

УДК 616.45-001.1/3-085.272+615.272

С.А. Олійник, О.Л. Козеренко*

ОКИСНИЙ СТРЕС ЗА ГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ: ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ)

*Міністерство України у справах сім'ї, молоді та спорту (м. Київ)

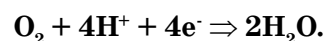
Зв'язок з науковими тематиками та планами. Дослідження виконані в рамках держбюджетної наукової тематики Національного університету фізичного виховання і спорту України "Скринінг методів біологічного впливу, які виявляють позитивний ефект при порушенні метаболізму, зумовлених інтенсивними фізичними навантаженнями", № держреєстрації 0105U001391.

Екстремальні умови праці спортсменів часто супроводжуються гіпоксичними станами, які потребують відповідної фармакологічної корекції [7]. Патогенез гіпоксичних станів досить складний і до кінця не досліджений, проте значна роль у ньому окисного стресу (ОС) не викликає сумнівів [3, 7, 25]. Отже, корекція гіпоксичних станів за екстремальних умов діяльності повинна враховувати метаболічні зміни, які відбуваються в організмі під впливом ОС [5]. Виходячи з усього зазначеного, метою нашої роботи стали аналіз та узагальнення даних наукової літератури, що стосуються ролі і значення ОС у розвитку гіпоксій різного типу, з метою визначення підходів до розробки шляхів їх фармакологічної корекції.

Теоретичний аналіз та узагальнення даних наукової літератури та результатів власних досліджень, які стосуються ролі ОС у розвитку гіпоксичних станів.

Оксиген (кисень) необхідний для життєдіяльності переважної більшості живих організмів, які (за винятком незначної кількості анаеробних бактерій) повністю залежать від вмісту кисню в повітрі. Він передусім необхідний для утворення АТФ в процесі окисного фосфорилування, яке, будучи основним механізмом енергозабезпечення у аеробних організмів, пов'язано з відновленням молекули O_2 до води. Про важливість окисного фосфорилування можна судити за даними, згідно яким більше 90 % спожитого людиною кисню використовується мітохондріальною цитохромоксидазою (цитохром *c* – оксидаза, ферроцитохром *c*: оксиген окси-

доредуктаза, КФ 1.9.3.1) [60]. Даний фермент каталізує чотирьохелектронне відновлення молекули кисню до води у відповідності зі схемою:



Оксиген також використовується як субстрат багатьма ферментами. Наприклад, в нирках ссавців нараховується близько 30 ферментів, які використовують кисень при метаболізмі біогенних амінів, простагландинів, пуринів, стероїдів, амінокислот, карнітину тощо [60]. Багато які з цих реакцій супроводжуються утворенням активних форм кисню (АФО), таких, як супероксид ($O_2^{\cdot-}$), пероксид водню (H_2O_2) та гідроксилрадикал ($\cdot OH$). До того ж АФО утворюються і за перебігу інших клітинних процесів, включаючи окиснення невеликих молекул (флавінів, катехоламінів, гідрокінонів) мікросомальними цитохромами P-450 та b_5 , мікросомальними флавопротеїнредуктазами, ксантиндегідрогеназами, моноамінооксидазами, та при витоку електронів з електронтранспортного ланцюга [34, 39, 44]. У хребтових тварин швидкість утворення АФО тісно пов'язана із швидкістю споживання кисню і пропорційна кількості мітохондрій в клітинах [13, 33]. В печінці щура або в серці голуба при фізіологічних концентраціях кисню 1 – 4 % від його споживаної кількості перетворюється в АФО внаслідок витоку електронів з мітохондрій [21, 43, 62]. Ушкодження, ініційовані АФО, переважно локалізуються в місцях знаходження іонів перехідних металів, передусім, феруму (заліза) та купруму (міді) [44]. Практично всі клітинні компоненти зазнають впливу АФО. Їх взаємодія з білками може призвести до модифікації залишків амінокислот – окиснення сульфгідрильних груп цистеїну та метіоніну, імідазольних груп гістидину, циклічних кілець тирозину, фенілаланіну, триптофану тощо [58, 59].

АФО взаємодіють також з ДНК, спричиняючи розриви ланцюга та модифікацію вуглеводної частини та нітрогеністих основ, що може призвести до появи крапкових мутацій [44]. Поліненасичені жирні кислоти особливо чутливі до атаки АФО, що здебільшого ініціює в мембранах ланцюгову реакцію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Оскільки АФО являють серйозну небезпеку для функціонування клітини, то існує достатньо складна багаторівнева система захисту від них. Зараз прийнято умовно поділяти всі системи захисту від дії АФО на три групи: 1) попередження утворення АФО; 2) обрив вільнорадикального ланцюга і знешкодження радикалів антиоксидантами (АО) ферментами та гасниками; та 3) виправлення пошкоджень (репарація).

Важливою компонентою захисту від дії АФО, яка попереджує вільнорадикальні процеси, є хелатування іонів перехідних металів спеціалізованими та неспеціалізованими білками, наприклад, феритином, трансферрином, альбумінами тощо [57]. Низькомолекулярні АО включають відновлений глутатіон, α -токоферол (вітамін Е), аскорбінову (вітамін С) та сечову кислоти. Вони діють переважно на стадії розриву ланцюга, зупиняючи її розповсюдження [44]. Глутатіон інактивує гідроксил-радикали та синглетний кисень, є субстратом для деяких ферментів, елементом для регенерації вітамінів Е та С [44, 57].

Ферментами, що беруть участь у захисті клітин і організму в цілому від вільних радикалів (так звані «антиоксидантні» ферменти), є супероксиддисмутаза (СОД; супероксид: супероксидоксидоредуктаза, КФ 1.15.1.1), яка катаболізує супероксид-аніон, каталаза (H_2O_2 : H_2O_2 -оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.6) та глутатіонпероксидаза (глутатіон: H_2O_2 -оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.9), які руйнують пероксид гідрогену та гідропероксиди відповідно. АО властивості мають також білки, яким відводиться інша основна функція. Це, наприклад, міоглобін та гемоглобін [6]. Вторинні ферменти АО захисту включають групу, функціонально пов'язану з глутатіоном. Глутатіон-S-трансферази (RX: глутатіон R-трансфераза, КФ 2.5.1.18) каталізують кон'югацію відновленого глутатіону з нуклеофільними ксенобіотиками чи ушкодженими АФО клітинними компонентами. Внаслідок АФО втрачають токсичні властивості. Залежна від НАДФН глутатіонредуктаза (НАДФН: окиснений глутатіон-оксидоредуктаза, КФ 1.6.4.2) відновлює окиснений глутатіон за рахунок окиснення НАДФН. Останній в свою чергу відновлюється глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою (D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ⁺-1-оксидоредуктаза, КФ 1.1.1.49).

Стан, при якому внаслідок будь-яких впливів генерація вільнорадикальних форм кисню зростає більше, ніж потужність АО систем, названо ОС [21, 41, 53, 57]. Внаслідок його впливу відбувається підвищення інтенсивності утворення продуктів вільнорадикальної модифікації всіх клітинних компонентів. Якщо вони не метаболізуються, то можна зареєструвати їх накопичення. Найчастіше визначають продукти ПОЛ: первинні – гідропероксиди ліпідів (дієнові кон'югати, ДК); вторинні – група речовин (альдегіди), які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою з утворенням забарвленого комплексу (ТБК-активні продукти); оскільки основна частина ТБК-активних продуктів представлена маломолекулярним діальдегідом (МДА), то дуже часто ці поняття отожднюють, що некоректно; кінцеві – флуоресцируючі продукти окиснювальної сополімеризації ліпідів та білків – шифові основи (ліпофлуоресциуючі, ліпофусцинові пігменти) [3, 32]. Для характеристики процесів ПОЛ в динаміці ОС запропоновано також розраховувати індекс, що дозволяє оцінити спрямованість та вираженість зміщення балансу між дією прооксидантів та сумарною активністю АО системи сироваткових ліпідів навіть у випадках, коли відсутні зрушення вихідного рівня ТБК-активних продуктів [16]. Слід зазначити, що в нормі в клітині також відбувається повільне накопичення продуктів вільнорадикальної атаки різних класів клітинних речовин, наприклад, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот тощо [37, 44, 57, 59, 65].

Щодо маркерів ОС у людини, то найчастіше визначають концентрацію продуктів ПОЛ в плазмі крові та еритроцитах хемілюмінесцентним (ХЛ) або спектрофотометричним методами. Існують, проте, й інші методологічні підходи. Так, на думку деяких дослідників, одним з найпоказовіших біомаркерів ОС у людини є функціональна активність поліморфноядерних лейкоцитів [36]; обговорюється також можливість використання визначення концентрації H_2O_2 в сечі як одного з показників ОС у людини [48].

Будь-яка стресорна реакція організму в нормі супроводжується короточасним збільшенням кількості АФО [2, 10, 28, 31, 40]. Це зумовлено реакцією адаптації організму до екстремальних умов, за яких АФО відіграють роль вторинних месенджерів, беручи участь у передаванні сигнальної трансдукції, в експресії ряду генів (проліферації, диференціюванні тощо).

На початкових стадіях ОС спостерігається незначне підвищення рівня вільнорадикальних продуктів, що призводить до стимуляції природної сигнальної трансдукції в ткани-

нах. А це проявляється, перш за все, активацією факторів транскрипції (AP-1, NF- κ B) і активацією відповідних генів, що кодують ферменти-антиоксиданти, зокрема, СОД. Паралельно спостерігається підвищення ПОЛ. На сьогодні вважають, що ПОЛ може займати одну з ключових позицій у процесах сигнальної трансдукції, які визначають можливість виживання клітини або її загибель у стресових ситуаціях [42, 46]. Ступінь прояву руйнівної дії АФО у тканинах залежить від потенційних можливостей організму щодо мобілізації АО захисту. Швидке відновлення організму після стресової реакції, що супроводжується ОС, зумовлене вчасною мобілізацією систем АО захисту. При більш вираженому ОС концентрація утворених АФО може підвищуватись у декілька разів. За цих умов починає проявлятися токсична дія АФО, що супроводжується посиленням процесів окиснювальної деструкції ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, вуглеводів, проявом генотоксичних ефектів, активацією ряду протонкогенів [9, 11, 23, 40]. Порущується процес мобілізації АО захисту, спостерігається запрограмована загибель клітин внаслідок включення програми «смерть-апоптоз». При вираженому і тривалому ОС різко зростає рівень АФО (у декілька разів), підвищується швидкість ПОЛ, посилюється окиснювальна деструкція білків, нуклеїнових кислот, вуглеводів. Прояв токсичної дії вільнорадикальних продуктів призводить до структурних і метаболічних порушень у клітинах із подальшим некрозом [4, 10, 11, 12, 28].

Таким чином, застосування АО в умовах ОС є патогенетично виправданим. Проте, зважаючи на те, що при різних патологічних станах характер ОС має свої особливості, а інші сторони патогенезу взагалі є різними, то і підбір препаратів з АО властивостями та їх застосування теж повинні враховувати особливості кожного захворювання [23].

Тяжкі форми гострих отруєнь та надмірні (максимальні) фізичні навантаження, як правило, супроводжуються вираженими проявами кисневого голодування організму. В цих випадках гіпоксія виступає як фактор, який робить перебіг основної патології більш важким.

Протягом тривалого часу припускали, що активація ПОЛ можлива і суттєва лише в умовах гіпероксії. Між тим, головне значення має не стільки абсолютний вміст кисню в тканині, скільки співвідношення в ній продукції АФО з потужністю АО систем. Встановлено, що стан повної аноксії тканин не досягається ніколи; навіть в умовах найбільш суворої та повної зупинки доставки кисню зберігається залишковий рівень pO_2 в ткани-

нах 2-7 мм рт. ст. Цей рівень підтримується і відповідно забезпечує переносимість тотальної повної аноксії в печінці протягом 30-60 хв, в міокарді – 60 хв, нирках – 60-90 хв, мозку – 5-10 хв, в м'язах кінцівок – 6-9 год. Залишковий рівень pO_2 в тканинах при повній ішемії забезпечується за рахунок триваючої дисоціації HbO_2 всередині капілярного русла та дифузії O_2 в клітини (спорідненість Hb до O_2 при ішемії падає); вивільнення кисню з внутрішньоклітинних депо – в зв'язку з міоглобіном в м'язах, каротиноїдами та ліпідними гранулами, цитохромом Р-450 в печінці; різкого зниження споживання кисню в мітохондріях (клітинне дихання повністю припиняється при pO_2 близько 1 мм рт. ст.); прискореної дифузії кисню з капілярів та позаклітинної рідини в клітини тощо [3]. Таким чином, активація процесів ПОЛ за рахунок пригнічення АО систем організму є одним з найголовніших факторів пошкодження клітин при гіпоксичних станах та тканинній ішемії [26, 29, 54, 56]. З іншого боку, встановлено, що оксид нітрогену та МДА, які утворилися під впливом гіпоксії, грають суттєву роль в процесах регуляції газотранспортної функції крові, збільшуючи спорідненість Hb до кисню [14], що дозволяє розглядати активацію ПОЛ при гіпоксичних станах також і як пристосувальну реакцію організму.

Відомо, що, як аеробний синтез основного макроергу клітин – АТФ, так і генерація АФО протікають у дихальному ланцюзі мітохондрій одночасно [49]. Проте у нормі тільки близько 5 % кисню, який споживають мітохондрії, витрачається на утворення його активних форм; при патології цей показник значно підвищується [43, 62]. Інтенсифікація утворення активних інтермедіатів кисню при порушенні клітинного гомеостазу, у свою чергу, стимулює деградацію макромолекул за вільнорадикальним механізмом [47]. Таким чином, співвідношення одно- і двоелектронного переносу у дихальному ланцюзі мітохондрій має значний вплив на розвиток гіпоксії, на що вказують данні про антигіпоксичну ефективність антирадикальних агентів, а також активаторів та субстратів окисного фосфорилування [17, 64, 55]. Механізми розвитку ОС при гіпоксичних станах досить складні. Так, відомо, зокрема, що навіть в нормоксичних умовах перший та третій комплекси дихального ланцюга мітохондрій спроможні генерувати супероксидні радикали та H_2O_2 в присутності НАДН. НАДН-залежна генерація вільних радикалів посилюється в ішемізованих тканинах [50, 51, 63]. Збільшення ступеню відновленості переносників дихального ланцюга та наявність достатньо високих концентрацій окси-

гену в рідких середовищах створюють особливо сприятливі умови для їх (радикалів) утворення. На сьогодні існує достатньо експериментальних доказів того, що саме утворення в першому та третьому комплексах АФО спричиняють втрату їх (комплексів) активності [38, 50, 51, 63]. Найчутливішим до токсичної дії АФО є перший комплекс дихального ланцюга, другий та третій комплекси значно менш чутливі. Таким чином, продукти вільнорадикальних реакцій сильніше за все інактивують транспорт електронів між НАДН-дегідрогеназою (НАДН: (акцептор) оксидоредуктаза, КФ 1.6.99.3) та убіхіноном і значно меншою мірою – між убіхіноном та цитохромом *c*. Найбільше значення в цьому процесі має H_2O_2 , з чим пов'язана антигіпоксична дія каталази. Джерелом H_2O_2 можуть бути як мітохондріальні ферменти, так і не пов'язана з дихальним ланцюгом НАДН-оксидаза зовнішньої мітохондріальної мембрани. В таких тканинах, як мозок та міокард, вона є механізмом, за допомогою якого здійснюється окиснення цитоплазматичного НАДН і утворення H_2O_2 , і який активується при гіпоксії та ішемії [35]. Особливо великою є роль вільнорадикальних процесів при гіпоксії хімічної етіології. Не можна виключити і інші джерела вільних радикалів, наприклад, ксантиноксидазу (ксантин: оксиген оксидоредуктаза, КФ 1.2.3.2), активність якої в умовах високої відновленості в клітині збільшується за рахунок протеполітичної конверсії з ксантиндегідрогенази [30]. Проте, оскільки одним з субстратів цієї реакції є продукт деградації аденіннуклеотидів гіпоксантин, вона, імовірно, може реалізовуватися тільки в період декомпенсації. Ще одним потужним джерелом вільних радикалів можуть бути різні оксигензалежні реакції окиснення монооксидаз зі значеннями $K_m(O_2)$ на 2-4 порядки більш високими, ніж у цитохромоксидази. Завдяки цьому їх пригнічення відбувається навіть при незначному зниженні оксигена в середовищі. При цьому з'являється можливість утворення та накопичення проміжних продуктів відновлення оксигену, котрі в свою чергу можуть сприяти змінам фізико-хімічних характеристик мембранних ліпідів, зокрема, їх мікров'язкості та щільності аж до змін конформаційної рухомості та функціональної активності мембранозв'язаних білків, транспортних білків-переносників, рецепторів, ферментів, іонних каналів, значень поверхневого заряду тощо. Вільні радикали можуть сприяти порушенню водного та іонного балансу в клітині, набуханню мітохондрій, набряку тканин, порушенню фосfolіпідного складу мембран, збільшенню їх текучості

та проникності. Результатом цього є витік CoQ та цитохрому *c* на пізніх стадіях гіпоксії (ішемії), що може бути причиною порушення електронтранспортної функції третього комплексу дихального ланцюга [1, 61]. Дефіцит убіхінону в свою чергу посилює утворення вільних радикалів, що призводить до додаткових пошкоджень біомембран. Збільшення пероксидазної активності, яке супроводжується утворенням $OH\cdot$ та H_2O_2 , було показано в нервовій тканині [19].

Таким чином, ОС при гіпоксії є підставою для проведення фармакологічної корекції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ПАР) [18, 27].

Разом з тим, оскільки в каскаді метаболічних перетворень, які мають місце в клітині при гіпоксії, центральною ланкою, що бере участь в регуляції процесу в цілому, є аеробний енергетичний обмін, то при вирішенні питання щодо захисту організму від кисневої недостатності на перший план виходить проблема фармакологічної корекції функції мітохондрій [27].

Фармакологічна корекція зумовлених гіпоксією енергетичних порушень базується на уявленнях про механізми розвитку гіпоксії. З вищезазначеного витікає, що відновлення функції дихального ланцюга на ранніх стадіях гіпоксії повинно включати або відновлення електронтранспортної та спрягаючої функції НАД-залежної її ділянки, або активацію альтернативних НАДН-оксидазному шляхові компенсаторних метаболічних потоків, які забезпечують надходження електронів на цитохромну ділянку та підтримують тим самим її спроможність до енергоутворення [18].

В першому випадку використовують речовини з донорно-акцепторними властивостями, наприклад, похідні хінонів. В літературі достатньо докладно описано властивості одного з них – вітаміну K_3 (менадіон, або 2-метил-1,4-нафтохінон), який має виражені антигіпоксичні властивості. Він шунтує потік електронів на ділянці НАДН- CoQ і сприяє відновленню перерваного при гіпоксії потоку електронів від НАДН до цитохромоксидази [20]. Експериментально показана захисна дія і інших синтетичних хінонів, наприклад, амінобензохінонів [8]. Проте їх практичне застосування обмежено високою токсичністю. Що ж до менадіону, то його негативною характеристикою є наявність прооксидантних властивостей [45].

Інший підхід відновлення функції дихального ланцюга при гіпоксії – це використання засобів, які підсилюють альтернативні НАДН-оксидазному шляхові окиснення компенсаторні метаболічні шляхи утворення

ня АТФ. Одним з них є сукцинатоксидазне окиснення [22]. Проте введення з цією метою екзогенної бурштинової кислоти малоефективно в силу її поганої проникності через біомембрани. Активація сукцинатоксидазного окиснення при гіпоксії досягається через підвищення активності сукцинатдегідрогенази (сукцинат: (акцептор)оксидоредуктаза, КФ 1.3.99.1); шляхом активації ферментів реакцій, пов'язаних з ендогенним утворенням сукцинату, або через введення його попередників, які метаболізуються в цих реакціях; шляхом введення різноманітних органічних сукцинатмістких сполук, які сприяють його надходженню в клітину [18, 22]. Зокрема, цілий ряд сукцинатмістких похідних оксипіридину мають виражені антигіпоксичні властивості [19]. Найвідомішим з них є російський препарат мексидол, в присутності якого відбувається активація сукцинатоксидазного шляху окиснення, яка в умовах обмеження НАД-залежного окиснення на ранніх стадіях гіпоксії забезпечує здатність цитохромної ділянки до енергоутворення [19].

Слід також зазначити, що за чутливістю до кисневого голодування друге місце після центральної нервової системи займає серцевий м'яз. Порушення збудливості, провідності та скорочуваності міокарда клінічно проявляються різкою тахікардією та аритмією. Серцева недостатність та зниження тону судин внаслідок порушення діяльності вазомоторного центра призводять до зниження артеріального тиску та загального порушення кровообігу. Остання обставина робить перебіг патологічного процесу багато важчою незалежно від причини виникнення гіпоксії [25]. У зв'язку з цим, бажаною є наявність такої ж м'яких кардіотонічних властивостей у препарата, який застосовується для корекції порушень прооксидантно-антиоксидантної системи при гіпоксичних станах.

Все вищезазначене стало теоретичною передумовою для проведеного нами на кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця експериментального дослідження по вивченню впливу нового вітчизняного кардіотоніка суфана (за хімічною будовою – похідного бурштинової кислоти) на ПАР за умов гемічної гіпоксії. Встановлено, що внутрішньовенне, ректальне та сублінгвальне введення цього препарату нормалізує вміст ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону у міокарді, печінці та головному мозку, глутатіонредуктазну і глутатіонпероксидазну активності в клітинах цих органів та показники кардіогемодинаміки [24]. Отримані нами результати свідчать про перспективність суфана для

спортивної медицини як потенційного антигіпоксичного засобу.

Висновки. В патогенез гіпоксичних станів, окрім біоенергетичних порушень, значний внесок робить ОС. Виходячи з цього, з метою корекції порушень ПАР при патологічних станах, які супроводжуються гіпоксією, доцільно, на нашу думку, використовувати похідні бурштинової кислоти, які мають АО та м'яку кардіотонічну активність.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення антиоксидантних властивостей ряду антигіпоксантів недопінгової хімічної структури з метою уточнення показань до застосування в практиці спортивної медицини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрианова И.Г. Цитохром с и возможность его использования в клинической практике / И.Г. Андрианова, Н.Д. Сидорова // Клини. мед. – 1974. – Т. 52, № 3. – С. 12-16.
2. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В.А. Барабой // Усп. совр. биол. – 1991. – Т. 111, № 6. – С. 922-930.
3. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутовой / Под ред. Ю.А. Зозули. – Киев: Чернобыльинтеринформ, 1997. – 420 с.
4. Барабой В.А. Перекисное окисление и стресс / В.А. Барабой, И.И. Брехман, В.Г. Голотин, Ю.Б. Кудряшов. – Санкт-Петербург: Наука, 1992. – 148 с.
5. Белоусова И.П. Фармакологическая регуляция окислительного гомеостаза при гипоксическом синдроме / И.П. Белоусова, Е.Ю. Бирик // Проблемы військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Укр. військ.-мед. академії. Випуск 7 / За ред. проф. В.Я. Білого. – Київ, 2000. – С. 473-477.
6. Васильева В.О. Роль міоглобіну в забезпеченні тканин киснем / В.О. Васильева, В.М. Коробов, М.М. Великий // Укр. биохим. журн. – 1996. – Т. 68, № 4. – С. 45-55.
7. Військова токсикологія, радіологія та медичний захист / За ред. Ю.М. Скалецького, І.Р. Мисули. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 362 с.
8. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда / В.В. Гацура. – Москва: Антекс, 1993. – 254 с.
9. Губский Ю.И. Механизмы перекисного окисления липидов фракций хроматина печени крыс / Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий // Биополимеры и клетка. – 1993. – Т. 9, № 5. – С. 34-43.
10. Дубинина Е.Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса / Е.Е. Дубинина // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Сб. научн. тр. – Санкт-Петербург, 1998. – Т. 2. – С. 396-398.
11. Дубинина О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків / О.Ю. Дубинина // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5-12.
12. Зенков Н.К. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова, Н.Н. Вольский, В.А. Козлов // Усп. совр. биол. – 1999. – Т. 119, № 5. – С. 440-450.
13. Коркина О.В. Генерация супероксидных радикалов митохондриями сердца: исследование методом спиновых ловушек в условиях непрерывной оксигенации / О.В. Коркина, Э.К. Рууге // Биофизика. – 2000. – Т. 45, вып. 4. – С. 695-699.
14. Коробов В.М. Вплив гіпоксичної гіпоксії на кисеньзв'язувальні властивості гемоглобінів щурів і напівводних амніот / В.М. Коробов // Експер. та клін. фізіологія і біохімія. – 2001. – № 1 (13). – С. 38-41.

15. Косолапов В.А. Коррекция нарушений, вызванных пренатальной гипоксией, с помощью антиоксидантных средств / В.А. Косолапов, И.А. Трегубова, О.В. Островский, О.А. Спасов // VII Росс. национ. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. – Москва, 2000. – С. 507.
16. Кузьменко Д.И. Оценка резерва липидов сыворотки крови для перекисного окисления в динамике окислительного стресса у крыс / Д.И. Кузьменко, Б.И. Лаптев // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 45, вып. 1. – С. 47-52.
17. Кумерова А.О. Изучение кардиоозащитного эффекта -токоферола и пантенола на модели экспериментальной ишемии-реперфузии изолированного сердца / А.О. Кумерова, А.П. Шкестерс, И.Я. Шкестерс // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1994. – Т. 117, № 6. – С. 574-576.
18. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции / Л.Д. Лукьянова // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – Москва: Наука, 1989. – С. 11-44.
19. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятия, механизмы и способы коррекции / Л.Д. Лукьянова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 9. – С. 244-245.
20. Лукьянова Л.Д. Коррекция нарушений энергетического обмена при гипоксии с помощью витамина К₃ / Л.Д. Лукьянова, Г.Н. Чернобаева, И.Г. Власова и др. // Эксперим. и клин. фармакология. – 1992. – Т. 55, № 1. – С. 44-47.
21. Лушак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него у бактерий (обзор) / В.И. Лушак // Биохимия. – 2001. – Т. 66, вып. 5. – С. 592-609.
22. Маевский Е.И. Анаэробное окисление сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию / Е.И. Маевский, Е.В. Гришина, А.С. Розенфельд и др. // Биофизика. – 2000. – Т. 45, вып. 3. – С. 509-513.
23. Мецишен І.Ф. Механізм окиснювальної модифікації білків / І.Ф. Мецишен, В.П. Польовий // Буковин. мед. вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 196-205.
24. Олійник С.А. Похідні бурштинової кислоти та препарати природного походження у військовій, екстремальній і спортивній медицині / С.А. Олійник. – Київ: Українська військово-медична академія, 2001. – 198 с.
25. Патологическая физиология / Под ред. Н.Н. Зайко. – Киев: ИО «Вища школа», 1977. – 608 с.
26. Рууге Э.К. Митохондрии и клетка: свободные радикалы и повреждение при гипоксии/реоксигенации, действие антиоксидантов / Э.К. Рууге // II съезд биофизиков России (Москва, 23-27 августа 1999 г.): Тез. докл. – Т. 2. – Москва, 1999. – С. 712-713.
27. Савченкова Л.В. Современные представления о генезе гипоксического синдрома и принципах его фармакокоррекции (обзор) / Л.В. Савченкова, В.Д. Лукьянчук // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 4. – С. 554-566.
28. Саприн А.Н. Окислительный стресс и его роль в механизме апоптоза и развития патологических процессов / А.Н. Саприн, Е.В. Калинина // Усп. биол. химии. – 1999. – Т. 39. – С. 289-326.
29. Серебровська Т.В. Вільнорадикальні процеси за умов різного кисневого постачання організму / Т.В. Серебровська, О.С. Сафронова, С.К. Гордій // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 92-104.
30. Сумбаев В.В. Ксантинооксидаза как компонент системы генерирования активных форм кислорода / В.В. Сумбаев, А.Я. Розанов // Совр. проблемы токсикологии. – 2001. – № 1. – С. 16-22.
31. Тимочко М.Ф. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль / М.Ф. Тимочко, Л.І. Кобилінська // Мед. хімія. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 19-25.
32. Ушкалова В.Н. Факторы, определяющие радикальную и антиоксидантную активность липидов, способы контроля интенсивности свободнорадикального окисления липидов / В.Н. Ушкалова // Свободнорадикальное окисление липидов в эксперименте и клинике. – Тюмень: Тюменск. гос. мед. академия, 1997. – Ч. 1. – С. 5-21.
33. Ames B.N. Mitochondrial decay in aging / B.N. Ames, M.K. Shigenaga, T.M. Hagen // Biochim. Biophys. Acta. – 1995. – Vol. 1271, № 1. – P. 165-170.
34. Bayoldenizot C. Xenobiotic mediated production of superoxide by primary cultures of rat cerebral endothelial cells, astrocytes, and neurons / C. Bayoldenizot, J.L. Daval, P. Netter, A. Minn // BBA-Mol. Cell. Res. – 2000. – Vol. 1497, № 1. – P. 115-126.
35. Chambers D.E. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia / D.E. Chambers, D.A. Parks, G. Patterson et al. // J. Mol. and Cell. Cardiol. – 1985. – Vol. 17. – P. 145-152.
36. Chan Sandra S. Functional activity of blood polymorphonuclear leukocytes as an oxidative stress biomarker in human subjects / S. Chan Sandra, P. Monteiro Hugo, P. Deucher Guilherme et al. // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 24, № 9. – P. 1411-1418.
37. Chandrasekhar D. High resolution mapping of UV-induced photoproducts in the Escherichia coli lacI gene. Inefficient repair of the non-transcribed strand correlated with high mutation frequency / D. Chandrasekhar, B. Van Houten // J. Mol. Biol. – 1994. – Vol. 238, № 3. – P. 319-332.
38. Dawson T.L. Mitochondria as a source of reactive oxygen species during reductive stress in rat liver / T.L. Dawson, G.J. Gores, A.L. Nieminen et al. // Amer. J. Physiol. – 1993. – Vol. 264, 4 Pt. 1. – P. C961-C967.
39. Ding H. *In vivo* kinetics of a redox-regulated transcriptional switch / H. Ding, B. Demple // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94, № 16. – P. 8445-8449.
40. Drijge W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Drijge // Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82, № 1. – P. 47-95.
41. Estrada-Garcia L. Effects of oxidative stress and treatments on eicosanoid synthesis and lipid peroxidation in long term human umbilical vein endothelial cells culture / L. Estrada-Garcia, J. Carrera-Rotllan, P. Puig-Parellada // Prostaglandins Other Lipid Mediat. – 2002. – Vol. 67, № 1. – P. 13-25.
42. Finkel T. Reactive oxygen species and signal transduction / T. Finkel // IUBMB Life. – 2001. – Vol. 52, № 1-2. – P. 3-6.
43. Fridovich I. The chemistry and biology of superoxide: central concepts and residual problems / I. Fridovich // J. Cell Biochem. – 1991. – Suppl. 15c. – P. 200.
44. Halliwell B. Free Radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge. – Oxford: Clarendon Press, 1989. – 346 p.
45. Gherzi-Egea J.-F. Electronic spin resonance detection of superoxide and hydroxyl radicals during the reductive metabolism of drugs by rat brain preparations and isolated cerebral microvessels / J.-F. Gherzi-Egea, V. Maupoil, D. Ray, L. Rochette // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 24, № 7-8. – P. 1074-1081.
46. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems / A.W. Girotti // J. Lipid Research. – 1998. – Vol. 39. – P. 1529-1542.
47. Kristal B.S. Tissue-specific susceptibility to peroxy radical-mediated inhibition of mitochondrial transcription / B.S. Kristal, J.D. Kim, B. Yu // Redox Report. – 1994. – Vol. 1, № 1. – P. 51-55.
48. Long L.H. Hydrogen peroxide in human urine: implications for antioxidant defense and redox regulation / L.H. Long, P.J. Evans, B. Halliwell // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 262, № 3. – P. 605-609.
49. Minakami H. Mechanism of mitochondrial O₂ generation and electron transport / H. Minakami, A. Takahashi, S. Suzuki // Med. Biochem. and Chem. Aspects Free Radicals; Proc. 4th Biennial Gen. Meet Soc. Free Rad. Res. (Kyoto, 9-13 Apr., 1988). – Amsterdam etc., 1989. – Vol. 1. – P. 83-87.
50. Narabayashi H. Alteration of inner-membrane components and damage to electron-transfer activities of bovine heart submitochondrial particles induced by NADPH-dependent lipid peroxidation / H. Narabayashi, K. Takeshige, Sh. Minakami // Biochem. J. – 1982. – Vol. 202, № 1. – P. 97-105.
51. Okayasu T. Structural alterations of the inner mitochondrial membrane in ischemic liver cell injury / T. Okayasu, M.T.

- Curtis, J.L. Farber // Arch. Biochem. Biophys. – 1985. – Vol. 236, № 2. – P. 638-645.
52. Reilly P.M. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites / P.M. Reilly, H.J. Schiller, G.B. Bulkley // Amer. J. Surg. – 1991. – Vol. 161, № 4. – P. 488-503.
53. Richter C. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive / C. Richter, J.W. Park, B.N. Ames // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1988. – Vol. 85, № 17. – P. 6465-6467.
54. Ruuge E.K. Free radical metabolites in myocardium during ischemia and reperfusion / E.K. Ruuge, A.N. Ledenev, V.L. Lakomkin et al. // Amer. J. Physiol. – 1991. – Vol. 261, № 4, Suppl. – P. 81-86.
55. Scarlett J.L. Alterations to glutathione and nicotinamide nucleotides during the mitochondrial permeability transition induced by peroxynitrite / J.L. Scarlett, M.A. Packer, C.M. Porteous, M. Murphy // Biochem. Pharmacol. – 1996. – Vol. 52, № 7. – P. 1047-1055.
56. Schlafer M. Hydrogen peroxide generation by mitochondria isolated from regionally ischemic and nonischemic dog myocardium / M. Schlafer, K.P. Gallagher, S. Adkins // Basic Res. Cardiol. – 1990. – Vol. 85, № 4. – P. 318-329.
57. Sies H. Strategies of antioxidant defense / H. Sies // Eur. J. Biochem. – 1993. – Vol. 215, № 2. – P. 213-219.
58. Smith C.D. Protein oxidation in aging brain / C.D. Smith, J.M. Carney, T. Tatsumo et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1992. – Vol. 663. – P. 110-119.
59. Stadtman E.R. Oxidation of free amino acids and amino acids residues in proteins by radiolysis and by metal-catalyzed reactions / E.R. Stadtman // Annu. Rev. Biochem. – 1993. – Vol. 62. – P. 797-821.
60. Storey K.B. Oxidative stress: animal adaptations in nature / K.B. Storey // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1996. – Vol. 29, № 12. – P. 1715-1733.
61. Toleikis A. Cytochrome oxidase activity of mitochondria from ischemic and reperfused myocardium / A. Toleikis // Adv. Myocardiol. – 1983. – Vol. 4. – P. 409-418.
62. Van Lente F. Free radicals / F. Van Lente // Anal. Chem. – 1993. – Vol. 65, № 12. – P. 3748-3778.
63. Veitch K. Global ischaemia induces a biphasic response of the mitochondrial respiratory chain. Anoxic pre-perfusion protects against ischaemic damage / K. Veitch, A. Hombrock, D. Caucheteux et al. // Biochem. J. – 1992. – Vol. 281, Pt. 3. – P. 709-715.
64. Vendemiale G. Effect of acetaminophen administration on hepatic glutathione compartmentation and mitochondrial energy-metabolism in the rat / G. Vendemiale, I. Grattagliano, E. Altomare et al. // Biochem. Pharmacol. – 1996. – Vol. 52, № 8. – P. 1147-1154.
65. Wiseman H. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammation, disease and progression to cancer / H. Wiseman, B. Halliwell // Biochem. J. – 1996. – Vol. 313, Pt. 1. – P. 17-29.

УДК 616.45-001.1/3-085.272+615.272

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Олейник С.А., Козеренко А.Л.

Резюме. В обзоре научной литературы обобщены современные взгляды на роль окислительного стресса в патогенезе гипоксических состояний, рассмотрены возможные подходы к их фармакологической коррекции с учетом обусловленных окислительным стрессом метаболических нарушений.

Ключевые слова: окислительный стресс, гипоксия.

UDC 616.45-001.1/3-085.272+615.272

OXIDATIVE STRESS AT HYPOXIC STATE: REVIEW

Oliynyk S.A., Kozerenko O.L.

Summary. New views to the role of oxidative stress in pathogenesis of hypoxic state have been summarized in literature review, possible approaches to their pharmacologic correction taking into account metabolic imbalances caused by oxidative stress have been considered here.

Key words: oxidative stress, hypoxia.

Стаття надійшла 8.02.2010 р.