

BİOLOGİYA

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В ЖИВЫХ СИСТЕМАХ

**А.М.МАГЕРРАМОВ, И.А.АЛИЕВ, У.Ф.АСКЕРОВА,
Л.М.СУЛЕЙМАНОВА, М.Н.МАГЕРРАМОВ**
ahmedov_n@rambler.ru

Исследования последних лет показали, что причиной многих патологических процессов, протекающих в организме, являются активные формы кислорода.

В данной работе описывается роль АФК в метаболизме клеток, их повреждающее действие и различные “линии” защиты живых форм.

К настоящему времени наука осознала тот факт, что в основе многих патологических процессов лежат физико-химические изменения, связанные с деструктивным действием активных форм кислорода.

В данной работе хотелось бы поговорить о роли АФК в метаболизме клеток, их повреждающем действии и различных “линиях” защиты живых форм.

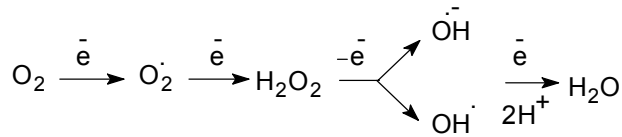
Составляющие живых форм известно. Установлено, что патологии чаще всего связаны с нарушениями свойств липидного слоя мембран клеток и липопротеидов плазмы крови. Липидный слой мембран выполняет функции структурной основы для белково-липидных комплексов, плазматической мембраны клеток, ионных каналов и рецепторов, функции барьера для ионов и гидрофильных молекул. Барьерная функция обеспечивается гидрофобным фрагментом фосфолипидных молекул – жирными кислотами (насыщенными и ненасыщенными). Обе эти функции липидного слоя мембран нарушаются в патологии и служат причиной развития одних болезней и осложняют течение других [1].

Нарушения липидного слоя мембран может быть связано с различными факторами: процессами, происходящими в самой клетке, процессами межклеточного взаимодействия, процессами, протекающими в самих фосфолипидах и, безусловно, внешними факторами.

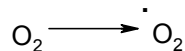
Какова роль АФК во всем этом? Как они возникают? Ясно, что молекулярный кислород является также и окислителем живых систем. Данное его свойство определяется особенностью его строения. Вступая в реакцию, молекулярный кислород имеет два неспаренных электрона с антипараллельными спинами. В результате взаимодействия кислорода возможно образование короткоживущих комплексов – это радикалы кислорода, ненасыщенных жирных кислот в составе липидов и радикалы фенольных производных (убихинон,

флавин, токоферол и т.д.).

Реализуя свои способности окислителя, молекулярный кислород присоединяет себе электроны, образует супероксидный анион-радикал [O_2^-], пероксид водорода [H_2O_2], гидроксид радикал [OH^-] и гидроксил радикал [OH^\cdot].

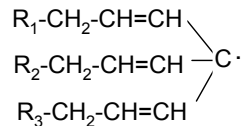


Кроме того, возможно и изменение спинового состояния электронов молекулярного кислорода (при наличии дополнительного источника энергии) и образование синглетного кислорода, также обладающего свойствами окислителя:

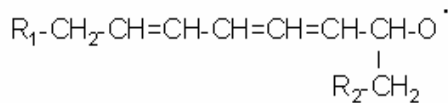


К АФК уместно отнести и свободные радикалы, образующиеся в различных реакциях клеточного метаболизма. Например, в результате окислительной атаки жирных кислот, фенольных производных возможно образование следующего типа интермедиатных радикалов:

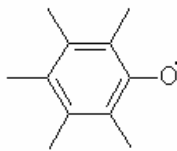
1. L – липидный радикал



2. LO^\cdot - алкоксильный радикал, например такого типа:



3. Семихиноны



4. Феноксильный радикал



Учитывая тот факт, что супероксидный-анион может как отдавать, так и принимать электроны, то он может быть как окислителем так и восстановителем. Несмотря на то, что как окислитель он весьма слаб, в клетке он все же выступает как окислитель. Как правило, он реагирует с небольшими органическими молекулами типа катехоламинов, низкомолекулярных тиолов, аскорбатов и тетрагидроптеринов. В кислой среде он образует более активный окислитель – гидропероксильный радикал [H_2O^\cdot] [2,3]. Супероксид также окисляет в клетке простетические

группы Fe/S-содержащих дегидрогеназ (аконитазы, фумаразы, дегидрогеназа 6-фосфоглюконата) до нестабильного соединения теряющего ионы железа.

Гидроксид-радикал как окислитель, безусловно, активнее супероксид-аниона. Он способен атаковать белки, фосфолипиды, нуклеиновые кислоты.

H_2O_2 – практически инертен, но он гидрофобен и способен легко проникать через клеточную мембрану, в отличие от супероксид-аниона, несущего заряд и неспособного преодолеть мембранный барьер. Избыток последнего в клетке под действием супероксиддисмутазы (СОД) превращается в перекись водорода.

Результатом взаимодействия супероксид-аниона с NO-радикалом, образуемого NO-синтазой и обладающего целым рядом важнейших биологических свойств, является окислитель пероксинитрит $[ONOO^-]$. Пероксинитрит выполняет функции регулятора тонуса кровеносных сосудов. NO-обладает сосудорасширяющими свойствами, а супероксид нейтрализует его, и таким образом, обеспечивает сосудосуживающее действие.

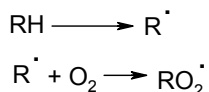
Пероксинитрит - сильный окислитель. Помимо этого в кислой среде, а также в присутствии ионов Fe^{2+} он способен генерировать гидроксид-радикал.

Изучение цепных реакций [8-10] способствовало созданию представлений о свободно радикальном цепном механизме ПОЛ в модельных системах [57, 1, 59] по аналогии с жидкофазным окислением углеводов [59-61]. По мнению некоторых авторов [62,63], такой механизм характерен для процессов ПОЛ, происходящих *in vivo*. Данные об участии в изучаемых процессах специализированных ферментативных систем указывают на неидентичность реакций ферментативного ПОЛ в организме и неферментативного - в модельных системах.

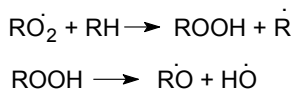
Образование свободнорадикальных промежуточных продуктов при ферментативном ПОЛ подтверждено экспериментально [64-67]. Однако протекание цепных реакций, сопровождающихся удлинением и разветвлением цепи [9, 10, 62, 63], вряд ли возможно, так как дальнейшее превращение лабильных радикальных промежуточных продуктов носят ферментативный характер [64-67]. О различии реакций неферментативного и ферментативного ПОЛ свидетельствует уже и то, что субстратом неферментативного окисления в тканях млекопитающих могут быть любые ненасыщенные жирные кислоты, в том числе и моноеновые [59,61], тогда как ферментативного - только полиненасыщенные жирные кислоты, содержащие 1,4-цис, циспентадиеновые группировки [64-67].

Независимо от того, протекает процесс ферментативно или неферментативно, рассмотрим основные элементарные стадии - инициирование, продолжение, обрыв цепи.

1. Зарождение цепи:



2. Продолжение цепи:



3. Обрыв цепи:

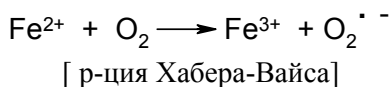


Образование свободных радикалов, инициирующих свободнорадикальное цепное окисление возможно при действии токсических соединений, некоторых антибиотиков и ксенобиотиков, при фотохимическом воздействии, например, УФ - облучении изолированных мембран клеток и кожи животных и человека, при облучении этих объектов в присутствии сенсibilizаторов, т.к. фурукуморины используются при терапии кожных заболеваний [1].

Возможна постишемическая активация перекисного окисления липидов, приводящая к нарушению функций различных органов, чаще мозга (после реанимации) и сердца (после инфаркта) [58]. Хотелось бы отметить, что супероксидный радикал продуцируется появлением субстрата ксантиоксидазы при гипоксии или нарушении обмена веществ [58], фагоцитирующими клетками-гранулоцитами и моноцитами крови и тканевыми макрофагами [58]. Интересно отметить то, что сами перекиси, образующиеся при ПОЛ, чаще не являются первопричиной появления патологий в организме. Перекиси липидов являются интермедиатами, которые используются организмом для синтеза биологически активных веществ - простагландинов, тромбоксанов, стероидных гормонов и т.д. [30-33]. Поэтому их нельзя рассматривать как нежелательные продукты окисления. Склонны считать, что этому способствуют продукты глубокого окисления (альдегиды, кетоны, кислоты и т.д.) [29].

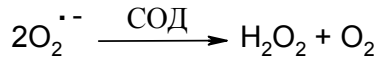
Интересно обсудить и роль ионов железа в ПОЛ. Функциональная необходимость железа как необходимого элемента метаболизма, как фактора играющего важную роль в окислительно-восстановительных процессах при эритрозе, тканевом дыхании и ряде биохимических реакций бесспорна [13]. Недостаток, равно как и избыток железа в организме приводит к нарушению функции различных органов, таких как печень, селезенка и, в первую очередь, костный мозг. Но, тем не менее, как считают многие исследователи, ионы железа могут катализировать свободнорадикальные процессы и присутствуют во всех биологических жидкостях [14-19]. Само по себе свободное окисление является физиологическим процессом, но появление цитотоксичного ионизированного железа в количестве, превышающим трансферриновую емкость, приводит к патологической направленности в реакциях свободнорадикального окисления. Как следствие, чрезмерное образование гидроксильного и липидных радикалов [14-21]. К сегодняшнему дню установлено, что цитотоксическим эффектом обладают ионы Fe^{2+} , а не Fe^{3+} [14]. Повреждение биологических мембран и других компонентов клетки осуществляется с участием Fe^{2+} в результате образования свободных радикалов в результате ниже перечисленных реакций.

1. Образование супероксидного радикала при автоокислении Fe^{2+} кислородом



Далее превращение $\text{O}_2^{\cdot -}$ может пойти разными путями:

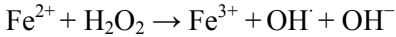
а) $O_2^{\cdot-}$ под действием супероксиддисмутазы (СОД) превращается в перекись водорода, которая



используется для синтеза гипохлорита или разлагается нерадикальным путем под действием каталазы и глутатионпероксидазы [14,16,24,25].

б) при недостатке СОД супероксид взаимодействует с окисью азота и при этом образуется пероксинитрит (см. выше), повреждающий эпителий и нарушает регуляцию сосудистого тонуса и артериального давления [14, 16.24.25].

2. Гидроксильный радикал образуется при наличии в клетке перекиси водорода и Fe^{2+} .



3. Окислительное повреждение биомолекул связано с появлением новых свободных радикалов как результат взаимодействия несвязанных ионов железа с органическими гидроперекисями



LO (липоксидрадикал) - начало новой цепи окисления липидов [26,8].

Таким образом, учитывая то, что выше перечисленные реакции являются универсальными физиологическими процессами и свойственны любому виду клетке и тканей, то можно утверждать следующее: при любом критическом состоянии, когда имеется спазм сосудов системы микроциркуляции, недостаток кислорода с последующим его избытком (искусственная вентиляция легких, гипербарическая оксигенация, реперфузия), а также метаболический ацидоз и гибель клеток и универсальный процесс синтеза свободных радикалов принимает катастрофические размеры и скорости. Причина этого избыток ионов Fe^{2+} [27].

При патологических процессах источником $O_2^{\cdot-}$ может быть НАДН-оксидаза, а также ксантинооксидаза-фермент, продуцирующий при окислении ксантина и гипоксантина [28]].

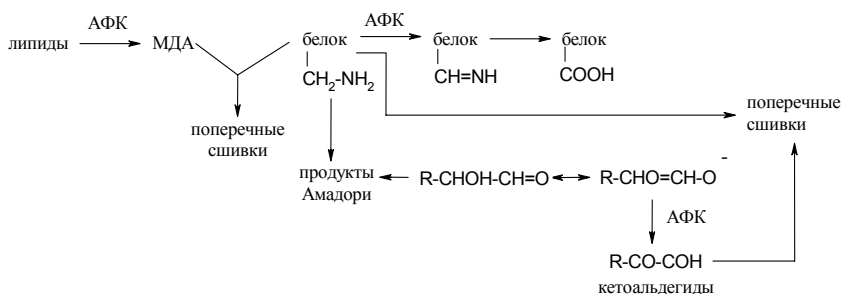
Ионы меди, связанные с аминокислотами или альбумином, могут участвовать в образовании радикалов [34,35]. Кроме того, образующиеся радикалы могут взаимодействовать с лигандом ионов меди, вызывая его разрушение [36].

В целом прооксидантам (системы принимающие участие в активации ПОЛ) можно отнести легко самоокисляющиеся соединения, образующиеся свободные радикалы (витамин А, Д, нафтохиноны), восстановители (НАДФН, липоевая кислота, низкие концентрации аскорбиновой кислоты) и свободнорадикальные продукты, различные по своему происхождению и химической природе [8].

Параллельно с окислительным повреждением мембранных липидов могут происходить процессы повреждения белков, нуклеиновых кислот посредством АФК [4,5].

Амино- и сульфгидрильные группы белков особенно легко окисляются АФК и гипохлоритом, образуя в результате миелопероксидных реакций в клетке из H_2O_2 . Данный процесс как правило обратим и зависит от энергетического потенциала клетки и наличия в ней восстановленных форм глутатиона, цистеина, тиоредоксина. В белковых молекулах также легко окисляются лизин, тирозин и карбоксильные группы дикарбоновых аминокислот. В результате

данных повреждающих реакций накапливаются орто- и мета-тирозин, метионинсульфоксид и разнообразные карбонильные производные белков [6]. Белковые карбонилы, легко образуют поперечные сшивки с NH_2 -группами. Взаимодействие белка с малоновым диальдегидом, образующегося при перекисном окислении липидов, приводит к образованию поперечных сшивок между белками или белками и другими молекулами, содержащими NH_2 -группы. Аналогично осуществляется взаимодействие белков с кетоальдегидами, образующихся при окислении сахаров. С другой стороны, альдегидная группа сахара может непосредственно взаимодействовать с амингруппой белков, обеспечивая образование ряда гликированных производных белка (Шиффовы основания), внутримолекулярная перегруппировка которых приводит к образованию продуктов Амадори. Наиболее легко гликированию подвергаются аминогруппы лизина, если они расположены в пептидной цепи по соседству с пролином [7]:



В целом, окисление белков приводит как нарушению, так и модификации их функций [6].

Взаимодействие АФК с нуклеиновыми основаниями ДНК и РНК приводит к гидроксильрованию и нарушает регуляцию упаковки двойной спирали ДНК и стабильности РНК. Это вызывает фрагментацию молекул нуклеиновых кислот (данные дефекты с трудом поддаются восстановлению). Более легкими для восстановления являются окислительные повреждения дезоксирибозы, вызываемые прямой атакой гидроксид-радикала.

Окислительный метаболизм нуклеиновых кислот с АФК происходит в организме весьма часто. Большинство из них не имеет последствий для организма (специальная многоступенчатая система антиоксидантной защиты) [2].

Организм человека, на наш взгляд - это самый универсальный биохимический, физиологический механизм, созданный природой за всю историю своего развития. Согласно современным представлениям, существуют различные линии защиты живых форм от кислорода, то есть различные системы антиоксидантной защиты клеток. К ним, как правило, относят ферменты и низкомолекулярные соединения, препятствующие образованию свободных радикалов, неорганические соединения, биополимеры, надмолекулярные структуры и органеллы (таблица 1).

Антиоксиданты в живых системах

Антиоксиданты	Локализация	Функции
Ферменты и белки		
Си/ Zn –СОД	Эритроциты, цитоплазма	Тушение O_2^-
Мп-СОД	Митохондрии	Тушение O_2^-
Внеклеточная СОД	Плазма крови, стенки сосудов	Тушение O_2^-
Каталаза	Пероксисомы	Тушение H_2O_2
Глутатионпероксидаза	Цитоплазма, митохондрии	Деградация H_2O_2 и перекисей липидов
Глутатионтрансфераза	Клеточные мембраны, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, цитозоль	Деградация перекисей липидов
Ферритин	Цитоплазма	Хелатор Fe^{2+}
Трансферин	Внеклеточная среда	Хелатор Fe^{2+}
Лактоферин	Внеклеточная среда	Хелатор Fe^{2+}
Церуплазмин	Внеклеточная среда	Хелатор Cu^{2+} , окисление Fe^{2+} , тушение O_2^-
Альбумин	Внеклеточная среда	Хелатор Cu^{2+} , тушение OH^{\cdot} , LOO^{\cdot} , $HOCl$
Низкомолекулярные соединения		
Витамин Е	Биомембраны	Тушение OH^{\cdot} , LOO^{\cdot} , $HOCl$ и т.д. Тушение OH^{\cdot} , LOO^{\cdot} , $HOCl$ и т.д.
Убихинол	Биомембраны	Тушение OH^{\cdot}
Каротиноиды	Биомембраны	LOO^{\cdot} , $HOCl$ и O_2^-
Витамин С	Цитоплазма	Тушение OH^{\cdot} , O_2^-
Карнозин	Цитоплазма	Тушение OH^{\cdot} , O_2^- и нейтрализация гипохлорита
N-ацетилцистеин	Цитоплазма	Неизбирательное тушение АФК
Таурин	Цитоплазма	Нейтрализация гипохлорита
Глутатион	Цитоплазма, митохондрии	Тушение OH^{\cdot} , O_2^-
Мочевая кислота	Кровь	Предотвращение перекисного окисления липидов
Белурубин	Кровь	Предотвращение перекисного окисления липидов

Ионы марганца способны в широком диапазоне рН формировать цикл дезактивации супероксид-аниона [75].

Все антиоксиданты играют в тканях различную роль. На наш взгляд, деление на прооксидантов и антиоксидантов весьма условно. Одно и то же соединение в определенных условиях может проявлять весьма противоречивые свойства. Возможно, этим и объясняется сложность создания, применения и т.д. различных лекарственных препаратов обладающих антиоксидантными свойствами.

Супероксиддисмутаза контролирует клеточный уровень супероксид-аниона, дисмутируя его избыток в перекись водорода. Однако СОД в присутствии избытка перекиси водорода может образовать гидроксид-радикал, который атакует соли СОД и как следствие её фрагментация и потеря активности. Установлено, что многие патологии человека, вызванные ростом АФК, протека-

ют на фоне пониженной активности или генетически обусловленного дефицита СОД (склероз, болезнь Альцгеймера и т.д.) [46].

Известно, что глутатион и ферменты его метаболизма - одна из важнейших антиоксидантных систем, которая защищает от вирусного воспаления [51,52]. При всех пяти острых (ОВГ) и хронических вирусных гепатитах (ХВГ) в эритроцитах увеличиваются активности глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) и снижается концентрация восстановленного глутатиона. В плазме аккумулируется ГПО, глутатионтрансфераза (ГТ) и α -глутамилтрансфераза (ГГТ). Очевидно, изменения в системе глутатиона в эритроцитах являются реакциями на оксидативный стресс, а в плазме крови – последствиями воспаления и цитолиза гепатоцитов кислорода [56]. Каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза участвуют в восстановлении органических пероксидов. Глутатионпероксидаза активно восстанавливает и перекись водорода.

Белки - хелаторы металлов переменной валентности препятствуют использованию этих ионов в качестве доноров электронов. Процесс высвобождения железа из ферритина всегда включает стадию восстановления в анаэробных условиях с участием O_2^- . Но при кислых значениях рН, эти реакции протекают быстрее и высвободившееся железо может активировать ПОЛ и наиболее эффективным восстановителем железа будет аскорбиновая кислота [14]. При этом в аэробных условиях восстановление железа из феррита в 85% и ингибируется супероксиддисмутазой [15].

Трансферин, лактоферин и церуплазмин – белки острой фазы воспаления. Они способны повышать свою концентрацию в результате нарушения гомеостаза. Под воздействием повреждений выделяются биологически активные вещества, способствующие увеличению синтеза интерлейкина-1 [37-39]. Стимуляция защитных сил организма и увеличение синтеза белков острой фазы, в частности, церуплазмينا, приводит к росту концентрации последнего при воспалении [23, 16. 40-44]. Отмечается, что снижение уровня сывороточного железа при развитии воспалительных процессов, объясняет существенное снижение концентрации трансферина и рост концентрации лактоферина. Важная роль лактоферина [42] также сводится межклеточной кооперации фагоцитирующих клеток. Что выражается в способности мононуклеарных фагоцитов поглощать лактоферин и как следствие – угнетение образования гидроксильного радикала и тем самым защита клетки от аутопероксидации мембран.

Гидрофильные и гидрофобные низкомолекулярные антиоксиданты взаимодействуют с остатками АФК не прореагировавшими свыше указанными ферментами.

Витамин Е (α -токоферол) – подавляет цепные реакции ПОЛ в гидрофобном липидном биослое клеточной мембраны. Он восстанавливает пероксильные радикалы в менее реакционноспособный фенольный радикал, который находится в таком состоянии вплоть до восстановления витамином С в исходное состояние [47,48]. Хотя в определенных условиях витамин С способствует проявлению прооксидантных свойств различных систем (см. выше). Аналогичные двойственные роли могут играть глутатион [49], липоевая кислота [2,47,50] и т.д. Вероятно, это и является причиной неоднозначного действия при использовании в терапии ряда заболеваний, сопровождающихся ростом АФК и свободных

радикалов [50-52]. Да и сам α - токоферол при некоторых окислительных процессах не защищает организм: повреждение структур при ишемии не сопровождается убылью α -токоферола [12], а его защитные свойства могут объясняться влиянием на Са-депо клеток [48,58], структуру мембранного биослоя [73] или активность клеточных протеинкиназ [74].

В последние годы список низкомолекулярных антиоксидантов дополнился новыми соединениями, в числе которых каратиониды, мелатонин, дипептид карнозин, N-ацетилцистеин и т.д.[49].

К сегодняшнему дню разработаны несколько конструкций компонентов, призванных повысить антиокислительную защиту. Так, например, композиция двух веществ – ацетил-L-каротина и липоевой кислоты [77]. Антиоксидантная активность коэнзима Q – существенного компонента электротранспортной цепи митохондрий, известна и используется для создания различного типа композиций и т.д.

С точки зрения химии картина протекающих процессов более или менее ясна. Большой интерес представляет оценка и тестирование тех условий, в которых физиологический внешний сигнал преобразуется в сигнал, ведущий к развитию повреждений. Реакция клетки на внешний сигнал различается в зависимости от его интенсивности. Кроме того существует несколько стадий развития ответа, из которых начальная не связана с индукцией генетического аппарата, а изменяет активность уже существующих систем, т.е. носит регуляторный характер. Следующая стадия клеточного ответа связана с активацией сигнальных каскадов, например, редокс-сигнальным путем, с помощью которых внешний сигнал передается к ядру клетки. В этом случае активируются определенные гены и начинается синтез РНК и соответствующих белков с целью оптимизации работы клетки в новых условиях [70-72]. При таком развитии событий ответ клетки будет физиологическим, компенсаторным. Если взаимодействие имеет слишком высокую интенсивность, а скорость компенсаторных реакций мала, то в ядре включается не программа синтеза комплекса защитных белков, а напротив, специальная программа гибели самой клетки или апоптоз. В этом случае повреждение клеточных структур развивается опосредованно, через активацию генома. При этом соседние клетки получают возможность выжить в условиях действия повреждающего фактора, что целесообразно для всего организма в целом. Что же произойдет, если уровень свободнорадикального окисления будет еще выше? Начинается быстрое разрушение клеточных структур, которое не опосредуется геномом, поскольку апоптозный сигнал не успевает реализоваться. Эта роль свободного кислорода наиболее известна – повреждаются мембранные структуры, повышается уровень свободного кальция, который прямо активирует протеазы и фосфолипазы и в результате клетки гибнут. Такой процесс называется некрозом. Интересно, что при этом все предыдущие стадии также включаются, т.е. активируется как физиологический ответ, так и апоптотический, но они не успевают реализоваться, поскольку происходит более быстрый процесс - разрушения клеточных структур в результате прямого повреждающего действия активных форм кислорода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран. *Биофизика*, 1987, т.32, №5, с.837.
2. Parker L. Oxidative stress, antioxidants aging and diseases. *Oxidative stress and Aging*. Eds. Cutler R., Parker L., Bertram J., 1995, p. 1-14.
3. Kagan V.E., Tyurina Yu.Yu., Witt E. Role of coenzyme Q and superoxide in vitamin E cycling. *Subcellular Biochemistry*, 1998, v.30, p. 491-508.
4. Болдырев А.А. Парадоксы окислительного метаболизма мозга. *Биохимия*, 1995, т.60, с.1536-1542.
5. Болдырев А.А., Куклей Л.М. Свободные радикалы в нормальном и синеглическом мозге. *Нейрохимия*, 1996, т.13, с.271-278.
6. Aizenman E. Modulation of N-methyl-D-aspartate receptors by hydroxyl radicals in rat cortical neurons in vitro. *Neurosci.Lett*, 1995, v.189, с.57-59.
7. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. *Успехи физиологических наук*, 2003, т.34, №3, с.21-34.
8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972, 250 с.
9. Березин И.В., Денисов Е.Т., Эмнуэль Н.М. Окисление циклогексана, М.: МГУ, 1962, 20 с.
10. Васильев Р.Ф., Вичутинский А.А. Докл. АН СССР, 1962, т.142, с.615.
11. Depierre J.W., Dallner G. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1975, v.115, p. 411.
12. Yue T.-L., Bjtjne F.-L., Feurstein G. Brain -tocopherol levels are not altered following ischemia| reperfusion-indeed cerebral injury in rats and gerbil. *Brain Res.* 1993, v.610, p.53-56.
13. Бугланов А.А., Салпина У.В., Тураев А.Т. *Вопр. мед. химии*, 1991 №9, с.36-37.
14. Владимиров Ю.А. *Вестн. РАМН*, 1998, №7, с.43-51.
15. Сторожук П.Г., Сторожук А.П. *Вестник интенсивной терапии*. 1998, №4, с.17-21.
16. Шанин Ю.Н., Шанин В.Н., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике [теоретическое обоснование и стратегия поведения]. ЭЛБИ, СПб. 2003, 60 с.
17. Баркова Э.Н., Сивков О.Г., Кузнецов Э.В. и др. Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Иркутск: 2004, с. 24-25.
18. Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А., Сергиенко В.А. Эфферентная терапия. 2004, №4, с.39-42.
19. Жданов Г.Г., Нодель М.Л. Анестезия и реаниматология. №1, с.53-61.
20. Мильчаков Г.Г., Дементьева И.И., Трекова Н.А. Анестезия и реаниматология. №1, с.26-29.
21. Deitch E.A. *Ann. Surg.*, 216, p. 117-128.
22. Шабалина Н.В., Смирнов Л.Д., Инчина В.И. Тезисы 2-го съезда Российского научного общества фармакологов. М.: 2003. с.284.
23. Ливанов Г.И., Куценко С.А., Батоцепренков Б.В., Анестезия и реаниматология. 2001, №4, с. 28-31.
24. Hohl H. *Free Radical, Aging and degenerative Diseases*, Alan R. Liss. Inc., New York, 2001, p.77-91.
25. Биленко М.В. Ишемическая и реперфузионные повреждения органов. *Медицина*. М.: 1989, с. 18-21.
26. Накашидзе И., Чиковани Т., Сакинидзе Т. и др. Анестезия и реаниматология. 2003, №5, с.22-24.
27. Орлов О.П., Долгих В.Т. Метаболизм железа в биологических системах [биохимические, патофизиологические и клинические аспекты]. *Биомедицинская химия*, 2007, т.53, в.1, с.29.
28. Breaily D., Braund T., Hargeaves J. *Brit. J. Anaesth.*, 87, p. 340-341.
29. Schaurmstein E., Esterbauer H., Lollner H. In.: *Aldehydes in Biological Systems*, 1977, p. 32.
30. Яжчихин И.С. сб.: Простагландины. М.: Медицина, 1978, с.6.

31. Mencada S, Yane J.R *Pharmacol. Rev.*, 1979, v. 30, p. 293.
32. Johnson R.A., Morton D.R., Kiner J.H. *Prostglandins*, 1976, v.12, p.915.
33. Samulson B., Cjldyne M., Granstom E., Hamborg V., Hammarstom S., Malmstein L., *Ann. Rev. Biochem.*, 1978, v.47, p.995.
34. Gutteridge J.M.C., Quinlan G.J. *J.App. Biochtv.* 1983, v.5, p.293-299.
35. Rowley D.A., Halliwell B. *Arh. Biochem. And Biophys.* 1983, v.225, p.279-284.
36. Czapcky G. *Israel. J.Chem.* 1984, v.24, p.29-32.
37. Кармен Н.Б. *Бюлл. эскпер. биол. мед.*, 2003, т.136, с.410-414.
38. Ливанов Г.А., Калмансон М.Л., Батоцыренков Б.В. и др. *Анест. и реан.*, 2002, №2, с.27-29.
39. Лукаш А.И., Ананян А.А., Менджерицкая Л.Г. *Анест. и реан.*,1991, №2, с.27-29.
40. Влаимиров Ю.А. *Соросовский образовательный журнал.* 1999, №12, с.35.
41. Арчаков А., Згода В.Г., Карузина И.И. *Вопросы мед. химии*, 1992, №44, с.3-27.
42. Pincemail J., Defrague J.O., Derty O. *Transplant Proc.*, 1991, v.32, p.475-476.
43. Алексеева Г.В. *Клиника и терапия постгипоксических энцефалопатий.* М.: Методические рекомендации, 1996, 30 с.
44. Бобырева Л.Е. *Вестник интенсивной терапии*, 2004, № 3, с. 27-30.
45. Fridovich L. *Oxidative stress and Aging.* Eds.Culter R., Parker L., Bertram J. Mori L. 1995, p.1-14.
46. Olonov C.W. *A radical hypothesis of neurodegeneration.* *Trends Neurosci.* 1993 v.16, p.439-444.
47. Parker L. *Free radical scavengers and antioxidants in prophylaxy and treatment of brain diseases.* *Free Radicals Brain. Aging, Neurological and Mental Disorders.* Eds. Parker L., Christen J., 1995, p.1-20.
48. Arnda F., Paz S.-M., Gomes-Fernandes J. *Influence of alpha-tocopherol incorporation on Ca-induced fusion of phosphatidylserine vescles.* *Arch. Biochem. Biophys.*, 1996, v.333, p.394-400.
49. Болдырев А.А. *Кариозин и защита тканей от окислительного стресса.* М.: МГУ «Диалог», 1999, с. 364.
50. Scott B., Aruoma O., Evans P. et al *Oxidative stress- oxidants.* *Exp. Psychol.* 1997, v.82, p.291-295.
51. Henneken C., Buring J., Peto R. *Antioxidant vitamins- benefits not yet proved.* *The New England J. Med.* 1994, v.330, p.1080-1081.
52. Misra H.P., Fridovich I. *J. Biol. Chem.*, 1972, v. 247, p. 188.
53. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Ткачев В.Д. *Тер. Архив.*,1997, №69, с. 25-27.
54. Скулачев В.П. *Биохимия*, 1998, №63, с.1691-1694.
55. Santangelo F. *Curr. Med. Chem.*, 2003, v. 10, p. 2599-2610.
56. Куликовский В.И., Данилов Ю.А. *Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах.* *Биомедицинская химия*, 2007, т.53, в.1, с. 91-98.
57. Эмануэль Н.М., Лясковсий Ю.Н. *Торможение окисления жиров.* М.: Пищепромиздат, 1961, с. 359.
58. Ciani E., Groneng L., Voltattorni M. et.al. *Inhibition of free radical production of free radical scavenging protects from the excotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellum granule neurons.* *Brain Res.* 1996, v.728, p.1-6.
59. Козлов Ю.П.,Данилов В.С., Коган В.Е., Ситковский М.В. *Свободнорадикальное окисление липидов в биологических мембранах.* М.: МГУ, 1972, с. 88.
60. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. *Ингибиторы в процессах окисления.* В кн.: *Цепные реакции окисления уг-дов в жидкой фазе.* М.: Наука, 1965, с. 238-300.
61. Шляпинтох В.Я., Карпухин О.Н., Постников М.М. и др. *Хемилюминесцентные методы исследования медленных химических процессов.* М.: Наука, 1966, с. 300.
62. Денисов Е.Т. *Элементарные реакции ингибиторов окисления.* *Успехи химии*, 1973, №42, т.3, с. 361-390.

63. Буллакова Е.Б., Алексенко А.В., Молочкина Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975, с.214.
64. Храпова Н.Г. Перикисное окисление липидов и системы, регулирующие его интенсивность. В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М.: Наука, 1981, с. 147-155.
65. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandins endoperoxides, htromboxane A2 and prostacyllin. Pharmacol. Rev., 1979, 30, v.3, p.293-391.
66. Borgeat P., Sirois P. Leupotrienes: a major step on the understanding of immediate hypersensitivity reactions. J. Med. Chem., 1981, 24, v.2, p.121-126.
67. Hamberg M., Samuelson B., Bjorkhem J., Danielson H. Oxygenizes in fatty acid and steroid metabolism. New Jork-London: Acad. Press, 1974, p.29-53.
68. Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене в-в. М.: Наука, 1981, с.75-95.
69. Hochstein P., Ernster L. ADP-activated lipid peroxidation coupled to the TPNH-oxidize system of microsomes. Biochem. and Biophys. Res. Commus., 1963, №12, v.5, p.388-394.
70. Applegate L.A., Lusher P., Turrell R.M. Induction of heme oxygenase: a respose to oxidant stress in cultured vavvalian cells. Canser Res. 1991, №51, p. 974-978.
71. Craven K.K., Zimmerman L.H., Diskon E.W., Weinhouse G.I, Farber H.W. Endotehall cell hypoxia associated proteins are cell and stress specific. J.Cell Physiol., 1993, №3, p. 544-554.
72. Hanselman C., Mauch C., Wtrner S. Have oxygenase-1: a novel player in cutaneous would repair and psoriasis. Biochem. 2001, №353, p. 459-466.
73. Quinn P. Localization of vitamin E in membranes. Subcell. Biochem. 1998, v. 30, p. 319-343.
74. Stocker A., Azzi A. Tocopherol-binding proteins: their function and physiological significance. Antioxidants and Redox signaling. 2000, v. 2, p. 397-404.
75. Archibald F.S., Fridovich I. Arch. Biochem. Biophys. 1982, v.214, №3, p. 452.
76. Skulachev V.P. IUBMB Life. 2005, v. 57, №5, p. 305.
77. Чистяков В.А. Успехи современной биологии. 2008, т. 128, №3, с. 300-306.

CANLI SİSTEMLƏRDƏ OKSİGENİN FƏAL FORMALARI

**A.M.MƏHƏRRƏMOV, İ.Ə.ƏLİYEV, U.F.ƏSGƏROVA,
L.M.SÜLEYMANOVA, M.N.MƏHƏRRƏMOV**

XÜLASƏ

Son illərin tədqiqatı göstərir ki, canlı orqanizmdə müşahidə olunan patoloji proseslərin səbəbi oksigenin aktiv formalarıdır.

Hazırkı işdə oksigenin aktiv formalarının hüceyrənin metabolizmində rolundan, onların zədələyici təsirindən və canlıların müxtəlif qoruyucu “xətlərindən” bəhs edilir.

ACTIVE FORMS OF OXYGEN IN ANIMATE SYSTEMS

**A.M.MAHARRAMOV, İ.A.ALIYEV, U.F.ASGAROVA,
L.M.SULEYMANOVA, M.N.MAHARRAMOV**

SUMMARY

The recent researches have shown, that the active forms of oxygen are the cause of many pathological processes in an organism.

The paper describes the role of AFO in the cell metabolism, their action and various “lines” of protection of the animate system.