

УДК 616-098:577.125.33:577.121.7

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

Для цитирования: Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 16–29.

Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога

Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И.

Научный центр (НЦ) проблем здоровья семьи и репродукции человека
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

РЕЗЮМЕ

С середины XX в. произошел значительный прогресс исследований в области свободнорадикальной биологии и медицины, и, соответственно, существенно расширился спектр заболеваний и патологических состояний, которые стали связывать со свободными радикалами. В настоящее время проблема изучения молекулярно-клеточных механизмов развития окислительного стресса является чрезвычайно актуальной для медицинской науки, так как затрагивает значительное количество патологий, в том числе имеющих социальную значимость.

Важная роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) и недостаточности факторов антиоксидантной защиты (АОЗ) в общепатологических процессах, в частности при холодовом и токсическом стрессах, опухолевом росте, воспалении, а также при физиологической и патологической беременности (в том числе на экспериментальных животных), исследовалась в лабораториях Института клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН (г. Новосибирск), начиная с 1972 г. Данные изыскания проведены впервые не только в СССР, но и в мире, что доказано многочисленными патентными свидетельствами. Исследования продолжены в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск), где создана технология оценки окислительного стресса и применения антиоксидантов в комплексной терапии осложненной и неосложненной беременности, нарушений репродуктивного здоровья у мужчин и женщин, расстройств сна, при социально-значимых заболеваниях, в педиатрической практике. Произведен анализ изменений процесса липопероксидации при физиологическом становлении репродуктивной функции, отмечена зависимость процесса пероксидации липидов от гендерной и этнической принадлежности.

При различных патологических состояниях (сахарный диабет 1-го типа, эссенциальная артериальная гипертензия, осложненная беременность, эндокринное бесплодие, эндометриоз, мужское бесплодие) установлена этноспецифичность изменений системы «ПОЛ – АОЗ» у представителей бурятского этноса. Вследствие этого этническая группа бурят была определена как группа «относительной этнической нормы». Сделано заключение о «специфичности» проявлений неспецифичного процесса свободнорадикального окисления, что особенно важно для персонализированной диагностики, профилактики и лечения.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, патологические состояния, этнос.

История свободнорадикальной биологии. Считается, что свободнорадикальная биология не имеет точных исторических корней, но на протяжении нескольких столетий химики эффективно работали

с различными соединениями, структуру которых не могли объяснить и зарегистрировать [1, 2]. В отличие от простых химических реакций, в условиях сложного организма данные вещества проявляли множественные эффекты, что часто не имело логи-

✉ Даренская Марина Александровна, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru.

ческого объяснения [3]. При этом соединения, стимулирующие (нитроглицерин) или ингибирующие (витамины С и Е) продукцию радикалов, использовались врачами задолго до понимания механизмов их действия. Так, жирорастворимый витамин Е (токоферол) был открыт в 1922 г. Г. Эвансом и К. Бишоп как вещество, необходимое для размножения крыс, в чистом же виде первые α - и β -токоферолы были получены только в 1936 г. [4–7]. А. Сент-Дьерди в 1928 г. из коры надпочечников был выделен восстанавливающий фактор, который в последующем был идентифицирован как витамин С, предотвращающий развитие цинги [8].

Серьезным толчком в изучении роли радикалов в биологических процессах послужили взрывы атомных бомб в Японии в 1945 г. Проведенные Б.Н. Тарусовым и Н.М. Эммануэлем исследования показали, что действие ионизирующих излучений на живые организмы реализуется через образование радикалов, возникающих при расщеплении воды, что убедительно доказывало патогенетическую значимость радикалов в генезе лучевой болезни [9, 10]. Параллельно группой химиков под руководством лауреата Нобелевской премии Н.Н. Семенова была разработана теория цепного радикального окисления органических молекул, которая оказалась применима к липидам клеточных мембран живого организма. Его ученик академик АН СССР Н.М. Эммануэль впервые высказал предположение, что вызванные свободными радикалами повреждения играют решающую роль в возникновении и развитии злокачественных новообразований [11]. В это же время американским исследователем Д. Харманн была сформулирована актуальная и по сей день свободнорадикальная теория старения, заключающаяся в разрушении клеточных макромолекул (ДНК, белки, липиды) гидроксильными радикалами и синглетным кислородом [12]. Данные исследования вызвали значительный интерес к проблеме свободнорадикального окисления (СРО) в живых системах во всем мире и заложили основу новой научной дисциплины – свободнорадикальной биологии и медицины в СССР и России [13–15].

В 1960-е гг. на кафедре общей и медицинской биофизики II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова) активно разрабатываются методы регистрации свободных радикалов [16]. Методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) впервые были зарегистрированы радикалы липидов, которые являются главными участниками цепных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах и липопroteинах. Еще

более чувствительным методом обнаружения радикалов оказался метод регистрации сверхслабого свечения при биохимических реакциях или хемилюминесценции, впервые разработанный академиком РАН Ю.А. Владимировым и положивший начало исследованиям в этой области не только в СССР, но и в мире. Далее было показано, что заметный уровень ПОЛ регистрируется лишь в присутствии ионов двухвалентного железа (Fe^{2+}) и этот процесс имеет четко выраженный цепной характер [17]. Обобщением данных о механизмах ПОЛ в биологических мембранах и его роли в развитии болезней человека стала монография Ю.А. Владимирова и А.И. Арчакова (1972 г.) Впоследствии этими учеными было доказано, что одним из четырех основных фундаментальных механизмов нарушения барьерной функции мембран при патологии является ПОЛ, которое приводит к понижению электрической прочности мембран и их пробоем под действием трансмембранного электрического потенциала [18]. Дальнейшие исследования показали, что процесс ПОЛ затрагивает важнейшие характеристики липидной фазы мембран (заряд, вязкость, мембранную проницаемость), приводит к нарушению белок-липидных взаимодействий, изменению активности мембраносвязанных ферментов и т.д. [19]. Это позволило сделать вывод, что ПОЛ – универсальный механизм повреждения мембранных структур клетки при различных патологических состояниях и воздействии неблагоприятных факторов внешней среды [20, 21].

Если патогенетическая роль свободных радикалов была экспериментально доказана, то их положительные свойства были открыты несколько позднее. Показано, что микробицидная функция фагоцитов, осуществляющих защиту организма от бактериальных инфекций, во многом зависит от способности клеток синтезировать супероксидный радикал и перекись водорода [22]. Была установлена вовлеченность кислородных радикалов в процессы неспецифической резистентности организма и иммунорегуляции [23]. При этом существовавшие изначально представления о неферментативной природе свободнорадикальных процессов в организме, регуляторами которых являются низкомолекулярные фенольные антиоксиданты – «ловушки радикалов» (α -токоферол, восстановленная форма коэнзима Q, полифенолы растительного происхождения) позднее были дополнены открытием ферментативных реакций, субстратами которых являются свободные радикалы, или лабильные продукты свободнорадикального окисления [24]. Так, I. Fridovich

было установлено, что известный голубой белок эритроцитов – эритрокупреин является ферментом супероксиддисмутазой (СОД), способной катализировать дисмутацию супероксидных анион-радикалов. Показано, что глутатионпероксидаза обладает широкой субстратной специфичностью и способна восстанавливать не только пероксид водорода, но и разнообразные органические гидропероксиды, в том числе гидроперокси-производные полиненасыщенных жирных кислот [25]. В результате доказано, что регуляция СРО в организме осуществляется системой антиоксидантной защиты (регуляции), состоящей из неферментативных компонентов и ферментов, утилизирующих активные формы кислорода или предотвращающих их образование. В.З. Ланкиным и соавт. впервые предложено обозначать СОД, каталазу, глутатионпероксидазу и глутатион-S-трансферазу как антиоксидантные ферменты [26, 27]. Безусловно важным в истории СРО стало выявление регуляторной роли кислородных радикалов в 1987 г., когда было доказано, что эндотелиальный фактор релаксации сосудов есть не что иное, как NO-радикал [28, 29].

Многогранность и разнонаправленность влияния одних и тех же молекул в реализации повреждений, защитных реакций, а также межклеточных взаимодействий вынудило исследователей по-новому взглянуть на участие радикалов и, соответственно, системы антиоксидантной защиты в патологических процессах.

Исследования свободнорадикального окисления в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Если на начальных этапах концепция свободнорадикальной патологии, выдвинутая в середине XX в. Б.Н. Тарусовым, касалась только лучевой болезни и гиповитаминоза Е, то в дальнейшем перечень свободнорадикальных патологий значительно расширился – воспалительные заболевания, сахарный диабет, атеросклероз и др. [30–32]. О наличии первичных продуктов СРО липидов – липопероксидов в атеросклеротических бляшках аорты человека впервые было сообщено J. Glavind et al. в 1952 г. Далее проведенные под руководством В.З. Ланкина экспериментальные и клинические исследования показали, что атеросклероз во многом является «свободнорадикальной патологией» [33, 34]. Так, в крови больных атеросклерозом жителей г. Москвы отмечалось увеличение уровня первичных и вторичных продуктов СРО липидов при одновременном достоверном снижении активности эритроцитарной глутатионпероксидазы [33]. При этом наиболее атерогенные липопротеины низкой плотности одновременно

являются и наиболее чувствительными к СРО. Впоследствии было доказано, что существует единый молекулярный механизм первичных предатерогенных повреждений стенки сосудов при атеросклерозе и диабете, который состоит в усиленном образовании карбонил-модифицированных липопротеинов низкой плотности, накапливающихся в пенистых клетках [31]. Была выдвинута гипотеза об определяющей роли окислительного стресса как универсального механизма в развитии сахарного диабета, согласно которой дисфункция митохондрий и гиперпродукция ими супероксидных радикалов представляет основной механизм повреждения тканей [35, 36].

К настоящему времени известно уже более 200 заболеваний и патологических состояний, в патогенезе которых принимают участие свободные радикалы. При этом для разных заболеваний характерна однонаправленность изменений внутренней среды и функциональных нарушений кровеносных сосудов, что позволяет говорить о едином механизме их развития – дисбалансе в системе «ПОЛ – антиоксиданты». Для описания данного дисбаланса в различных средах организма был введен термин «окислительный стресс» [37, 38], который получил повсеместное применение.

Таким образом, в ходе многолетних научных изысканий были сформулированы критерии свободнорадикальной патологии: повышенное содержание в тканях, клетках продуктов СРО (гидроперекисей липидов, диеновых и триеновых конъюгатов, альдегидов, кетонов и др.), снижение содержания антиоксидантов (токоферол, аскорбат, восстановленный глутатион, SH-соединения), наличие клинических симптомов (вялость, хрупкость сосудов, снижение фертильности, преждевременное старение и др.), выраженный профилактический и лечебный эффект препаратов-антиоксидантов [37]. Однако, несмотря на большой прогресс, который был достигнут в последние годы в области исследований свободнорадикальных патологий, до сих пор существуют многочисленные проблемы в данной области, связанные с отсутствием четких критериев диагностики, разнородностью симптомов, невозможностью в чистом виде выделить основное звено патогенеза «свободнорадикального» заболевания, несовершенством методических приемов. В то же время проблема изучения молекулярно-клеточных механизмов развития окислительного стресса является чрезвычайно актуальной для медицинской науки, так как затрагивает значительное количество патологий, в том числе имеющих социальную значимость.

Вклад сибирских ученых. В СССР исследование процессов СРО в онтогенезе и при различных патологических состояниях, в том числе в клинике, инициированы в начале 1970-х гг. авторами данного обзора. Эти работы были поддержаны нашими учителями – выдающимся отечественным патофизиологом академиком Российской академии медицинских наук (РАМН) Е.Д. Гольдбергом, основателями Сибирского отделения РАМН: клиницистом, видным идеологом теории адаптации человека академиком РАМН В.П. Казначеевым и эмбриологом профессором М.Я. Субботиным.

До 1987 г. нашей научной группой был проведен большой цикл работ по анализу особенностей ПОЛ в условиях Сибири и Крайнего Севера, а также относительно роли ПОЛ в процессе адаптации и ее нарушениях у человека. Так, было показано, что при напряженном кислородном режиме, испытываемом организмом на Севере, и возрастании роли липидов в его энергообеспечении создаются условия для активации реакций перекисного окисления, особенно в системах транспорта и утилизации кислорода [39, 40]. Реакции ПОЛ в этих условиях могут превращаться в основное звено патогенеза, или ведущий патогенетический фактор заболеваний внутренних органов, в частности легких, на Севере. Рекомендации, составленные в результате данных исследований, легли в основу ранней диагностики, профилактики и новых подходов к лечению развивающихся в этих условиях пневмоний. Далее было тщательно проанализировано течение реакций ПОЛ при различных пограничных (индукция микросомных монооксигеназ печени фенобарбиталом, в том числе при беременности, стимуляция системы мононуклеарных фагоцитов зимозаном в ходе длительного холодого воздействия, в динамике осложненной и неосложненной беременности, в том числе при моделировании патологий в эксперименте) [41–45] и патологических состояниях (воспаление, язва желудка, онкопатология) [46, 47].

Учитывая исследования Ф.З. Меерсона и соавт. [34], В.Е. Кагана и соавт. [48–50], было сформировано представление об определенных этапах фазового развития перекисных процессов в органах и тканях [43]. В норме ПОЛ поддерживается на низком уровне, обеспечивающем регуляцию структуры и функции мембран. При воздействии системообразующего фактора непосредственно (в эксперименте) или через эндокринно-метаболические механизмы (при стрессе) происходит повышение склонности липидов мембран к окислению, зависящее от накопления естественных субстратов ПОЛ – полиненасыщенных жирных

кислот. При кратковременном эффекте воздействия фактор выступает в роли сигнала для запуска систем антиоксидантной защиты, в случае длительного воздействия дисбаланс в системе «ПОЛ – АОЗ» прогрессирует и требует применения препаратов антиоксидантного ряда. В ходе данных исследований постулировано, что для полного представления о характере перекисных повреждений в организме и выборе тактики рациональной коррекции необходим комплексный анализ ПОЛ, включающий оценку как начальных, так и конечных его продуктов, показателей АОЗ, параметров структурно-функциональной организации биологических мембран клетки, в том числе различных органов [41].

С конца 1980-х г. данные исследования были перенесены в Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (далее – Центр) в г. Иркутске, где развивается научная школа по патофизиологии, трижды становившаяся обладателем гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ России.

Для оценки состояния системы «ПОЛ – АОЗ» в Центре была внедрена аналитическая технология, успешно апробированная при различных патологических состояниях. Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов при патологии разработан интегративный показатель – коэффициент окислительного стресса (КОС), представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам антиокислительной защиты [51]. Использование КОС в клинике позволяет уточнить механизмы развития патологического состояния, используется в качестве критерия оценки состояния больных, при формировании групп повышенного риска, а также при выборе средств антиоксидантной терапии.

Исследования свободнорадикального окисления в акушерстве и гинекологии. В ходе проведенных в Центре исследований была раскрыта роль процессов липопероксидации в структурно-функциональных изменениях системы «мать – внезародышевые органы – плод» в динамике осложненной и неосложненной беременности [52, 53]. Показано, что наиболее значимыми критериями неосложненной беременности является повышение уровня гидроперекисей липидов на ранних сроках беременности, снижение концентрации продуктов ПОЛ в I триместре с последующим их повышением к родам. При преждевременных родах содержание α -токоферола снижено, а концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида (МДА) резко возрастают, особенно в III триместре. При неосложненной беременности

уровень восстановленного глутатиона возрастает по мере протекания беременности, а при угрозе прерывания и преждевременных родах содержание глутатиона снижается. Выявлено, что в плаценте и амниотической жидкости изменение содержания продуктов ПОЛ имеет ту же тенденцию, что и в крови. Содержание глутатиона в плаценте в период 12–40-й нед беременности повышается более чем наполовину, а в амниотической жидкости концентрация антиоксиданта возрастает в два раза [52]. Отмечено, что активация ПОЛ и снижение антиокислительной активности липидов является важным патогенетическим звеном возникновения фетоплацентарной недостаточности, вследствие чего предложен новый способ профилактики и лечения осложнений беременности.

Показано, что в различные периоды физиологически обусловленных этапов становления репродуктивной функции женщины изменения системы «ПОЛ – АОЗ» носят скоординированный характер на каждом этапе [54]. Доказан фазовый сбалансированный характер изменений активности ПОЛ – АОЗ, коррелирующий с гормональными сдвигами при нормальном менструальном цикле. Выявлено, что в перименопаузе отмечается увеличение вторичных продуктов липопероксидации при недостаточной функции АОЗ, что позволяет трактовать данное явление как начальные проявления окислительного стресса. В постменопаузе с накоплением высокотоксичных продуктов ПОЛ регистрируется дискоординация проокислительного и окислительного звеньев системы «ПОЛ – АОЗ» с развитием выраженного окислительного стресса [55].

При проведении гендерного сравнительного анализа течения процессов ПОЛ – АОЗ при возрастных гормондефицитных состояниях отмечалось, что повышенная активность ПОЛ – АОЗ является менее значимой при возрастном андрогенном дефиците, чем при эстрогендефицитных состояниях у женщин, обуславливая большие функциональные резервы и адаптивные возможности при относительно плавном снижении функции секреции андрогенов тестикулами, что позволило разработать принципы таргетной коррекции и профилактики возрастных гормондефицитных состояний [56]. В дальнейшем в Центре были разработаны новые направления патофизиологии, посвященные механизмам репродуктивных расстройств и особенностям онтогенеза населения региона Восточной Сибири с учетом изменений в системе «ПОЛ – АОЗ» [57].

Исследования свободнорадикального окисления при нейроэндокринных заболеваниях. Весьма

актуальными явились исследования СРО у пациенток с нейроэндокринными заболеваниями, приводящими к нарушению репродуктивной функции. Одним из таких заболеваний является гипоталамический синдром (ГС), характеризующийся нарушением гормональной функции надпочечников и яичников. Гипоталамический синдром пубертатного периода с наличием репродуктивных нарушений характеризовался активацией процессов ПОЛ с накоплением одного из конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида на фоне компенсаторного накопления ретинола и снижения концентрации α -токоферола. У женщин репродуктивного возраста с ГС отмечалась активация процессов липопероксидации на фоне снижения резервов неферментативного и ферментативного звеньев антиоксидантной защиты.

Также установлено, что изменения процессов ПОЛ у пациенток с синдромом поликистозных яичников носят преимущественно компенсаторный характер, что выражается в увеличении уровня α -токоферола, ретинола и умеренном снижении активности СОД [58]. В ходе исследований показано, что в патогенезе возникновения гормонозависимых заболеваний органов репродуктивной системы, к которым относятся дисгормональные заболевания молочных желез, сопровождающиеся увеличением уровня эстрогенов, пролактина и дефицитом прогестерона, особая роль принадлежит неспецифическим биохимическим процессам липопероксидации в виде накопления первичных и промежуточных продуктов ПОЛ на фоне снижения уровня ретинола, активности СОД и дисбаланса в системе глутатиона [57].

Выявлено, что одним из важных звеньев патогенеза эндокринного бесплодия у женщин, наряду с нарушением функционирования гипофизарно-гонадально-надпочечниковой системы, является дислиппротеинемия и дисбаланс в процессах ПОЛ – АОЗ и их взаимоотношений. При этом в зависимости от формы бесплодия менялся и характер функционирования компонентов системы липопероксидации [58].

Представляются важными и перспективными исследования ПОЛ – АОЗ при бесплодии у мужчин. Известно, что оценка уровня генерации свободных радикалов в эякуляте выступает одним из важных методов, позволяющих дать характеристику фертильности спермы [59]. Исследования при различных видах патоспермии (олиго-, астено-, тератозооспермии) [60] подтвердили, что при репродуктивных нарушениях и патоспермии наблюдаются изменения в метаболической системе «ПОЛ – АОЗ» в сторону активности проок-

сидантного звена, которые свидетельствуют о ее выраженном дисбалансе. Отмечено также, что у мужчин с бесплодием и избыточной массой тела нарушение баланса в системе глутатиона более выражено по сравнению с бесплодными мужчинами с нормальной массой тела [61].

Значительное место в нарушениях репродуктивной функции отводится эндометриозу. Исследованиями Центра установлено, что в патогенезе данного заболевания существенную роль играет развитие окислительного стресса, которое сопровождается истощением антиоксидантных факторов, что требует использования в схеме лечения жирорастворимых витаминов (α -токоферол, ретинол) и глутоксима [57].

Серия работ была посвящена тяжелому нейроэндокринному заболеванию, приводящему к нарушению репродуктивной функции – сахарному диабету 1-го типа (СД1). Одной из гипотез, объясняющих развитие аменореи при СД1, считается истощение энергетической сети организма в результате массивной потери глюкозы с мочой, дальнейшего развития хронического стресса, дисгормональных нарушений, ановуляторных расстройств. Сотрудниками Центра выявлено, что у женщин репродуктивного возраста с СД1 нарушения менструальной функции имеют место при недостатке α -токоферола, восстановленного глутатиона, низкой активности СОД, повышении концентрации окисленного глутатиона, нормальном уровне ретинола и увеличении диапазона изменений содержания первичных и конечных продуктов липопероксидации [54].

Процессы свободнорадикального окисления при нарушениях сна. В плане исследования ПОЛ – АОЗ при разных аспектах метаболического синдрома внимания заслуживает также изучение закономерностей изменения в системе у пациентов с различной степенью гипоксии при синдроме обструктивного апноэ (СОА) и (или) гипопноэ сна (ГС). У пациентов с синдромом повышенной резистивности верхних дыхательных путей отмечается увеличение общей антиоксидантной активности (АОА) и концентрации первичных продуктов ПОЛ; с легкой степенью тяжести СОА/ГС – снижение общей АОА и повышение уровня первичных продуктов ПОЛ; с увеличением степени гипоксического (воздействия на организм в группах со средней и тяжелой степенью тяжести СОА/ГС) отмечается дальнейшее снижение показателей антиоксидантной защиты, что свидетельствует о развитии дизадаптивных реакций [62, 63].

Процессы свободнорадикального окисления при социально-значимых инфекционных забо-

леваниях. Установлено, что у женщин, проживающих на территории Иркутской области, при сочетанной с гепатитами В и (или) С ВИЧ-инфекции имеется более выраженный дисбаланс между про- и антиоксидантными факторами [64]. В группе женщин с ВИЧ-инфекцией и недостаточностью α -токоферола отмечается высокая частота встречаемости нарушений менструального цикла, случаев бесплодия и недостаточности лютеиновой фазы [65]. Показано, что для острой и хронической форм гепатита характерно накопление атерогенных фракций крови и продуктов липопероксидации с одновременным снижением активности системы антиоксидантной защиты [66].

Свободнорадикальное окисление в педиатрии. Сотрудниками Центра выявлено, что у подростков с психоэмоциональными нарушениями в генезе формирования эссенциальной артериальной гипертензии значимыми факторами являются метаболические изменения в системе «ПОЛ – АОЗ» и дисбаланс биоэлементного статуса [67]. У подростков с лабильной артериальной гипертензией окислительный стресс формируется за счет интенсификации процессов ПОЛ на стадии образования кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ), а в группе со стабильной артериальной гипертензией – на стадии образования первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и конечных продуктов ПОЛ [68]. Значимыми явились также данные об этногенетической детерминированности окислительного стресса при формировании эссенциальной артериальной гипертензии у детей (в группе подростков-бурят коэффициент окислительного стресса оказался равным 2,60, что было ниже, чем у русских – 5,31) [69].

Этнические особенности течения процессов ПОЛ – АОЗ. Система «ПОЛ – АОЗ» является важнейшим компонентом адаптивных реакций организма, что позволяет оценить устойчивость биологических систем к воздействиям различного характера. Негативные тенденции, характерные в последние десятилетия для малых и коренных этносов России, отражаются на биохимических процессах, обеспечивающих реактивность организма, его адаптивные возможности. В настоящее время коллективом центра активно проводятся исследования по изучению закономерностей метаболических реакций в формировании адаптационно-компенсаторных процессов в норме и при развитии различных патологических состояний у представителей основных этнических групп Восточной Сибири: тофаларов, эвенков и бурят [70].

Результаты исследования процессов липопероксидации в онтогенезе у коренных малых

народов Сибири указывают на их адаптивную направленность в детско-подростковом возрасте с переходом в дизадаптивную в более старшем возрастном периоде, что определяет повышенный риск депопуляции коренных народов Сибири в условиях изменения социально-культурных и этно-исторических ритмов жизни [71–73]. В этих условиях метаболические реакции липидного обмена у подростков-тофаларов и бурят не меняются и для них характерна антиатерогенная направленность, в отличие от эвенков и европеоидов пришлого населения, в группах которых отмечается нарастание уровня холестерол-содержащих компонентов крови [74].

Работами Центра доказано, что распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов характеризуется межэтнической дифференциацией [75]. Так, при исследовании распространенности аллелей и генотипов полиморфизма $-262C>T$ гена *CAT* (rs1001179) у подростков русской и бурятской национальности было получено, что частота встречаемости аллеля $-262T$ у русских составляет 28,31%, у бурят – 16,84% ($p < 0,01$). В обеих этнических группах выявлена корреляционная зависимость изучаемого полиморфизма с концентрацией диеновых конъюгатов. У носителей *TT*-генотипа концентрация диеновых конъюгатов ниже, чем у носителей *CT*- и *CC*-генотипов полиморфизма $-262C>T$ гена *CAT* [76].

Выявлены определенные метаболические особенности течения ряда заболеваний у представителей бурятского этноса, что позволило отнести их к группе «относительной этнической нормы». Так, было доказано, что степень интенсивности липопероксидных процессов у пациентов бурятского этноса с сахарным диабетом 1-го типа снижена по сравнению с русскими (более низкий уровень первичных и промежуточных продуктов, повышенные значения общей антиокислительной активности), что подтверждается и низкими значениями коэффициента окислительного стресса [77]. Течение СД1 у бурят также характеризуется сниженными значениями общих липидов, триацилглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, что, вероятно, может способствовать более благоприятному течению заболевания у бурят [78]. По полученным ранее клиническим данным выявлено, что поздние сосудистые осложнения (диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия) у больных СД1 бурятского этноса встречаются реже относительно среднестатистических показателей [79, 80]. В соответствии с выявленными изменениями пред-

ложен способ прогнозирования течения сахарного диабета у лиц русской и бурятской популяции.

Получены новые данные относительно течения метаболических реакций у женщин различных этнических групп с осложненной беременностью. У пациенток бурятского этноса в динамике беременности высокой степени риска (I–III триместры беременности) активация процессов ПОЛ сопровождается возрастанием общей АОА сыворотки крови в отличие от пациенток русской национальности, у которых на фоне повышенного уровня продуктов ПОЛ происходит снижение содержания различных компонентов АОЗ. При обследовании женщин с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп установлено, что в целом у обследованных пациенток происходит увеличение содержания конечных (ТБК-активных) продуктов ПОЛ. При этом у пациенток бурятской этногруппы отмечается снижение общей АОА, активности СОД и уровня α -токоферола, у женщин русской этногруппы – дисбаланс в системе глутатиона [81]. Распределение генотипов и аллелей гена детоксикации *GSTP1* у обследованных русских женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и бесплодием характеризовалось повышением частоты «мутантного» аллеля *V* гена детоксикации *GSTP1*, что не характерно для буряток с НГЭ и бесплодием. Определен характер нарушений состояния системы «ПОЛ – АОЗ» при патозооспермии у русских и бурят, установлены наиболее значимые звенья патогенеза в зависимости от этнического фактора [82]. Дифференцированная оценка ферментов глутатиондисульфидной системы и межиндивидуальных различий активности данных ферментов определяется полиморфизмами генов семейства глутатион-S-трансфераз (*GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*) и может быть рекомендована для установления значимых биохимических и молекулярно-генетических маркеров риска формирования бесплодия у мужчин разных этнических групп [83].

Представленные выше данные литературы свидетельствуют о том, что проблема изучения молекулярно-клеточных механизмов СРО крайне актуальна и в настоящее время, так как затрагивает значительное количество патологий, в том числе имеющих социальную значимость. В ходе научных изысканий Центра высказано предположение о том, что типовой патологический процесс свободнорадикального окисления имеет определенную специфичность проявлений в зависимости от характера патологии, возраста, гендерной и этнической принадлежности пациента. Полученные результаты легли в основу

разработки новых методических, клинических и этноспецифических подходов к диагностике, профилактики и лечению ряда заболеваний, патологических процессов и состояний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knight J.A. Free radicals: their history and current status in aging and disease // *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1998; 28 (6): 331–346.
2. Gutteridge J., Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 899 (1): 136–147. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06182.x.
3. Devasagayam T.P.A., Tilak J.C., Bloor K.K., Sane K.S., Ghaskadbi S.S., Lele R.D. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects // *Japi*. 2004; 52 (10): 794–804.
4. Brigelius-Flohe R., Traber M.G. Vitamin E: function and metabolism // *The FASEB Journal*. 1999; 13: 1145–1155.
5. Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G., Menshchikova E.B. Plant phenols and autophagy // *Biochemistry (Moscow)*. 2016; 81 (4): 297–314.
6. Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyaeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and anti-inflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds // *Biochemistry (Moscow)*. 2007; 72 (6): 644–651.
7. Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health // *Pharmacognosy Reviews*. 2010; 4 (8): 118–126. DOI: 10.4103/0973-7847.70902.
8. Padayatty S.J., Katz A., Wang Ya., Eck P., Bethesda, Kwon O., Lee Je-H., Chen S., Corpe C., Dutta A., Dutta S.K., Levine M. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention // *Journal of the American college of Nutrition*. 2003; 22 (1): 18–35. <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2003.10719272>.
9. Weiss J.F., Landauer M.R. History and development of radiation-protective agents // *International journal of radiation-biology*. 2009; 85 (7): 539–573. <http://dx.doi.org/10.1080/09553000902985144>.
10. Prasad K.N., Cole W.C., Hasse G.M. Health risks of low dose ionizing radiation in humans: a review // *Experimental Biology and Medicine*. 2004; 229 (5): 378–382.
11. Emanuel N.M. Free radicals and the action of inhibitors of radical processes under pathological states and ageing in living organisms and in man // *Quarterly Reviews of Biophysics*. 1976; 9 (02): 283–308. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033583500002420>.
12. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009 // *Biogerontology*. 2009; 10 (6): 773. DOI:10.1007/s10522-009-9234-2.
13. Selman C., Blount J.D., Nussey D.H., Speakman J.R. Oxidative damage, ageing, and life-history evolution: where now? // *Trends in Ecology & Evolution*. 2012; 27 (10): 570–577. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2012.06.006>.
14. Costantini D., Rowe M., Butler M.W., McGraw K.J. From molecules to living systems: historical and contemporary issues in oxidative stress and antioxidant ecology // *Functional Ecology*. 2010; 24 (5): 950–959. DOI: 10.1111/j.1365-2435.2010.01746.x.
15. Lushchak V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification // *Chemico-Biological Interactions*. 2014; 224: 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>.
16. Vladimirov Y.A., Proskurnina E.V. Free radicals and cell chemiluminescence // *Biochemistry (Moscow)*. 2009; 74 (13): 1545–1566. DOI: 10.1134/S0006297909130082.
17. Осипов А.Н., Якутова Э.Ш., Владимиров Ю.А. Образование гидроксильных радикалов при взаимодействии гипохлорита с ионами железа // *Биофизика*. 1993; 38 (3): 390–396.
- Osipov A.N., Yakutova E.S., Vladimirov Yu.A. Obrazovanie gidroksil'nyh radikalov pri vzaimodejstvii gipohlorita s ionami zheleza [Formation of hydroxyl radicals by the interaction of hypochlorite with iron ions] // *Biofizika – Biophysics*. 1993; 38 (3): 390–396 (in Russian).
18. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; 7: 43–51.
- Vladimirov Yu.A. Svobodnye radikaly i antioksidanty [Free radicals and antioxidants] // *Vestnik RAMN – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1998; 7: 43–51 (in Russian).
19. Vladimirov Yu.A. The loss of barrier properties by inner and outer mitochondrial membranes, necrosis and apoptosis // *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии*. 2002; 19 (5): 356–377.
- Vladimirov Yu.A. The loss of barrier properties by inner and outer mitochondrial membranes, necrosis and apoptosis // *Biologicheskie membrany: Zhurnal membranoj i kletочноj biologii – Biological membranes: Journal of the membrane and cell biology*. 2002; 19 (5): 356–377 (in Russian).
20. Menshchikova E., Zenkov N., Tkachev V., Potapova O., Cherdantseva L., Shkurupiy V. Oxidative stress and free-radical oxidation in bcg granulomatosis development // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013; 2013: 452546. DOI: 10.1155/2013/452546.

21. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Izmailov D.Yu. Chemiluminescence as a method for detection and study of free radicals in biological systems // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007; 144 (3): 390–396. DOI: 10.1007/s10517-007-0340-3.
22. Lee W.L., Harrison R.E., Grinstead S. Phagocytosis by neutrophils // *Microbes and Infection*. 2003; 5 (14): 1299–1306. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.09.014>.
23. Panasenko O.M., Vol'nova T.V., Azizova O.A., Vladimirov Y.A. Free radical modification of lipoproteins and cholesterol accumulation in cells upon atherosclerosis // *Free Radical Biology & Medicine*. 1991; 10 (2): 137–148. DOI: 10.1016/0891-5849(91)90007-P.
24. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases // *Annual Review of biochemistry*. 1995; 64 (1): 97–112. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.000525>.
25. Christophersen B.O. Formation of monohydroxy-polyenic fatty acids from lipid peroxides by glutathione peroxidase // *Biochim. Biophys. Acta*. 1968; 164 (1): 35–46. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(68\)90068-4](https://doi.org/10.1016/0005-2760(68)90068-4).
26. Bondar' T.N., Lankin V.Z., Veselova S.P., Vikhert A.M. Enzymatic utilization of lipid peroxides in the atherosclerotic human aorta // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1988; 106 (4): 1435–1437. DOI: 10.1007/BF00837757.
27. Сайфутдинов Р.И., Коц Я.И., Тихазе А.К., Ланкин В.З. Изменение активности антиокислительных ферментов у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология*. 1990; 30 (3): 65–68.
- Sayfutdinov R.I., Kots Y.I., Tikhaze A.K., Lankin V.Z. Изменение активности антиокислительных ферментов у больных с хронической сердечной недостаточностью [Change in the activity of antioxidant enzymes in patients with chronic heart failure] // *Kardiologija – Cardiology*. 1990; 30 (3): 65–68 (in Russian).
28. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*. 1987; 327: 524–526. DOI: 10.1038/327524a0.
29. Menshikova E.B., Zenkov N.K., Reutov V.P. Nitric oxide and no-synthases in mammals in different functional states // *Biochemistry (Moscow)*. 2000; 65 (4): 409–426.
30. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Konovalova G.G., Kaminniy A.I., Kaminnaya I. The antioxidative therapy of atherosclerosis with using of natural and synthetic antioxidants // *Atherosclerosis*. 2000; 151 (1): 308–309.
31. Ланкин В.З., Тихазе А.К. Важная роль свободнорадикальных процессов в этологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета // *Кардиология*. 2016; 56 (12): 97–105. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.97-105.
- Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Vazhnaya rol' svobodnoradikal'nyh processov v jetologii i patogeneze ateroskleroza i saharnogo diabeta [The important role of free radical processes in the ethology and pathogenesis of atherosclerosis and diabetes mellitus] // *Kardiologija – Cardiology*. 2016; 56 (12): 97–105. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.97-105 (in Russian).
32. McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // *The American Journal of Medicine*. 2000; 108 (8): 652–659. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00412-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00412-5).
33. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Free radical processes in diseases of the cardiovascular system // *Kardiologija – Cardiology*. 2000; 40 (7): 48–61 (in Russian).
34. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kapel'ko V.I., Shepel'kova G.S., Shumaev K.B., Panasenko O.M., Panasenko G.G., Belenkov Y.N. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress // *Biochemistry (Moscow)*. 2007; 72 (10): 1081–1090. DOI:10.1134/S0006297907100069.
35. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circulation research*. 2010; 107 (9): 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>.
36. Rains J.L., Jain S.K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes // *Free Radical Biology and Medicine*. 2011; 50 (5): 567–575. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006>.
37. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активная защита при окислительном стрессе. антиоксидант-респонсивный элемент (обзор) // *Биохимия*. 2006; 71 (9): 1183–1198.
- Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Zenkov N.K., Men'shchikova E.B. Aktivnaja zashhita pri okislitel'nom stresse. Antioksidant-responsivnyj jelement (obzor) [Active protection in case of oxidative stress. Antioxidant-responsive element (review)] // *Biobimija – Biochemistry*. 2006; 71 (9): 1183–1198.
38. Apel K., Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction // *Annu. Rev. Plant Biol.* 2004; 55: 373–399. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.55.031903.141701>.
39. Куликов В.Ю., Луценко М.Т., Колесникова Л.И., Семенюк Д.Н., Целуйко С.С. Гидроперекиси жирных кислот флюоресцирующие продукты и концентрация токоферола в ткани кроликов при действии на них холода // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1980; 90 (12): 681–682.
- Kulikov V.Yu., Lutsenko M.T., Kolesnikova L.I., Semenyuk D.N., Celuyko S.S. Gidroperekisi zhirnyh kislot fljuorescirujushhie produkty i koncentracija tokoferola v tkani krolikov pri dejstvii na nih holoda [Fatty acid hydroperoxides fluorescent products and tocopherol concentrations in rabbit tissue under the action of cold on them] // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1980; 90 (12): 681–682 (in Russian).
40. Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Ситникова Д.В., Колосова Н.Г., Куликов В.Ю., Салганик Р.И., Непомнящих Г.И. Роль ПОЛ в регуляции активности митохондриальных монооксигеназ печени гомеотермных животных при холодовом воздействии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1983; 95 (1): 37–39.

- Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Sitnikova D.V., Kolosova N.G., Kulikov V.Yu., Salganik R.I., Nepomnyashchikh G.I. Rol' POL v reguljacii aktivnosti mikrosomal'nyh monoooksigenaz pecheni gomojotermnyh zhivotnyh pri holodovom vozdejstvii [The role of LPO in the regulation of the activity of microsomal monoxygenases of the liver of homoothermic animals under cold] // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1983; 95 (1): 37–39 (in Russian).
41. Куликов В.Ю., Казначеев В.П., Колесникова Л.И., Молчанова Л.В. Перекисное окисление липидов эритроцитов человека при различных патологических состояниях // *Вопросы медицинской химии*. 1976; 22 (5): 617–621.
- Kulikov V.Yu., Kaznacheev V.P., Kolesnikova L.I., Molchanova L.V. Perekisnoe okislenie lipidov jeritrocitov cheloveka pri razlichnyh patologicheskikh sostojanijah [Lipid peroxidation of human erythrocytes in various pathological states] // *Voprosy medicinskoj himii – Questions of Medical Chemistry*. 1976; 22 (5): 617–621 (in Russian).
42. Куликов В.Ю., Казначеев В.П., Колесникова Л.И. Некоторые особенности действия УФ-облучения на сыворотку крови человека в норме и при патологии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1977; 83 (4): 427–429.
- Kulikov V.Yu., Kaznacheev V.P., Kolesnikova L.I. Nekotorye osobennosti dejstvija UF-oblucheniya na syvorotku krovi cheloveka v norme i pri patologii [Some features of the effect of UV-irradiation on human serum in normal and pathological conditions] // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1977; 83 (4): 427–429 (in Russian).
43. Казначеев В.П., Колесников С.И., Куликов В.Ю., Колесникова Л.И., Колесникова О.П. Реакции свободно-радикального окисления липидов при физиологической и осложненной беременности в клинике и эксперименте // *Акушерство и гинекология*. 1979; 4: 40–44.
- Kaznacheev V.P., Kolesnikov S.I., Kulikov V.Yu., Kolesnikova L.I., Kolesnikova O.P. Reakcii svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov pri fiziologicheskoi i oslozhnennoj beremennosti v klinike i jeksperimente [Reactions of free radical of lipids during physiological and complicated pregnancy in the clinic and experiment] // *Akusberstvo i ginekologija – Obstetrics and Gynecology*. 1979; 4: 40–44 (in Russian).
44. Glazyrin A.L., Kolesnikov S.I., Safronov A.Y. Histochemical localization of oxidized glutathione-catalysing enzymes in human term placenta // *The Histochemical Journal*. 1993; 25 (1): 45–50.
45. Гладышев Ю.В., Колесников С.И., Семенюк А.В., Иванов В.В. Влияние активации перекисного окисления липидов на структуру внезародышевых органов и печени крыс в различные периоды онтогенеза // *Цитология*. 1994; 36 (1): 98–103.
- Gladyshev Yu.V., Kolesnikov S.I., Semenyuk A.V., Ivanov V.V. Vlijanie aktivacii perekisnogo okisleniya lipidov na strukturu vnezarodyshevyyh organov i pecheni krysv v razlichnyh periody ontogeneza [Effect of activation of lipid peroxidation on the structure of extra-embryonic organs and liver of rats at different periods of ontogenesis] // *Citologija – Cytology*. 1994; 36 (1): 98–103 (in Russian).
46. Куликов В.Ю., Ермолаева В.В., Колесникова Л.И., Молчанова Л.В., Косованова Л.В. Реакция перекисного окисления липидов в сыворотке крови больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // *Вопросы медицинской химии*. 1979; 25 (3): 289–292.
- Kulikov V.Yu., Ermolaeva V.V., Kolesnikova L.I., Molchanova L.V., Kosovanova L.V. Reakcija perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi bol'nyh jazvennoj bolezni'ju zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [The reactions of lipid peroxidation in the serum of patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum] // *Voprosy medicinskoj himii – Questions of Medical Chemistry*. 1979; 25 (3): 289–292 (in Russian).
47. Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Куликов В.Ю., Неделькина С.В., Салганик Р.И. Метод оценки активности ферментов метаболизма лекарственных соединений // *Клиническая лабораторная диагностика*. 1982; 10: 607–609.
- Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Kulikov V.Yu., Nedelkina S.V., Salganik R.I. Metod ocenki aktivnosti fermentov metabolizma lekarstvennyh soedinenij [Method for the evaluation of the activity of metabolism enzymes of drug compounds] // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*. 1982; 10: 607–609 (in Russian).
48. Meerson F.Z., Kagan V.E., Kozlov Y.P., Belkina L.M., Arkhipenko Y.V. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart // *Basic Research in Cardiology*. 1982; 77 (5): 465–485. DOI: 10.1007/BF01907940.
49. Каган В.Е., Прилипко А.Л., Савов В.М. Об участии свободных активных форм кислорода в ферментативном перекисном окислении липидов в биомембранах // *Биохимия*. 1979; 44 (3): 482–489.
- Kagan V.Ye., Prilipko L.L., Savov V.M. Ob uchastii svobodnyh aktivnyh form kisloroda v fermentativnom perekisnom okislenii lipidov v biomembranah [About participation of free active oxygen species in fermentative lipid peroxidation in biomembranes] // *Biobimija – Biochemistry*. 1979; 44 (3): 482–489 (in Russian).
50. Каган В.Е., Шведова А.А., Новиков К.Н. Об участии фосфолипаз в «регенерации» фоторецепторных мембран, подвергшихся перекисному окислению // *Биофизика*. 1978; 23 (2): 279–283.
- Kagan V.E., Shvedova A.A., Novikov K.N. Ob uchastii fosfolipaz v «regeneracii» fotoreceptornyh membran, podvergshijsja perekisnomu okisleniju [On the involvement of phospholipases in the “regeneration” of photoreceptor membranes subjected to peroxide oxidation] // *Biofizika – Biophysics*. 1978; 23 (2): 279–283 (in Russian).
51. Колесникова Л.И., Семыонова Н.В., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Сутурин Л.В., Гнусина С.В. Integral

- indicator of oxidative stress in human blood // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 157 (6): 715–717 DOI: 10.1007/s10517-014-2649-z.
52. Колесникова Л.И., Иванова И.В., Скосырева Г.А., Петерсон В.Д. Перекисное окисление липидов как диагностический критерий угрозы невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология*. 1990; 1: 24–29.
- Kolesnikova L.I., Ivanova I.V., Skosyeva G.A., Peterson V.D. Perekisnoe okislenie lipidov kak diagnosticheskij kriterij ugrozy nevyshivaniya beremennosti [Lipid peroxidation as a diagnostic criterion of the threat of pregnancy] // *Akusherstvo i ginekologija – Obstetrics and Gynecology*. 1990; 1: 24–29 (in Russian).
53. Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., Мадаева И.М., Сахьянова Н.Л. Влияние нарушения сна на состояние плода у беременных женщин с артериальной гипертензией // *Акушерство и гинекология*. 2012; 5: 17–22.
- Kolesnikova L.I., Protopopova N.V., Madaeva I.M., Sakhyanova N.L. Vlijanie narushenija sna na sostojanie ploda u beremennyh zhenshin s arterial'noj gipertenziej [The effect of sleep disturbance on the fetal condition in pregnant women with arterial hypertension] // *Akusherstvo i ginekologija – Obstetrics and Gynecology*. 2012; 5: 17–22.
54. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Семенова Н.В., Гребенкина Л.А., Сутурина Л.В., Долгих М.И., Гнусина С.В. Lipid peroxidation and antioxidant protection in girls with type 1 diabetes mellitus during reproductive system development // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2015; 51 (2): 107–111. DOI: 10.1016/j.medic.2015.01.009.
55. Колесникова Л., Семенова Н., Мадаева И., Сутурина Л., Солодова Е., Гребенкина Л., Даренская М. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women // *Maturitas*. 2015; 81 (1): 83–87. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.02.264.
56. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Осипова Е.В., Даренская М.А. Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях // *Вестник РАМН*. 2016; 71 (3): 248–254. DOI: 10.15690/vramn629.
- Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V., Osipova E.V., Darsenskaya M.A. Gendernye osobennosti processov svobodno-radikal'nogo okislenija lipidov pri vozrastnyh gormonal'no-deficitnyh sostojanijah [Gender differences in parameters of lipid metabolism and of level of antioxidants in groups of juveniles-Evensks and Europeans] // *Vestnik RAMN – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71 (3): 248–254 (in Russian).
57. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Власов В.Я., Даренская М.А., Лыбина А.В., Долгих М.И. Metabolic role of lipid peroxidation processes and antioxidant defense system in the pathogenesis of hypothalamic syndrome // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 156 (3): 303–305. DOI: 10.1007/s10517-014-2335-1.
58. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Никитина О.А., Лазарева Л.М., Сутурина Л.В., Данусевич И.Н., Друзинина Е.В., Семдяев А.А. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 162 (3): 320–322. DOI: 10.1007/s10517-017-3605-5.
59. Mehrotra A., Katiyar D.K., Agarwal A., Das V., Pant K.K. Role of total antioxidant capacity and lipid peroxidation in fertile and infertile men // *Biomedical Research*. 2013; 24 (3): 347–352.
60. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Долгих М.И., Осадчук Л.В., Осадчук А.В., Дашиев В.Г. Parameters of pro- and antioxidant status in ejaculate of men of fertile age // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159 (6): 726–728. DOI: 10.1007/s10517-015-3059-6.
61. Колесникова Л.И., Вантеева О.А., Курашова Н.А., Дашиев В.Г. Глутатионзависимые ферменты и глутатион при бесплодии мужчин с различной массой тела // *Вестник РАМН*. 2015; 1: 12–16.
- Kolesnikova L.I., Vanteeva O.A., Kurashova N.A., Dashiev B.G. Glutathionzavisimye fermenty i glutation pri besplodii muzhchin s razlichnoj massoj tela [Glutathione-dependent enzymes and glutathione in infertility of men with different body mass] // *Vestnik RAMN – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 1: 12–16 (in Russian).
62. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Сутурина Л.В., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., Солодова Е.И. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 156 (1): 104–106. DOI: 10.1007/s10517-013-2289-8.
63. Колесникова Л.А., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Власов В.Я., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Долгих М.И. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 154 (6): 731–733. DOI: 10.1007/s10517-013-2041-4.
64. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я., Вантеева О.А., Рашидова М.А. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией // *Терапевтический архив*. 2016; 88 (11): 17–21. DOI: 10.17116/terarkh2016881117-21.
- Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darsenskaya M.A., Grebenkina L.A., Timofeeva E.V., Leshchenko O.Ya., Vanteeva O.A., Rashidova M.A. Ocenka pro- i antioksidantnogo statusa u zhenshin s VICH i koinfekciej [Evaluation of pro- and antioxidant status in women with HIV and co-infection] // *Terapevticheskij arxiv – Therapeutic Archive*. 2016; 88 (11): 17–21 (in Russian).
65. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е., Лещенко О.Я., Вантеева О. Menstrual and reproductive function in women with HIV-infection and antioxidant vitamins deficiency // *Journal of AIDS and Clinical Research*. 2014; 5 (12): 1–5.

66. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Вантеева О.А. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016; 71 (1): 11–15. DOI: 10.15690/vramn525.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Rashidova M.A., Sholokhov L.F., Grebenkina L.A., Vanteeva O.A. Costojanie lipoperekisnyh processov u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta, bol'nyh ostroj formoj virusnogo gepatita [The state of lipid peroxidation processes in women of reproductive age, patients with acute form of viral hepatitis] // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskib nauk – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71 (1): 11–15. DOI: 10.15690/vramn525 (in Russian).
67. Kolesnikova L.I., Prokhorova Z.V., Vlasov B.Y., Polyakov V.M. Redox status as a metabolic stage, integrating emotional pattern and blood pressure in adolescents // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 158 (1): 9–12. DOI: 10.1007/s10517-014-2679-6.
68. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Долгих В.В., Натяганова Л.В., Осипова Е.В., Старостенко О.В. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 6: 29–31.
- Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Dolgikh V.V., Natyaganova L.V., Osipova E.V., Starostenko O.V. Ocenka processov lipoperoksidacii u podrostkov s jessencial'noj arterial'noj gipertenziej s pomoshh'ju integral'nogo pokazatelja [Evaluation of lipid peroxidation processes in adolescents with essential hypertension using the integral indicator] // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012; 6: 29–31 (in Russian).
69. Bairova T.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I., Pervushina O.A., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. Lipid peroxidation and mitochondrial superoxide dismutase-2 gene in adolescents with essential hypertension // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 158 (2): 181–184. DOI: 10.1007/s10517-014-2717-4.
70. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Сутурина Л.В., Лобыгина А.В., Семенова Н.В., Цыренов Т.Б., Даржаев З.Ю., Курашова Н.А., Толпыгина О.А. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья // *Вопросы питания*. 2012; 81 (3): 46–55.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Suturina L.V., Labygina A.V., Semenova N.V., Tsyrenov T.B., Darzhayev Z.Yu., Kurashova N.A., Tolpygina O.A. Osobennosti sostojanija antioksidantnoj sistemy u zdorovyh lic osnovnyh jetnicheskikh grupp Pribajkal'ja [Features of the state of the antioxidant system in healthy individuals of the main ethnic groups of the Baikal region] // *Voprosy pitaniya – Questions of Nutrition*. 2012; 81 (3): 46–55 (in Russian).
71. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Семенова Н.В. Адапционно-компенсаторные реакции у подростков, представителей коренных народностей севера иркутской области // *Физиология человека*. 2014; 40 (2): 80–86. DOI: 10.7868/S0131164614020088.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Osipova E.V., Dolgikh M.I., Semenova N.V. Adaptacionno-kompensatornye reakcii u podrostkov, predstavitelej korennyh narodnostej severa Irkutskoj Oblasti [Adaptive-compensatory responses in the adolescents belonging to indigenous northern ethnic groups in Irkutsk Oblast] // *Fiziologija cheloveka – Fiziologija Cheloveka*. 2014; 40 (2): 80–86 (in Russian).
72. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Долгих М.И., Семенова Н.В., Михалевич И.М. Тиреоидный статус и витамины-антиоксиданты у девушек различных этносов // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101 (2): 214–221.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Sholokhov L.F., Rashidova M.A., Dolgikh M.I., Semenova N.V., Mikhalevich I.M. Tireoidnyj status i vitaminy-antioxidanty u devushek razlichnyh jetnosov [Thyroid status and antioxidant vitamins in girls of different ethnic groups] // *Rossijskij fiziologicheskij zbornik im. I.M. Sechenova – Russian Journal of Physiology I.M. Sechenov*. 2015; 101 (2): 214–221 (in Russian).
73. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Шолохов Л.Ф., Семенова Н.В., Долгих М.И., Осипова Е.В. Особенности компенсаторно-приспособительных реакций организма у представительниц эвенкийского этноса // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2016; 52 (6): 393–397.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Sholokhov L.F., Semenova N.V., Dolgikh M.I., Osipova E.V. Osobennosti kompensatorno-prisposobitel'nyh reakcij organizma u predstavitel'nic evenkijskogo jetnosa [Features of compensatory-adaptive reactions of the organism in representatives of the Evenks] // *Zbornik jevoljucionnoj biobimii i fiziologii – Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2016; 52 (6): 393–397 (in Russian).
74. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., Шолохов Л.Ф., Шенин В.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности изменений показателей гипофизарно-тиреоидной системы и липидного обмена у подростков разных этнических групп // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 2: 19–22.
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Dolgikh V.V., Sholokhov L.F., Shenin V.A., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I. Osobennosti izmenenij pokazatelej gipofizarno-tireoidnoj sistemy i lipidnogo obmena u podrostkov raznyh jetnicheskikh grupp [Indicators of pituitary-thyroid system and lipid metabolism in female representatives of the Buryat ethnos and Europeoids] // *Klinicheskaja laboratornaja*

- diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012; 2: 19–22 (in Russian).
75. Ershova O.A., Bairova T.A., Kolesnikov S.I., Kalyuzhna-ya O.V., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. Oxidative stress and catalase gene // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161 (3): 400–403. DOI: 10.1007/s10517-016-3424-0.
76. Колесникова Л.И., Байрова Т.А., Первушина О.А., Гребенкина Л.А. Связь полиморфизма (192) q>r гена параоксоназы с липидным профилем и компонентами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в популяциях русских и бурят Восточной Сибири // *Генетика*. 2015; 51 (2): 236–241 DOI: 10.7868/S0016675815020095.
- Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A., Grebenkina L.A. Svjaz' polimorfizma (192) q>r gena paraoksonazy s lipidnym profilom i komponentami perekisnogo okislenija lipidov i antioksidantnoj zashhity v populjacijah russkih i burjat Vostochnoj Sibiri [Association of (192) q>r polymorphism of the paraoxonase gene with a lipid profile and components of lipid peroxidation and antioxidant protection in populations of Russians and Buryats from Eastern Siberia] // *Genetika – Genetics*. 2015; 51 (2): 236–241 (in Russian).
77. Kolesnikova L.I., Vlasov B.Y., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Vanteeva O.A. Intensity of oxidative stress in Mongoloid and Caucasian patients with type 1 diabetes mellitus // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161 (6): 767–769.
78. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Osipova E.V., Gnusina S.V., Bardymova T.P. Lipid status and predisposing genes in patients with diabetes mellitus type 1 from various ethnic groups // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 160 (2): 278–280. DOI: 10.1007/s10517-015-3149-5.
79. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Иванова О.Н., Бардымова Т.П., Карлова Н.Г., Атаманова Т.М., Прокофьев С.А. Полиморфизм генов HLA класса II и CTLA4 здоровых бурят и больных сахарным диабетом 1 типа в Бурятской республике // *Сахарный диабет*. 2006; 1: 2–8.
- Dedov I.I., Kolesnikova L.I., Ivanova O.N., Bardymova T.P., Karlova N.G., Atamanova T.M., Prokofiev S.A. Polimorfizm genov HLA klassa II i CTLA4 zdorovyh burjat i bol'nyh saharным диабетом 1 tipa v Burjatskoj respub-
- like [Polymorphism of genes HLA class II and CTLA4 healthy Buryats and patients with type 1 diabetes mellitus in the Buryat Republic] // *Sabarnyj diabet – Diabetes Mellitus*. 2006; 1: 2–8 (in Russian).
80. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Vlasov B.Ya., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Dolgikh M.I., Bardymova T.P., Gnusina S.V. Oxidative stress in Mongoloids and Caucasians with type 1 diabetes // *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2014; 5 (5): 1–4. DOI: 10.4172/2155-6156.1000376.
81. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labygina A.V., Suturina L.V., Dolgikh M.I., Shiphinee-va T.I., Darzhaev Z.Yu., Tsyrenov T.B., Rinchindorzhie-va M.P. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 154 (2): 203–205. DOI: 10.1007/s10517-012-1912-4.
82. Колесникова Л.И., Байрова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 12: 83–88.
- Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Geny fermentov antioksidantnoj sistemy [Genes of antioxidant system enzymes] // *Vestnik RAMN – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 12: 83–88 (in Russian).
83. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Байрова Т.А., Долгих М.И., Ершова О.А., Натяганова Л.В., Дашиев Б.Г., Гутник И.Н., Королева Н.В. Особенности липопероксидации, антиоксидантной защиты и тиолдисульфидной системы в патогенезе бесплодия у мужчин, носителей нефункциональных вариантов полиморфизмов генов GSTT1 и GSTM1 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 3: 363–366.
- Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Bairova T.A., Dolgikh M.I., Ershova O.A., Natyaganova L.V., Dashiev B.G., Gutnik I.N., Koroleva N.V. Osobennosti lipoperoksidacii, antioksidantnoj zashhity i tioldisul'fidnoj sistemy v patogeneze besplodija u muzhchin, nositelej nefunkcional'nyh variantov polimorfizmov genov GSTT1 i GSTM1 [Features of lipoperoxidation, antioxidant defense and thiol disulfide system in the pathogenesis of infertility in men, carriers of non-functional variants of polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes] // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 3: 363–366 (in Russian).

Поступила в редакцию 13.05.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

Колесникова Любовь Ильинична, академик РАН, профессор, д-р мед. наук, науч. руководитель НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск.

Даренская Марина Александровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск.

Колесников Сергей Иванович, академик РАН, профессор, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск.

(✉) Даренская Марина Александровна, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru.

УДК 616-098:577.125.33:577.121.7

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

For citation: Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 16–29.

Free radical oxidation: a pathophysiological view

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I.

ABSTRACT

Significant progress in the field of free radical biology and medicine since the middle of the century has been made. Subsequently, the spectrum of diseases and pathological states believed to be associated with free radicals significantly has been expanded. At present, the development of oxidative stress molecular-cellular mechanisms investigations is extremely topical for medical science because it involves in a number of pathologies, including social-significance disorders .

The important role of the lipid peroxidation (LPO) system and deficiency of antioxidant defense (AOD) factors in general pathological processes has been proved by authors and their assistants in the laboratories of the Institute of Clinical and Experimental Medicine of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk), since 1972. A list of these processes: cold and toxic stress, tumor growth, inflammation, physiologic and pathologic pregnancies (including experimental models). In fact the first clinical investigations were not only in the USSR, but also in the whole world. Several patents proved this.

In the experiments on rodents, the phenomenon of imprinting on the offspring's LPO and drug metabolism after LPO inducing toxicants action during pregnancy was discovered.

The research series continued at the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk). Technology for oxidative stress evaluation and the use of antioxidants in the complex therapy of complicated and uncomplicated pregnancy, reproductive disorders in men and women, sleep disorders, socially-significant diseases, pediatric practice were created here. The analysis of lipid peroxidation changes during the physiological development of the reproductive function performed. The gender and ethnic dependence of lipid peroxidation was noted. Ethno-specific changes in the LPO-AOD system among the representatives of the Buryat ethnic group at different pathologic conditions (diabetes mellitus type 1, essential arterial hypertension, complicated pregnancy, endocrine infertility, endometriosis, male infertility), were revealed. The LPO-AOD was used to define "relative ethnic norm" for Buryat ethnic group. The "specificity" of features of nonspecific process of free radical oxidation in different pathologic situations was postulated. It is very important for personalized diagnosis, prevention and treatment.

Key words: free radical oxidation, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant defense, pathological states, ethnoses.

Received July 16.2017
Accepted November 08.2017

Kolesnikova Lyubov I., Academician of the Russian Academy of Sciences, DM, Professor, Scientific Supervisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.

Darenskaya Marina A., DBSc, Leading Researcher, Pathophysiology Laboratory, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.

Kolesnikov Sergey I., Academician of the Russian Academy of Sciences, DM, Professor, Chief Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.

(✉) **Darenskaya Marina A.**, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru.