

УДК 616-092:577.1:615.874

Доровських А.В.

д-р техн. наук, професор, лікар-реабілітолог, ерготерапевт, Клініка інтегративної медицини «СмартМед»

АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ОРГАНІЗМУ ТА ЕКЗОГЕННІ АНТИОКСИДАНТИ

Вільні радикали є продуктами нормального клітинного метаболізму. Вільний радикал можна визначити як атом або молекулу, що містить **один або більше неспарених електронів** у валентній оболонці або зовнішній орбіті та здатний до незалежного існування. ROS/RNS відіграють **подвійну функцію** як **корисних так і токсичних сполук** для живої системи. Окислювальний стрес і нітрозативний стрес розвиваються, коли існує надлишок продукції ROS/RNS з одного боку та дефіцит ферментативних і неферментативних антиоксидантів з іншого боку. Найважливіше те, що надлишок ROS може пошкодити цілісність різних біомолекул, включаючи ліпіди, білки і ДНК, що призводить до посилення окисного стресу при різних захворюваннях людини, таких як цукровий діабет, нейродегенеративні захворювання, ревматоїдний артрит, катаракта, серцево-судинні захворювання, респіраторні захворювання, а також у процесі старіння. [2]

Найважливішими вільними радикалами, що утворюються під час метаболічних реакцій, є радикали, отримані з кисню, ROS. Приклади радикалів включають:

- радикал кисню або супероксид ($O_2^{\bullet-}$),
- гідроксил ($\bullet OH$),
- пероксильний радикал ($HO_2^{\bullet}$). [1]

Висока реакційна здатність цих радикалів пояснюється наявністю одного неспареного електрона, який прагне віддати його або отримати інший електрон для досягнення стабільності.

Вільний радикал	Період напіврозпаду
Супероксид $O_2^{\bullet-}$	10^{-6} с
Гідроксильний радикал $\bullet OH$	10^{-10} с
Пероксильний радикал $HO_2^{\bullet}$	17 с
Пероксид водню H_2O_2	стабільний
Синглетний кисень $^1O_2$	10^{-6} с

Пероксильний радикал ($HO_2^{\bullet}$) утворюється з кисню в живих системах. Найпростішою формою пероксильного радикалу є пергідроксильний радикал ($HO_2^{\bullet}$), який утворюється при протонуванні супероксиду. Близько 0,3 % загального $O_2^{\bullet-}$ в цитозолі типової клітини

знаходиться в протонованій формі. Гідропероксильний радикал є найважливішою формою і може легко входити у фосфоліпідний бішар, ніж заряджена форма ($O_2^{\bullet-}$). Він ініціює перекисне окислення жирних кислот, а також може сприяти розвитку пухлин.

АФК можуть вироблятися як з ендогенних, так і з екзогенних джерел. Ендогенні джерела АФК включають різні клітинні органи, такі як мітохондрії, пероксисоми та ендоплазматичний ретикулум, де споживання кисню є високим. Більшість внутрішньоклітинних АФК походять з **мітохондрій, утворюючись під час процесу окисного фосфорилування на етапі ЕТС.** [3] Супероксидні радикали утворюються у двох основних ділянках ланцюга транспортування електронів, а саме в комплексі I (НАДН-дегідрогеназа) і комплексі III (убіхінон-цитохром-с-редуктаза). Перенесення електронів від комплексу I або II до коферменту Q або убіхінону (Q) призводить до утворення відновленої форми коензиму Q (QH₂).

β -окислення жирних кислот є основним метаболічним процесом, у результаті якого утворюється H_2O_2 в пероксисомах. Ферменти **ендоплазматичного ретикулуму**, такі як ферменти цитохрому p450 і b5 і діаміноксидаза, також сприяють утворенню АФК.

Мембранні ліпіди, особливо залишки поліненасичених жирних кислот фосфоліпідів, більш сприйнятливі до окислення ROS. Перекисне окислення ліпідів є дуже важливим через його участь у різних патологічних станах. Перекисне окислення ліпідів призводить до втрати функціонування мембрани, наприклад, зниження плинності, інактивації пов'язаних з мембраною ферментів і рецепторів. [4]

Антиоксидантами можуть бути молекули, які можуть нейтралізувати вільні радикали, приймаючи або віддаючи електрон(и) для усунення непарного стану радикала. Молекули антиоксидантів можуть **безпосередньо реагувати** з реакційноздатними радикалами та знищувати їх, перетворюючись на нові вільні радикали, які менш активні, живуть довше та менш небезпечні, ніж ті радикали, які вони нейтралізували. Вони можуть бути нейтралізовані іншими антиоксидантами або іншими механізмами для припинення їх радикального статусу. [6]

Те, що нам зазвичай пропонують в якості екзогенних антиоксидантів (вітамін С, броколі, зелений чай, червоне вино), насправді, не здатні впоратися з оксидативним стресом. Наприклад, Вітамін С, дійсно, легко віддає електрон вільному радикалу, перетворюючи його на стабільну молекулу, що не викликає окисного ушкодження. Сам вітамін С після віддачі електрона перетворюється на радикал аскорбату, який набагато менш реактивний. Цей радикал може бути перетворений назад на

активну форму вітаміну С іншими антиоксидантами, наприклад, глутатионом або ферментами. Тобто, вітамін С може “спрацювати” лише 1 раз, після чого стає непридатним. В той же час, 1 молекула SOD (ендогенного антиоксиданту) може каталізувати перетворення супероксид-аніону до 1 мільярду разів на секунду (залежно від типу ферменту й умов). При цьому, SOD не знищується після реакції, а перезапускається знову й знову, доки не деградує або не інактивується з інших причин.

Пропонуємо Вашій увазі перелік антиоксидантів, які здатні прямо чи опосередковано здатні впливати на рівень оксидативного стресу [7, 5, 6].

Воднева терапія	• молекулярний водень (H_2O_2) вибірково нейтралізує лише токсичні вільні радикали, • через активацію транскрипційного фактору Nrf2 підвищує експресію антиоксидантних ферментів SOD, CAT, GPx; • знижує витік електронів у дихальному ланцюзі; • стабілізує мітохондріальні мембрани, зменшуючи утворення супероксиду.
Кремній 3 (містить діоксид церію)	• діоксид церію (CeO_2) в наноформі є унікальним неорганічним антиоксидантом, який діє завдяки своїй змінній валентності $\text{Ce}^{3+} \leftrightarrow \text{Ce}^{4+}$. Саме ця властивість дозволяє йому повторно нейтралізовувати вільні радикали, подібно до ензимів SOD і каталази, але без витрат, як у випадку з багатьма органічними антиоксидантами. На відміну від вітамінів, які після нейтралізації радикала втрачають активність, наночастинки CeO_2 регенеруються самостійно (через чергування $\text{Ce}^{3+} \leftrightarrow \text{Ce}^{4+}$) та можуть діяти тривалий час без потреби в заміні або додатковому введенні.
Таурин	• захищає фосфоліпіди мембран від переокисного окислення (стабілізує мітохондрії); • підвищує експресію SOD, CAT, GPx через активацію шляху Nrf2 (у деяких тканинах) та покращення функції мітохондрій, що зменшує витік електронів; • може опосередковано підвищувати рівень відновленого глутатіону; • стабілізує мітохондрії, зменшуючи витік електронів з дихального ланцюга; • може впливати на метаболізм заліза та інших металів, які беруть участь у реакціях Фентона.

Цинк, залізо, селен	мікроелементи забезпечують активність антиоксидантних ферментів, будучи їх компонентами • Zn - компонент антиоксидантного ферменту Cu/Zn-SOD, • Fe - входить до складу каталази, • Se - компонент глутатіонпероксидази (GPx).
Інтервальна гіпокситерапія	• активує HIF-1α Nrf2, що підвищує активність ендогенних антиоксидантів (SOD, CAT, GPx); • зміцнює мітохондрії і знижує виток ROS; • викликає апоптоз пошкоджених мітохондрій та мітоз здорових.
Куркумін	• модифікує Keap1 (шляху Nrf2–Keap1), що призводить до звільнення та транслокацію в ядро клітини Nrf2, зв'язування з елементами ARE-генів (Antioxidant Response Elements) в ДНК та активує експресію антиоксидантних ферментів, таких як SOD, CAT, GPx.
PQQ	• активує шлях Keap1-Nrf2-ARE, що призводить до активації антиоксидантних генів SOD, GPx, HO-1, NQO1; • підвищує експресію PGC-1α, NRF-1 і TFAM, що стимулює біогенез мітохондрій (збільшення кількості мітохондрій, покращення мітохондріального дихання, зменшення продукції ROS).

Список використаних джерел:

1. Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). *Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases*. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
2. Di Meo, Sergio; Reed, Tanea T.; Venditti, Paola; Victor Manuel Victor (2016). *Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016:1245049.
3. Napolitano G, Fasciolo G, Venditti P. Mitochondrial Management of Reactive Oxygen Species. *Antioxidants* (Basel). 2021 Nov 17;10(11):1824. doi: 10.3390/antiox10111824. PMID: 34829696; PMCID: PMC8614740.
4. Ryan J.Mailloux. Teaching the fundamentals of electron transfer reactions in mitochondria and the production and detection of reactive oxygen species. *Redox Biology*, V.4, 2015. P.381-3398. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.02.001>
5. Tebay LE, Robertson H, Durant ST, Vitale SR, Penning TM, Dinkova-Kostova AT, Hayes JD. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status

and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic Biol Med.* 2015 Nov;88(Pt B):108-146. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26122708; PMCID: PMC4659505.

6. Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med.* 2010 Apr;14(4):840-60. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00897.x. Epub 2009 Sep 14. PMID: 19754673; PMCID: PMC2927345.

7. Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:105-25. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_3. PMID: 17569207.