; 276: 19220–19230.
 79. *Zhao Y., Wang Z.B., Xu J.-X.* Effect of cytochrome c on the generation and elimination of O₂[•] and H₂O₂ in mitochondria. *J Biol Chem* 2003; 278: 2356–2360.