

УДК 577.1+5.121

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ОТ ДЕСТРУКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

© 2008 г. В. А. Чистяков

Научно-исследовательский институт биологии, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону

Деструктивное действие активных форм кислорода лежит в основе многих патологий, в том числе и старения. Отмечено, что первые положительные результаты применения антиоксидантов, несмотря на отсутствие, например, значительных геропротекторных эффектов, следует рассматривать как важные “вехи”, которые указывают направление будущих исследований. При разработке методов коррекции кислород-зависимых патологических состояний учтена высокая сложность соответствующих защитных систем. Сделан вывод, что перспективным направлением таких исследований может стать использование веществ, антиоксидантная функция которых является побочной по отношению к основной метаболической или сигнальной функциям.

Осознание того, что необходимый для аэробных организмов кислород является предшественником высокотоксичных активных форм (АФК), а само существование живых форм в кислородной среде обеспечивается слаженной работой целого комплекса защитных механизмов, фактически создало новую биохимическую парадигму. Ее формирование оказало и продолжает оказывать значительное влияние на развитие как теоретических, так и прикладных дисциплин биологического направления. Для того чтобы убедиться в этом, достаточно вспомнить, как усилилась за последние несколько десятков лет “свободнорадикальная составляющая” представлений о механизмах мутагенеза, воспалительных процессов, старения, канцерогенеза и т.д.

Согласно современным представлениям [39], “первой линией защиты живых форм от кислорода” являются ферменты, непосредственно деактивирующие АФК (супероксиддисмутаза и каталаза), а также обеспечивающие восстановление высокоэффективных низкомолекулярных антиоксидантов, в основном глутатиона (глутатионпероксидаза). Вторая линия защиты – это низкомолекулярные антиоксиданты (токоферол, аскорбат, каротиноиды и т.д.). Эти механизмы весьма эффективны, на что указывает, например, обнаруженная еще в 70-е годы неспособность к существованию в кислородной среде мутантов по супероксиддисмутазе [26].

Практическим следствием успехов в исследовании механизмов генерации АФК и защиты от них стали многочисленные попытки использования антиоксидантов для повышения адаптационных возможностей человека и животных, профилактики и лечения заболеваний. Подводя итоги почти пятидесятилетней истории этих работ, можно отметить существование значительного

диссонанса между действительно глубоким продвижением в теории и отсутствием значимых практических результатов в применении большинства антиоксидантов *in vivo*.

Так, в частности, в настоящее время надежно доказано, что одна из ключевых причин старения – накопление окислительных повреждений биомолекул [19, 22, 40, 44]. Биоорганическая химия дает множество “инструментов”, позволяющих подавить любую реакцию генерации АФК *in vitro* – от природных соединений типа глутатиона и аскорбата до СОД-миметиков. В результате их применения следовало бы ожидать значительного замедления старения. В то же время максимальное увеличение продолжительности жизни лабораторных объектов, достигнутое при помощи антиоксидантов, ориентированных только на перехват АФК, не превышает 50–70% [33, 34]. По-видимому, в данном случае можно говорить только о снятии негативного эффекта инбредной депрессии, но не о реальном увеличении продолжительности жизни [41]. В то же время, более чем четырехкратное увеличение продолжительности жизни приматов, имевшее место в течение 60 млн. лет (эволюционный рекорд!), сопровождалось, а, по мнению Б. Эймса, и обеспечивалось, десятикратным увеличением содержания в плазме крови не самого сильного антиоксиданта – мочевой кислоты [17].

Старение, безусловно, самый известный и самый распространенный феномен, связанный с негативными проявлениями окислительного стресса. Поиск средств успешного лечения этой “запрограммированной патологии” – один из наиболее востребованных обществом результатов “антиоксидантной” биохимии.

Мы полагаем, что слабое, на первый взгляд, развитие большинства практических приложе-

ний этого направления обусловлено высокой сложностью системы защиты от токсического действия кислорода, в которой, помимо специфических, участвует целый ряд неспецифических механизмов, протекторная функция которых является дополнительной. С этой точки зрения первые положительные результаты применения антиоксидантов следует рассматривать как важные “вехи”, указывающие направление будущих исследований, результатом которых (позволим себе высказать такую надежду) станет появление эффективных средств коррекции многих кислородзависимых патологических состояний, включая старение.

“СЕТЕВОЙ” ХАРАКТЕР СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ ОТ КИСЛОРОДА

Очевидно, что защита от такого “вездесущего” агента как кислород, должна иметь сетевую и системную структуру, а соответствующие свойства и активности должны быть “встроены” в самые различные механизмы жизнедеятельности. В противном случае придется допустить, что появление системы защиты от кислорода предшествовало появлению аэробной жизни, что представляет собой очевидный логический тупик.

Помимо логических, аргументов, к настоящему времени накоплено, в том числе и в результате наших исследований, значительное число подтверждающих данный тезис фактов. Их теоретическое осмысление является, по нашему мнению, одной из наиболее актуальных задач современной “кислородной” биохимии.

Первым шагом построения любой теории является систематизация фактов [5]. Далее мы попытаемся просистематизировать ряд феноменов неспецифической активности, связанной с защитой от кислородзависимых деструктивных эффектов, относя их к различным уровням организации клетки.

Неорганические соединения

Способность некоторых двухвалентных катионов усиливать деструктивное действие АФК – общеизвестный факт. Менее известно то, что в 1982 г. Арчибальдом и Фридовичем были опубликованы данные о супероксидустраняющей активности ионов марганца [18]. Двухвалентный марганец, взаимодействуя с супероксид-анионом и двумя протонами, окисляется до трехвалентного состояния с образованием пероксида водорода. Последний реагирует с Mn(III) с образованием Mn(II), кислорода и двух протонов. Таким образом, ионы марганца способны в достаточной широкой диапазоне рН формировать цикл “деактивации” супероксид-аниона. Позже были найдены косвенные доказательства эффективной работы

данного цикла *in vivo*. По мнению Дэйли и соавторов [23], именно высокое содержание марганца обеспечивает резистентность бактерии *Deinococcus radiodurans* к дозам радиации, измеряемым десятками кГр. Обнаружено также, что антиоксидантная активность марганца значительно увеличивается при образовании комплексов с лактатом и сукцинатом. Последнее указывает на важность роли низкомолекулярных органических соединений в системе защиты от деструктивного действия АФК.

Низкомолекулярные органические соединения

Исследования последних десятилетий выявили антиоксидантные свойства у целого ряда веществ, основные (или считаемые таковыми) функции которых, по существующим представлениям, не связаны с защитой от кислорода. Колоссальная сложность живых систем и неполнота наших знаний, конечно, не позволяют однозначно выделить главные и второстепенные функции клеточных систем и метаболитов. Но для удобства изложения мы предлагаем в дальнейшем главную функцию метаболита определять по наиболее разрушительным для системы последствиям его дефицита.

В качестве примера можно привести аскорбат. Для существования большинства клеток необходимы как антиоксидантная (например, опосредованное ферментами восстановление токоферола, поддерживающее стабильность мембран), так и прооксидантная (синтез предшественников коллагена, транспорт железа) активность этого вещества [28, 42]. Гибель людей от цинги происходит из-за массовых кровоизлияний, вызванных ослаблением стенок сосудов. Последнее является следствием дефицита оксипролина (мономера коллагена). То есть, по важности, для выживания анти- и прооксидантная активности аскорбата как минимум равнозначны. Преобладание одной из активностей определяется участием сотен макромолекул и метаболитов, образующих “биохимический контекст”. Самая известная иллюстрация одного из наиболее грубых механизмов такой модуляции – взаимное усиление токсичности аскорбата и металлов переменной валентности [14]. Антипрооксидантное действие одного и того же вещества может быть востребовано в разных клеточных компартментах, что, безусловно, ограничивает эффективность применения “неизбирательных” антиоксидантов для коррекции кислородных патологий.

Высокой антиоксидантной активностью обладают многие гидрофобные метаболиты, причем не только носители тиоловых групп, а, например, каротиноиды – предшественники ретинола и ретиноевой кислоты [43]. Главная функция этих соединений – осуществление фоторецепции и меж-

клеточных взаимодействий. Антиоксидантная активность коэнзима Q – существенного компонента электронтранспортной цепи митохондрий, широко известна. Не случайно именно эта молекула выбрана Мерфи в качестве одного из компонентов для конструкции, призванной значительно повысить антиокислительную защищенность митохондрий [38].

Недавно обнаружены антиоксидантные свойства гормона эпифиза – мелатонина. Это соединение в несколько раз активнее водорастворимого аналога “признанного” антиоксиданта токоферола в качестве антидота против токсинов синезеленых водорослей, действующих как генераторы АФК [16].

Весьма интересны в качестве потенциальных протекторов от АФК азотсодержащие соединения, в частности, мочевая кислота и ее катаболит – аллантоин. Урат, в качестве АФК-протектора, входит в состав пропитки одного из наиболее популярных средств для хранения образцов крови для анализа ДНК – карт FTA [21]. Антиоксидантные свойства аллантоина исследованы в цикле работ, проведенных под руководством Жданова и Гуськова [3, 4]. Обнаружена способность этого вещества подавлять пероксидное окисление липидов *in vitro*, мутагенность и SOS-индукцию, вызываемые пероксидом водорода у *E. coli*. Сопоставление антимуtagenной активности аскорбиновой кислоты и аллантоина показало, что последний является более эффективным протектором клеточной ДНК от АФК. Квантово-химические расчеты также подтверждают эффективность аллантоина в качестве антиоксиданта в реакциях его радикальной атаки активными формами кислорода [3, 4].

Обладает способностью инактивировать АФК и такая распространенная группа метаболитов, как аминокислоты. Антиоксидантные свойства серусодержащих аминокислот хорошо известны. Нами установлено, что супероксидустраняющая активность свойственна в той или иной, мере большинству аминокислот, входящих в состав белков [15], причем аномально высокая активность характерна для лизина. Супероксидустраняющей активностью обладают также полиамины, несущие, подобно лизину, две аминогруппы. Причем интересно, что при усилении окислительного стресса проявляется способность этих соединений активировать SoxR-регулон, управляющий системой “специфических” антиоксидантов у *E. coli*. [11]. Это еще один пример сложности системы защиты от кислорода, проявляющейся даже при действии одного соединения.

Таким образом, антиоксидантная активность характерна для широкого спектра клеточных метаболитов, в том числе и строительных блоков биополимеров. Одной из характерных черт любого стресса, в том числе и окислительного, явля-

ется активизация процессов катаболизма. Теоретически это должно усиливать защищенность клеточных структур от кислорода за счет образования сети реакций, сложность которой очень велика. Во всяком случае, аппарат современной квантовой химии не позволяет количественно описать механизмы этих процессов даже в самом грубом приближении. Однако уровень низкомолекулярных органических соединений – это только фундамент системы неспецифической защиты клетки от кислорода.

Биополимеры

Генетический аппарат – одна из наиболее уязвимых мишеней самых разных деструктивных факторов, в том числе и окислительного стресса. Это связано с реализацией так называемого “принципа усилителя” [10]. Есть серьезные основания полагать, что широкое распространение в природе кольцевых ДНК связано именно с большей устойчивостью последних к свободнорадикальным атакам. Для экспериментального исследования роли топологической организации нуклеиновых кислот при защите от повреждающих агентов нами [1] была исследована стабильность линейных и кольцевых молекул ДНК и суммарной РНК в условиях генерации супероксид-аниона и гидроксильного радикала. Последнее достигалось введением в систему генерации супероксид-аниона ионов меди.

Статистически достоверные эффекты разрушения нуклеиновых кислот зарегистрированы только в условиях генерации гидроксильного радикала. При этом наиболее устойчивой оказалась кольцевая ковалентно замкнутая (кзк) ДНК. Более того, только для кзк-ДНК, в отличие от линейной, проявлялся защитный эффект маннита.

По-видимому, замыкание ДНК в кольцо делает менее доступными для повреждающих воздействий высокорепликативные 3'- и 5'-концы нуклеиновых кислот. Разрушение линейных молекул нуклеиновых кислот АФК, очевидно, идет по принципу “концевой атаки” – неферментативного аналога экзонуклеазной активности, а кольцевых молекул по принципу разрывного действия – неферментативного аналога экзонуклеазной или никазной активности. Различия в устойчивости кольцевых и линейных нуклеиновых кислот объясняются разной эффективностью реакций “концевой атаки” и “разрывного действия”. Данные о большей устойчивости кольцевых ДНК к действию АФК по сравнению с линейными была позже подтверждены с использованием других методических подходов [37].

В настоящее время получен ряд доказательств того, что различные субструктуры нуклеиновых кислот, существующие в пределах одной молеку-

лы, также могут отличаться по устойчивости к АФК. Наиболее яркий пример такого рода связан с теломерами. Концевые последовательности хромосом образуют особые структуры [20], которые отличаются повышенной, по сравнению с общей геномной ДНК, чувствительностью к индукции гидроксильными радикалами одно- и двуниевых разрывов [29, 36]. Структура теломерных капов отнюдь не статична и может изменяться при взаимодействии с короткими НК. Вопрос о возможном участии веществ, модифицирующих конформацию нуклеиновых кислот, в защите от АФК, в настоящее время не изучен, однако существование такого механизма теоретически возможно.

Надмолекулярные структуры и органеллы

Низкая чувствительность микроорганизмов к токсическому и генотоксическому действию кислорода под давлением, в отличие от: других индукторов окислительного стресса (например, пероксида водорода), продемонстрированная с использованием самых разных методов [2], позволила в свое время поставить вопрос о существовании системных кислород-протекторных механизмов, не связанных с перехватом АФК. Предположения о том, что дыхательная система способна защищать клетку от окислительного стресса, “сжигая” излишки кислорода, высказывались еще в 60–70 годы прошлого века. Однако эти предположения, касались частных, хотя и важных вопросов. Дрозд и Постгейт [24], в частности, считали, что таким образом создаются условия для работы в аэробных условиях чувствительной к кислороду нитрогеназы азотфиксирующих бактерий.

Гипотеза о всеобщем характере феномена способности дыхательной системы защищать клетку от токсического действия кислорода впервые была высказана Скулачевым [6]. Такую активность, не связанную непосредственно с перехватом кислородсодержащих свободных радикалов, можно назвать кислород-протекторной. Дыхательная система, безусловно, способная связывать кислород, одновременно способна и генерировать АФК. Для изучения этих взаимосвязанных процессов нами была исследована биохимия дыхательных мутантов дрожжей-сахаромицетов – микроорганизмов, имеющих одну из самых эффективных дыхательных систем [13].

Показано, что все выделенные нами 39 *petite* (неспособных к дыханию)-мутантов погибли при 22 часовой обработке 0.7 МПа чистого кислорода. Выживаемость исходного штамма при такой обработке достоверно не отличалась от контроля. Шесть независимо выделенных дыхательных мутантов митохондриальной природы (ρ^-) использовали для исследования их биохимических характеристик. Исследовали каталазную, перок-

сидазную и супероксиддисмутазную (СОД) активность, а также содержание ТБК-положительных продуктов. Данные по последнему показателю хорошо коррелировали с данными по выживаемости. Сублетальные дозы ГБО вызывали индукцию ТБК⁺ продуктов у ρ^- , но не у дикого штамма. Анализ результатов энзимологических экспериментов показал, что различия по исследованным активностям не связаны статистически с выживаемостью.

Таким образом, гипотеза о непосредственном участии дыхательной системы дрожжей в защите от кислорода, как основе чувствительности дыхательных мутантов к ГБО, остается единственным корректным объяснением этого феномена. Логично предположить, что такая “побочная” функция дыхания [6], не требующая никаких дополнительных механизмов, может эффективно осуществляться не только у дрожжей.

Как мы уже упоминали выше, дыхательная система является одновременно и главным внутриклеточным генератором АФК. Соотношение защитного эффекта дыхания и деструктивного действия АФК для каждой экспериментальной модели индивидуально. Этим можно объяснить обнаруженную Озавой и сотрудниками низкую чувствительность к 95% кислороду линий фибробластов, не имеющих митохондрий (ρ^-) по сравнению с дикими (ρ^+) [7]. После трех дней инкубации в условиях гипероксии большинство ρ^+ -клеток погибло, в то время как выживаемость ρ^- была ~80%. Очевидно, в данном случае причиной гибели клеток была генерация АФК дыхательной цепью митохондрий, о чем свидетельствует накопление делеций в митохондриальной ДНК выживших ρ^+ -клеток.

Системный характер взаимодействия клетки с кислородом необходимо учитывать при обсуждении еще одного условия, необходимого для осуществления протекторного эффекта дыхания. Очевидно, что защита, основанная на снижении внутриклеточного напряжения кислорода, возможна только при ограничении скорости диффузии кислорода через клеточную мембрану, поскольку в противном случае этот механизм будет напоминать черпание воды решетом. До недавнего времени предположение о существовании механизма, регулирующего транспорт кислорода в клетку, воспринималось как безосновательное, поскольку считалось, что, благодаря высокой растворимости кислорода в липидах, клеточные мембраны не представляют собой препятствия для диффузии этого газа. При этом, однако, не учитывали того, что скорость диффузии газа в жидкости связана обратной зависимостью с вязкостью жидкой фазы.

Результаты прямых измерений, проведенных Ивановым и соавт. [27], показали, что диффузия

кислорода через липидные бислои идет достаточно медленно. Авторы работы предположили, что эффективное снабжение клеточных митохондрий кислородом не может осуществляться без участия специальных структур (“кислородных пор”), облегчающих этот процесс. Не прибегая к малообоснованным спекуляциям, заметим, что участие во взаимодействии клетки с кислородом этих структур, какую бы биохимическую основу они ни имели и как бы ни регулировались, делает процесс защиты от кислорода еще более сложным и еще более расширяет перечень потенциальных регуляторов этого процесса.

В работе [35] описан еще один биохимический механизм, теоретически позволяющий регулировать соотношение кислород-протекторной и супероксид-генерирующей активностей митохондрий. Как известно, интенсивность генерации АФК зависит от величины митохондриального мембранного потенциала. По мнению авторов работы [35], в условиях гипергликемии, когда цикл трикарбоновых кислот работает с максимальной интенсивностью, возникает угроза дефицита АДФ, который приводит к росту трансмембранного потенциала. При этом энергия, не израсходованная на синтез АТФ, идет на генерацию супероксид-аниона. Но в клетках некоторых органов, в частности, мозга, есть фермент креатинкиназа, способный переносить фосфаты с АТФ на креатин и обратно. Тем самым запасается энергия макроэргических связей и высвобождаются новые молекулы АДФ для активизации усвоения энергии трансмембранного потенциала. Теоретические рассуждения авторов в некоторой степени спекулятивны, но, тем не менее, ими показана способность креатина снижать интенсивность генерации пероксида водорода митохондриями. Таким образом, различия по содержанию креатина теоретически могут создавать фон, обеспечивающий при избытке этого вещества преобладание кислород-протекторной (причем здесь необходимо говорить именно о кислород-протекторной, а не об антиоксидантной активности, поскольку последняя для креатина не выявлена), а при его недостатке – супероксидгенерирующей активности дыхательной системы.

В данном случае, не обладающий способностью перехватывать АФК креатин влияет на антиоксидантный статус клетки благодаря тому, что последняя реагирует на присутствие кислорода как многоуровневая, саморегулирующаяся система.

Таким образом, в настоящее время существуют серьезные основания полагать, что протекторным потенциалом обладают не только антиоксиданты (перечень которых значительно шире, чем предполагали в конце XX века), но и значительное число веществ, индуцирующих образова-

ние устойчивых к АФК конформаций макромолекул и активацию механизмов “органельного” уровня защиты. Вся это система, как и остальные клеточные системы, по-видимому, зарегулирована множеством вертикальных и горизонтальных связей, образуя “функционально упругую” сетевую структуру (напоминающую паутину), устойчивую к изменению антиоксидантного статуса. Это позволяет клетке компенсировать последствия окислительного стресса, но, одновременно, по справедливому замечанию В.П. Скулачева [8], приводит к тому, что введение “внешнего” антиоксиданта в клетку в значительной мере компенсируется ослаблением клеточных механизмов защиты от кислорода.

“Гомеостатичность” антиоксидантной системы проявляется уже на уровне чистых веществ. Известно, например, что кривые доза-эффект *in vitro* большинства антиоксидантов имеют колоколообразную форму, т.е. существуют довольно узкие диапазоны эффективных концентраций. Определенный уровень активности свободнорадикального окисления является, очевидно, одной из эссенциальных видовых характеристик. Детерминируя, как минимум, продолжительность жизни и устойчивость к стрессам, этот показатель определяет место вида в экосистеме. Согласно представлениям, завоевывающим в последнее время все большую популярность, процветание видов зависит не столько от способности к экспансии, сколько от того, насколько гармонично они “вписаны” в экосистемы [12]. Сообщества «слишком» устойчивых к стрессам и долгоживущих особей неизбежно придут к истощению кормовой базы или достигнут плотности, чреватой развитием эпизоотий/эпифитотий, которые вызывают гораздо большие потери численности, чем смерть от старости. Все это приводит к тому, что добиться существенного повышения защищенности организма от окислительного стресса (которое вело бы, в частности, к значительному замедлению старения) введением перехватчиков АФК, проблематично. Тем не менее, пути решения проблемы поиска эффективных модуляторов и окислительного статуса и старения существуют, их открывают первые полученные в значительной мере эмпирически, успешные практические результаты.

УДАЧНЫЕ ПРИМЕРЫ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СТАРЕНИЯ. ПРИЧИНЫ УСПЕХА

Первого достаточно серьезного успеха в вышеназванной задаче удалось достичь старейшему из активно работающих биохимиков Б.Н. Эймсу. В 2002 г. коллективом работавших под его руководством авторов опубликована серия работ, в которых описано действие предложенной ими

комбинации двух веществ – ацетил-L-карнитина и липоевой кислоты на ряд ключевых зависимых от возраста физиологических и биохимических показателей старых и молодых крыс [25, 31, 32]. Исследовали различные характеристики, описывающие локомоторную и когнитивную активность животных, морфологию митохондрий, активность ключевых митохондриальных ферментов, интенсивность процессов ПОЛ, антиоксидантный статус, степень окислительного повреждения нуклеиновых кислот в разных отделах мозга и т.д.

Результаты экспериментов, поставленных с характерной для школы Эймса скрупулезностью, показали, что четырехнедельный прием смеси ALCAR и LA вызывает возврат большинства изученных характеристик к “молодому” уровню. Причем по отдельности эти вещества действовали гораздо слабее. ALCAR использовали как активатор метаболизма. Интенсифицируя энергетический метаболизм митохондрий это вещество способно компенсировать лежащий в основе многих старческих патологий дефицит макроэргических соединений. Однако побочным эффектом ALCAR является усиление пероксидных процессов. Добавка природного антиоксиданта липоевой кислоты позволила этот эффект нивелировать.

Таким образом, антиоксидантный компонент предложенной Эймсом и его коллегами смеси призван вернуть сдвинутый индуктором биоэнергетики уровень пероксидных процессов в состоянии выработанной в ходе эволюции нормы. В данном случае, вводимое вещество и сеть клеточных антиокислительных механизмов работают согласованно. То есть при использовании антиоксидантов для снятия побочных негативных эффектов воздействий, адаптогенный эффект которых не связан прямо с окислительным метаболизмом, можно ожидать синергического усиления суммарного эффекта.

Другой пример эффективной борьбы со старением при помощи “антиоксидантной” методологии связан с использованием предложенной В.П. Скулачевым бинарной биохимической конструкции (ионов Скулачева). Мерфи предложил объединить антиоксидант и органический катион (производное фосфония), обеспечивающий накопление конструкции в митохондриях [38]. Такая химическая структура способствует многократной аккумуляции этих веществ в органеллах, где и проявляется активность их антиоксидантной части. Однако созданная Мерфи конструкция (MitoQ) оказалась не совсем удачной. В концентрациях, значительно превышающих подпороговый диапазон, это вещество начинает проявлять прооксидантные свойства. По-видимому это связано с “биохимическим контекстом”, в котором работает убихинон.

Скулачеву и его коллегам удалось получить две более удачные конструкции. По предварительным данным, их использование позволило значительно увеличить продолжительность жизни мышей. Кроме того, получен выраженный терапевтический эффект в отношении старческих болезней зрения у ряда домашних животных [9]. Накопление антиоксидантной композиции в митохондриях предотвращает, по мнению Скулачева [8], ее ферментативное разложение. Однако мы полагаем, что не менее важно здесь то, что антиоксидант адресно доставляется в место генерации АФК, не внося значительных изменений в общий клеточный пул антиоксидантов и не активируя процессы, призванные компенсировать сдвиг антиокислительного потенциала. Во всяком случае, недоступные для ферментативного разложения синтетические антиоксиданты (например, ионол) [30], не позволяют получить сравнимых результатов.

В самом первом приближении оба эти подхода объединяет отказ от применения “простых” антиоксидантов. В первом случае, использование липоевой кислоты для компенсации прооксидантного эффекта ацетил-L-карнитина позволило восстановить биоэнергетику старых животных и получить в итоге возврат показателей окислительного повреждения нуклеиновых кислот к уровню, характерному для молодых. Во втором случае, обогащение молекулы антиоксиданта структурой, обеспечивающей накопление в митохондриях, позволило получить выраженный геропротекторный эффект для сверхмалых концентраций, подпороговых для “чистого” антиоксиданта. Таким образом, успех достигается либо за счет использования бинарной смеси, либо за счет использования бинарной (бифункциональной) молекулы. В обоих случаях усложнение воздействия позволяет гармонизировать взаимодействие с клеточной антиоксидантной системой. Здесь можно надеяться на положительное следствие высокой сложности системы защиты от кислорода. Признание того, что неспецифические механизмы вносят в работу всей системы значительный вклад, позволяет значительно расширить перечень потенциальных низкомолекулярных протекторов.

Таким образом, существующие данные позволяют предположить, что для достижения максимально возможного эффекта, связанного с коррекцией кислородзависимых патологических состояний, необходимо использовать воздействия, интегрирующие различные защитные механизмы, либо сложные смеси антиоксидантов.

Автор выражает глубокую благодарность В.П. Скулачеву за замечания, высказанные при обсуждении статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Водолажский Д.И., Чистяков В.А., Гуськов Е.П., Шерстнев К.Б.* // Молекулярная биология. 1987. Т. 21. № 6. С. 1664.
2. *Гуськов Е.П., Павлов Ю.И., Тер-Аванесян М.Д., Чистяков В.А.* // Цитология и генетика. Киев. 1987. Т. 21. № 1. С. 10.
3. *Гуськов Е.П., Клецкий М.Е., Корниенко И.В., Олехнович Л.П., Чистяков В.А., Шкурат Т.П., Прокофьев В.Н., Жданов Ю.А.* // Докл. АН. Сер. биохимия, биофизика. 2002. Т. 383. № 2. С. 105.
4. *Гуськов Е.П., Прокофьев В.Н., Клецкий М.Е., Корниенко И.В., Гапуренко О.В., Олехнович Л.П., Чистяков В.А., Шестопалов А.В., Сазыкина М.А., Маркеев А.В.* // Докл. АН. Сер. биохимия, биофизика. 2004. Т. 398. № 6. С. 1.
5. *Линней К.* Философия ботаники. (Изд. подгот. И.Е. Амлинский) М.: Наука, 1989. 456 с.
6. *Скулачев В.П.* // Биохимия. 1994. Т. 59. № 12. С. 1910.
7. *Скулачев В.П.* // Молекулярная биология. 1995. Т. 29. № 6. С. 1199.
8. *Скулачев В.П.* // Вестн. РАН. 2005. Т. 75. № 6. С. 831.
9. *Скулачев В.П.* // Биохимия. 2007. Т. 72. № 12. С. 1572.
10. *Тимофеев-Ресовский Н.В., Ромне Р.Р.* // Тимофеев-Ресовский Н.В. Избранные труды. Генетика. Эволюция. Биосфера. М.: Медицина, 1996. С. 154.
11. *Ткаченко А.Г., Федотова М.В.* // Биохимия. 2007. Т. 72. № 1. С. 128.
12. *Чайковский Ю.В.* Наука о развитии жизни. Опыт теории эволюции. М.: Т-во научных изданий КМК, 2003. 542 с.
13. *Чистяков В.А., Водолажский Д.И.* // Биохимия. 1996. Т. 61. № 9. С. 1610.
14. *Чистяков В.А., Водолажский Д.И., Тимошкина Н.Н., Войнова Н.В.* // Экология. 2002. Т. 33. № 4. С. 331.
15. *Чистяков В.А., Корниенко И.В., Клецкий М.Е., Корниенко И.Е., Лисицын А.С., Новиков В.В.* // Биофизика. 2005. Т. 50. № 4. С. 601.
16. *Эль-Яссаби С., Халил М.* // Биохимия. 2006. Т. 71. № 10. С. 1115.
17. *Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochsteint P.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1981. V. 78. № 11. P. 6858.
18. *Archibald F.S., Fridovich I.* // Arch. Biochem. Biophys. 1982. V. 214. № 2. P. 452.
19. *Berdanier C.D., Everts H.B.* // Mutat. Res. 2001. V. 475. № 1-2. P. 169.
20. *Bolzan A.D., Bianchi M.S.* // Mutat. Res. 2006. V. 612. № 3. P. 189.
21. *Burgoyne L.A.* Solid medium and method for DNA storage U.S. 1998. Pat. № 5897527.
22. *Chakravarti B., Charkavarti D.N.* // Gerontology. 2006. V. 53. № 3. P. 128.
23. *Daly M.J., Gaidamakova E.K., Matrosova V.Y., Vasilenko A., Zhai M., Leapman R., Lai B., Ravel B., Li S.W., Kemner K.M., Fredrickson J.K.* // BloS. Biol. 2007. V. 5. № 4. P. 0769.
24. *Drozd J., Postgate J.* // J. General Microbiology. 1970. V. 63. № 1. P. 63.
25. *Hagen T.M., Liu J., Lykkesfeldt J., Wehr C.M., Ingersoll R.T., Vinarsky V., Bartholomew J.C., Ames B.N.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. V. 99. № 4. P. 1870.
26. *Imlay J.A.* // Adv. Microb. Physiol. 2002. V. 46. № 1. P. 111.
27. *Ivanov I., Fedorov G.E., Guskova R.A., Ivanov K.I., Rubin A.B.* Biochemical and Biophysical Research Communications. 2004. V. 322. P. 746.
28. *Levenson G.E., Schiltz J.R.* // J. Biol. Buccale. 1979. V. 7. № 2. P. 137.
29. *Li W.G., Li Q.H., Tan Z.* // Electrophoresis. 2005. V. 26. № 3. P. 533.
30. *Llawrado J.G.* // J. Am. Coll. Nutr. 1985. V. 4. № 4. P. 481.
31. *Liu J., Killilea D.W., Ames B.N.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. V. 99. № 4. P. 1876.
32. *Liu J., Head E., Gharib A.M., Yuan W., Ingersoll R.T., Hagen T.M., Cotman C.W., Ames B.N.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. V. 99. № 4. P. 2356.
33. *Melov S., Ravenscroft J., Malik S.* // Science. 2000. V. 289. № 5484.
34. *Melov S.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002. V. 959. P. 330.
35. *Meyer L.E., Machado L.B., Santiago A.P.S.A., Da-Silva W.S., De Felice F.G., Oliveira O.H.M.F., Galina A.* // J. Biological Chemistry. 2006. V. 281. № 49. P. 37361.
36. *Passos J.F., Von Zglincki T.* // Free Radical Research. 2006. V. 40. № 12. P. 1277.
37. *Reed C.J., Douglas K.T.* // Biochem. J. 1991. V. 275. № 3. P. 601.
38. *Skulachev V.P.* // IUBMB Life. 2005. V. 57. № 4/5. P. 305.
39. *Slupphaug G., Kavli B., Krokan H.E.* // Mutat. Res. 2003. V. 29. № 3. P. 231.
40. *Starkov A.A.* // Chem. Biol. Interact. 2006. V. 163. № 1-2. P. 133.
41. *Swindell W.R., Bouzat J.L.* // Genetics. 2006. V. 172. № 1. P. 317.
42. *Traber M.G.* Am. J. Clin. Nutr. 2007. V. 85. № 1. P. 293.
43. *Voss P., Siems W.* // Free Radic. Res. 2006. V. 40. № 12. P. 1339.
44. *Wiesner R.J., Zsurka G., Kunz W.S.* // Free Radic. Res. 2006. V. 40. № 12. P. 1284.

Nonspecific Mechanisms for Protection against Destructive Action of Active Oxygen Forms

V. A. Chistyakov

Research Institute of Biology, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

The destructive action of active oxygen forms is the basis of various pathologies, including aging. The first positive results of using antioxidants, despite, for instance, the absence of significant geroprotecting effects should be considered as important “milestones” that show a direction of future studies. Upon the development of methods for the correction of oxygen-dependent pathologies, a high complexity of relevant protective systems should be taken into account. The use of substances, the antioxidant function of which is secondary one relatively to the main metabolic or signal function, may be a prospective line of future research.