

Активные формы кислорода и антиоксиданты в живых системах: интегрирующий обзор

© 2022. Т. К. Головко¹, д. б. н., профессор, г. н. с.,
Е. В. Силина¹, ст. лаборант-исследователь,
Е. А. Лашманова², лаборант-исследователь,
А. В. Козловская², доцент, к. м. н., зав. кафедрой,

¹Институт биологии Коми научного центра
Уральского отделения Российской академии наук,
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28,

²Сыктывкарский государственный университет им. П. Сорокина,
167001, Россия, г. Сыктывкар, Октябрьский проспект, д. 55,
e-mail: silina@ib.komisc.ru

В обзоре рассмотрены современные представления об окислительно-восстановительном метаболизме клеток аэробных организмов. Дана характеристика кислородных радикалов, представлены сведения о механизмах их генерации. Проанализированы данные о функциях активных форм кислорода, их роли в клеточном сигналинге и индукции окислительного стресса у растений и животных. Отмечена связь окислительного стресса с развитием патологий и старением. Обобщены сведения об основных низкомолекулярных антиоксидантах и антиоксидантных ферментах, роли антиоксидантной системы в поддержании окислительно-восстановительного баланса живых клеток. Подчёркнута информативность показателей про-/антиоксидантного метаболизма для выявления и оценки уровня окислительного стресса в живых организмах при неблагоприятных воздействиях. В заключении обозначены теоретические и прикладные аспекты дальнейшего изучения кислородных радикалов и функционирования антиоксидантной системы в живых клетках, возможность использования показателей про-/антиоксидантного метаболизма в целях биомониторинга.

Ключевые слова: активные формы кислорода, окислительный стресс, антиоксидантная система, аэробные организмы.

Reactive oxygen species and antioxidants in living systems: an integrated overview

© 2022. T. K. Golovko¹ ORCID: 0000-0002-7993-9541¹

E. V. Silina¹ ORCID: 0000-0002-9632-3431¹

E. A. Lashmanova² ORCID: 0000-0002-1052-2094²

A. V. Kozlovskaya² ORCID: 0000-0002-6362-7789²

¹Institute of Biology of the Komi Science Centre
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
28, Kommunisticheskaya St., Syktyvkar, Russia, 167982,

²Pitirim Sorokin Syktyvkar State University,
55, Oktyabrsky Prospekt, Syktyvkar, Russia, 167001,
e-mail: silina@ib.komisc

The brief overview is dedicated to the current understanding of the redox metabolism in the aerobic cells. The characteristic of oxygen radicals and information about the mechanisms of their generation are presented. The data on the role of reactive oxygen species (ROS) in the cellular signaling and the induction of oxidative stress were analyzed. The excessive ROS accumulation is dangerous for the cells, as oxygen radicals are able to interact with the biologically important molecules (DNA, proteins, lipids, etc.) and damage the cellular structures. The redox balance violation can be caused by negative effects of factors of various nature (abiotic, biotic, anthropogenic), but ultimately their effects are reduced to the occurrence of oxidative stress. In humans, oxidative stress provokes the development of various diseases, causes a decrease in performance, early aging, etc. This is opposed by the antioxidant system, which detoxifies oxygen radicals and suppresses the processes of the macromolecules oxidation. The article summarizes information about the

main low molecular weight antioxidants and antioxidant enzymes, and role of the antioxidant system in maintaining the redox balance of the living cells. In conclusion, topical issues for further study and their importance for solving practical problems of ecology are noted.

Keywords: oxidative stress, reactive oxygen species, oxygen radicals, antioxidant system, aerobic organisms.

Содержание кислорода (O_2) в атмосфере ранней планеты Земля не превышало доли процента [1]. В значимых количествах O_2 стал появляться примерно 2,2 млрд лет назад в результате деятельности цианобактерий, использующих энергию солнечного света для фоторазложения воды и восстановления CO_2 . Кислородный фотосинтез цианобактерий, водорослей и высших растений привёл к значительному повышению содержания O_2 в атмосфере [2], и в настоящее время оно составляет 21%. Подавляющая часть потребляемого клетками аэробных организмов O_2 используется в митохондриях в качестве терминального акцептора электронов. Энергия переносимых по электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) электронов трансформируется и запасается в форме АТФ; при этом часть энергии диссипирует в виде тепла. АТФ потребляется клетками в различных процессах (биосинтез, транспорт веществ, поддержание структурной и функциональной целостности). Кислород используется также клеточными оксидазами и оксигеназами, окисляющими множество субстратов, в том числе, ксенобиотики. Кислород хорошо диффундирует через клеточные мембраны, но высокое парциальное давление O_2 в среде может оказывать отрицательное действие. Основной причиной повреждающего действия O_2 на живые клетки и их структуры является его способность образовывать активные формы кислорода (АФК).

В данном обзоре мы не стремились охватить весь объём сведений о про-/антиоксидантном метаболизме (ПАМ) живых систем, наша цель – привлечь внимание к биологическому значению генерации и утилизации кислородных радикалов для жизни аэробных организмов, их изучению для выявления нарушения баланса между производством и обезвреживанием АФК, оценки уровня окислительного стресса и поиска путей предотвращения его развития. Особо подчеркнуты возможности использования показателей ПАМ в целях биомониторинга.

Кислородные радикалы, их образование и функции

АФК – совокупность короткоживущих, реакционноспособных форм O_2 , возникающих

в результате его электронного возбуждения или окислительно-восстановительных превращений [3]. АФК постоянно генерируются в ЭТЦ митохондрий и хлоропластов, образуются в содержащих редокс-системы мембранах и разных компартментах клетки как побочный продукт метаболических путей. Различные неблагоприятные факторы внешней и внутренней среды, воздействуя на жизнедеятельность клетки, индуцируют окислительный стресс (ОС) – состояние, при котором генерация АФК превышает их образование в нормальном метаболизме. Взаимодействие АФК с органическими молекулами и клеточными структурами приводит к повреждению липидов, белков, мембран и нуклеиновых кислот [3–6]. АФК способны окислять дезоксирибозу, вызывать удаление отдельных нуклеотидов, неправильную сшивку цепи ДНК, являются мощными мутагенными агентами и приводят к ускоренному старению. Основным субстратом окисления в биологических мембранах являются полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липидов [7]. Процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) включает активацию и дегградацию липидных радикалов, реорганизацию двойных связей и, как следствие, деструкцию мембранных липидов и повреждение самих биомембран, что приводит к нарушению их функций. В результате ПОЛ образуется целый спектр соединений, включая спирты, кетоны, альдегиды и эфиры. Многие из них обладают высокой биологической активностью, способны вызывать мутации и блокировать деление клеток. Получено множество данных о повышении активности липопероксидации и накоплении продуктов ПОЛ в растениях при действии неблагоприятных природных и антропогенных факторов [5, 8, 9]. Усиление ПОЛ отмечали при развитии целого ряда патологических процессов и заболеваний человека [10]. Следует подчеркнуть, что ПОЛ протекает и в норме, а его продукты у животных служат предшественниками простагландинов, тромбоксанов, простаглицлина, лейкотриенов и липоксинов [7, 11].

В организмах существуют различные механизмы активации O_2 , посредством которых образуется гетерогенный по своим физико-химическим свойствам класс АФК [3]. Вы-

деляют производные кислорода радикальной природы – супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), гидропероксил радикал (HO_2^{\cdot}), гидроксил радикал (HO^{\cdot}) и производные нерадикальной природы – пероксид водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2).

Синглетный кислород (1O_2) представляет собой электронно-возбуждённое состояние молекулярного O_2 и является мощным окислителем, быстро реагирующим с макромолекулами. Высоко реактивная природа 1O_2 в живых клетках обусловлена периодом полураспада, от 0,2 до 3,9 мкс. Радиус его распространения варьирует в пределах 30–190 нм [3, 12]. 1O_2 генерируется в реакциях сенсibilизации при освещении определённых молекул светом. Сенсibilизирующие свойства проявляют природные вещества, например, витамин B_2 (рибофлавин) и его производные, хлорофиллы, порфирины, билирубин, псорален, ретиналь. Некоторые фотосенсibilизаторы нашли применение в фотодинамической терапии кожных заболеваний, дегенеративных заболеваний макулы или жёлтого пятна (центр сетчатки глаза, место концентрации фоторецепторов), для воздействия на раковые клетки [11]. В растениях 1O_2 вырабатывается, главным образом, хлорофиллом и его тетрапиррольными метаболитами в присутствии света [12].

Супероксидный анион радикал ($O_2^{\cdot-}$) – продукт одноэлектронного восстановления O_2 . Время его жизни 3–4 мкс, радиус распространения около 30 нм при нейтральных значениях pH [7, 13]. $O_2^{\cdot-}$ практически не проникает через биомембраны [7, 14]. В клетках животных основным источником образования $O_2^{\cdot-}$ являются ЭТЦ митохондрий, а у растений – ЭТЦ хлоропластов. Сайты генерации $O_2^{\cdot-}$ обнаружены в пероксисомах [15]. Мощным продуцентом $O_2^{\cdot-}$ является НАДФН-оксидаза плазмалеммы клеток [3]. $O_2^{\cdot-}$ образуется также при взаимодействии O_2 с восстановленными флавинами, хинонами, тиолами и в реакциях, катализируемых ксантиноксидазой. У животных наиболее активно продуцируют $O_2^{\cdot-}$ фагоцитирующие клетки [4]. Они могут нарабатывать $O_2^{\cdot-}$ со скоростью до 10 нмоль/ч на 10^4 клеток. Фибробласты человека генерируют $O_2^{\cdot-}$ со скоростью 0,05–0,3 нмоль/ч на 10^4 клеток. Подсчитано, что в организме человека за год образуется примерно 2 кг $O_2^{\cdot-}$.

Пероксид водорода (H_2O_2) – наиболее стабильная форма активированного кислорода, что обусловлено его низкой реакционной способностью и отсутствием заряда. Молекулы H_2O_2 отличаются продолжительным временем

жизни (1 мс) и способны распространяться на значительные расстояния (до 1 мкм) в водных растворах [7]. В низких концентрациях молекулы H_2O_2 выполняют важные функции, что позволяет рассматривать их как внутриклеточные мессенджеры, в высоких концентрациях (1–50 мМ) токсичны для большинства живых клеток [10].

H_2O_2 образуется в результате присоединения к молекуле $O_2^{\cdot-}$ протона и электрона, а также в реакциях с участием ряда оксидаз (L- и D-аминокислотных, ксантин-, лизил-, глюко- и моноаминовых) [3]. У животных значительный вклад в клеточную генерацию H_2O_2 вносят митохондрии. Концентрация H_2O_2 в их клетках составляет от 1 до 500–700 нМ. У растений основным источником генерации H_2O_2 являются ЭТЦ хлоропластов и пероксисомы [12, 14, 15]. В богатых липидами семенах H_2O_2 образуется при β -окислении жирных кислот [16]. Содержание H_2O_2 в органах растений варьирует от 60 мкМ до 7 мМ [17]. По нашим данным [18], содержание H_2O_2 в листьях *Hylotelephium triphyllum* (очитник трёхлистный) повышалось при переходе на САМ-фотосинтез под воздействием водного стресса до 90–100 мкМ/г сухой массы, что свидетельствует об участии данного метаболита в индукции САМ.

Гидроксил радикал (HO^{\cdot}) – наиболее агрессивная форма O_2 , образуется в результате взаимодействия $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 при наличии ионов железа (Fe^{2+} , Fe^{3+}) или меди (Cu^{2+}). Имеются сведения о генерации HO^{\cdot} при взаимодействии H_2O_2 с ферредоксином и убихиноном. Действие радиации в биологических системах обусловлено образованием HO^{\cdot} при радиолизе воды [3, 12]. Вследствие высокой реакционной способности HO^{\cdot} мгновенно взаимодействует с близлежащими молекулами, однако имеет очень короткое время жизни (10^{-9} с) и не диффундирует далеко от места образования [7]. HO^{\cdot} повреждает липиды, белки, нуклеиновые кислоты и оказывает цитотоксическое действие.

К свободным радикалам относят также реактивные виды азота, хлора и брома [3]. Большой интерес вызывает **оксид азота (II) (NO)**. Этот бесцветный газ хорошо растворяется в органических растворителях, хуже в воде. NO диффундирует через мембраны из клетки в клетку. Взаимодействие NO с O_2 протекает в гидрофобных условиях, внутри мембран или липопротеинов. NO проявляет микробоцидное и противоопухолевое действие, влияет на активность ряда ферментов [11].

Высокая реакционная способность и малое время жизни в биологических системах позволяет АФК участвовать в клеточном сигналинге – передаче информации на короткие расстояния [3, 7, 19–21]. Радиус диффузии $O_2^{\cdot-}$ и 1O_2 (0,3 мкм) сопоставим с размером клетки, а NO^{\cdot} (< 0,01 мкм) с размером средней органической молекулы. H_2O_2 и продукты ПОЛ обладают большим дальностью действия, что ставит их в ряд эволюционно наиболее ранних первичных медиаторов стресса. Сигнальная функция АФК может осуществляться с помощью редокс-чувствительных белков (глутатион, тириодоксин), путём мобилизации ионов кальция, регуляции фосфорилирования/дефосфорилирования сигнальных белков, через регуляцию уровня гормонов, редокс-состояния клетки и другие механизмы [2, 3, 7, 22, 23].

Обнаружено множество физиологических эффектов АФК [3, 7, 10, 11, 13, 14, 20, 21]. АФК индуцируют транскрипцию различных генов и/или факторов транскрипции, участвуют в пролиферации клеток, внутриклеточной коммуникации и межклеточной сигнализации. Так, например, NO участвует в регуляции кровяного давления, тонуса кровеносных сосудов, релаксации мускулатуры, клеточного метаболизма и иммунитета [7, 11, 24]. Терапевтическое действие некоторых лекарств полностью или частично связано с их влиянием на тот же внутриклеточный сигнальный каскад, на который влияет эндогенный оксид азота. В настоящее время общепризнано, что NO – это многофункциональная сигнальная молекула, активная во всех организмах – от бактерий до животных и растений. Растения, по сравнению с животными, обладают большим числом NO -генерирующих реакций. NO участвует в регуляции множества процессов растений (тропизмы, цветение, устьичные движения, образование ксилемы, формирование корней, адаптивные реакции и др.) [25].

АФК участвуют в трансдукции сигналов, инициирующих программируемую клеточную смерть (ПКС). Считается, что сигнал ПКС передаётся в митохондрии и вызывает повышение генерации АФК [26]. АФК нарушают целостность мембран, провоцируют образование в них пор, через которые в цитозоль выходят факторы, активирующие протеазы (каспазы), разрушающие цитозольные белки, и эндонуклеазы, разрушающие ядерную ДНК. С помощью ПКС многоклеточные организмы избавляются от нежелательных или лишних клеток, функции которых являются времен-

ными [27]. Одна из форм ПКС – апоптоз – удаляет ослабленные, повреждённые и ненужные клетки. В организме человека апоптозу ежедневно подвергаются 5–7% клеток [3, 4]. Способность клеток генерировать АФК в значительных количествах играет важную роль в защите от бактериальной и вирусной инфекции [10]. Как и у животных, выброс АФК у растений (реакция сверхчувствительности) опосредуется НАДФН-оксидазой и приводит к гибели клетки вместе с патогенами [28].

Антиоксидантная система живых клеток

В ходе эволюции аэробные организмы создали антиоксидантную систему (АОС), обеспечивающую утилизацию АФК и защиту от их избытка [29]. В широком понимании антиоксиданты – вещества, способные затормозить или полностью предотвратить окисление молекул органической и неорганической природы [30]. Стратегия антиоксидантной защиты включает множество механизмов [3, 11]. К ним относят каталитическое удаление АФК с помощью ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и др.), предотвращение перекисного окисления липидов в ЭТЦ с помощью разобщающих белков и /или вовлечения альтернативных путей транспорта электронов, а также белков, связывающих ионы металлов (трансферрины, альбумин, металлотioniны и др.). Важную роль играет защита биомолекул от окисления путём связывания их с белками-шаперонами. Положительное действие оказывает физическое тушение АФК, например, тушение 1O_2 каротиноидами. Защитную функцию выполняют такие вещества, как аскорбат, глутатион, токоферол, альбумины. Реагируя с кислородными радикалами, они предотвращают атаку АФК жизненно важных биомолекул. Положительную роль играет клеточная компартментация, способствующая разделению АФК и прооксидантов, например, ионов железа и H_2O_2 . К антиоксидантной защите также можно отнести системы репарации клеточных структур и биомолекул, подвергшихся окислительному повреждению АФК. Механизмы, количественный и качественный состав компонентов антиоксидантной защиты зависят от типа тканей и клеток, внутренних и внешних факторов.

Высокомолекулярные (ферментные) антиоксиданты характеризуются высокой специфичностью к форме активированного кислорода и строгой локализацией в клетке.

К ним относят супероксиддисмутазу, каталазу, пероксидазы, все ферменты аскорбат-глутатионового цикла, а также трансферазы.

Супероксиддисмутаза (SOD; КФ 1.15.1.1) нейтрализует $O_2^{\cdot-}$ в реакции дисмутации до O_2 и H_2O_2 . Фермент контролирует концентрацию $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 , являющихся субстратом образования HO^{\cdot} . Это делает SOD центральным звеном защиты клеток животных и растений от АФК [11, 34]. О защитной роли SOD свидетельствуют многочисленные данные, полученные на стрессированных растениях [32–34] и животных [3, 11]. В последнее время отмечается большой интерес к изучению молекулярных механизмов регуляции и функциональной взаимосвязи активности фермента с другими компонентами АОС. Нами были выявлены синхронные изменения экспрессии генов и активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, пероксидазы, каталазы, ферментов аскорбат-глутатионового цикла), направленные на контроль уровня $O_2^{\cdot-}$ в клетках зеленеющих проростков пшеницы [35].

В эволюционном плане SOD – консервативный белок, присутствующий почти у всех аэробных организмов. Изоформы SOD различаются по металлу в его активном центре, молекулярной массе и месту локализации в клетке. Cu/Zn-SOD состоит из двух субъединиц с молекулярной массой 32–34 кДа, каждая содержит по одному атому Cu^{2+} и Zn^{2+} . Фермент присутствует во всех эукариотических клетках и некоторых бактериях. В животных клетках он локализован в цитозоле, митохондриях, лизосомах, пероксисомах и ядре [3, 9], в растительных – в хлоропластах, цитозоле, пероксисомах, межмембранном пространстве митохондрий и апопласте [31]. Mn-SOD локализуется преимущественно в митохондриях, у некоторых зелёных водорослей (*Chlamydomonas* sp.) фермент обнаружен также в цитозоле, пероксисомах и хлоропластах. Mn-SOD бактерий представлена гомодимером, растений и животных – тетрадимером с молекулярной массой 46 кДа и 92 кДа соответственно. Fe-SOD – гомодимер с молекулярной массой 36–46 кДа, каждая субъединица содержит атом железа. Фермент присутствует у прокариот, водорослей и высших растений, но не обнаружен у животных. У растений он локализован в строме хлоропластов и защищает нуклеотиды от АФК.

Каталаза (CAT; КФ.1.11.1.6) – гемсодержащий фермент, присутствует практически во всех клетках аэробных организмов. Механизм действия CAT состоит в разложении двух

молекул H_2O_2 с выделением O_2 и H_2O [36]. В животных и растительных клетках CAT локализуется преимущественно в пероксисомах, генерирующих H_2O_2 [3]. Содержание фермента в митохондриях, хлоропластах, эндоплазматическом ретикулуме незначительно.

Пероксидазы (PX; КФ 1.11.1.7) – группа ферментов, восстанавливающих H_2O_2 до воды [30]. Они выполняют также ряд других важных функций. Например, тироидная пероксидаза животных участвует в образовании тироидных гормонов, а миелопероксидаза является частью антибактериального механизма фагоцитов [11]. Глутатионпероксидаза (GP) хорошо обезвреживает липидные перекиси, прекращая тем самым реакцию ПОЛ. Разлагая H_2O_2 , GP защищает эритроциты от образования неспособного переносить O_2 метгемоглобина.

В растительных клетках присутствует множество пероксидаз [30]. Они участвуют в полимеризации фенолов, образовании лигнина, созревании плодов, метаболизме фитогормонов, защитных реакциях против патогенов. Однако наиболее важной функцией растительных пероксидаз является контроль и регуляция уровня АФК. В качестве доноров электронов они используют разные субстраты – аскорбиновую кислоту, глутатион, фенолы, ароматические кислоты. Аскорбатпероксидаза (APX) считается одним из наиболее широко распространённых антиоксидантных ферментов растительных клеток, является основным ферментом, утилизирующим H_2O_2 в хлоропластах [12, 36]. Гваяколовые пероксидазы, использующие в качестве субстрата фенольные соединения, участвуют в лигнификации клеточной стенки, биосинтезе этилена, заживлении ран. Усиление пероксидазной активности отмечали при действии множества стресс-факторов [30, 36–38].

Низкомолекулярные антиоксиданты. Клетки содержат вещества, способные ингибировать процессы свободно радикального окисления макромолекул с образованием менее токсичного продукта. К ним относят аскорбиновую кислоту, каротиноиды, α -токоферол, глутатион, пролин, сахара, соединения фенольной природы, полиамины и др. [3, 11, 30, 39].

Аскорбат (Asc) – аскорбиновая кислота (витамин С), является наиболее распространённым антиоксидантом. Он легко отдаёт электроны в ряде ферментативных и неферментативных реакций. Образующийся при окислении Asc монодегидроаскорбат радикал,

обладает низкой реакционной способностью [40]. Растения и многие животные могут синтезировать Asc из глюкозы, но человек и приматы потеряли эту способность и нуждаются в его получении из пищи [3, 40]. Asc является кофактором ряда ферментов, участвующих в биосинтезе коллагена, норадреналина, карнитина и других важных для человека метаболитов [11].

В растительных клетках Asc служит субстратом для APX. Способен влиять на сигнальные пути важнейших модуляторов стресс-сигналов и фитогормонов (АБК, этилен, жасмоновая кислота, гиббереллины, салициловая кислота), регулировать синтез антоцианов [41, 42]. Оборот Asc в растительных клетках очень высокий и составляет порядка 2% в час [43].

Глутатион (GSH) – небольшой трипептид, состоящий из аминокислот глутамата, цистеина и глицина. Являясь донором электронов и атомов водорода, GSH нейтрализует АФК, разрушает перекисные соединения, стабилизирует мембранные структуры, участвует в процессах, связанных с ростом и развитием растительных организмов [44]. GSH регулирует передачу сигналов, экспрессию множества чувствительных к стрессу генов, конъюгацию метаболитов, детоксикацию ксенобиотиков. Изменение соотношения между восстановленной и окисленной формой глутатиона служит характеристикой редокс-состояния клетки. Дефицит глутатиона у человека – довольно редкое явление [3]. Возникает в результате нокаута генов, продукты которых участвуют в синтезе и метаболизме GSH. С дефицитом глутатиона ассоциируется ряд патологий (иммунодефицит, цирроз печени, шизофрения) [10].

Витамин Е (β -токоферол) – группа липофильных антиоксидантов, являющихся эффективными тушителями АФК и липидных радикалов [3, 30, 45]. Токоферолы широко представлены в растительном и животном мире, однако синтезируются только фотосинтетиками и попадают в организм человека и животных с пищей [30]. Наиболее богаты токоферолами нерафинированные растительные масла. Токоферолы проявляют мембранотропное действие и стабилизируют клеточные мембраны. Их защитный эффект показан при различных патологических состояниях, сопровождающихся развитием ОС [11]. Витамин Е служит основным антиоксидантом липопротеинов низкой плотности (ЛНП), окисленные формы которых участвуют в формировании атеросклеротических бляшек [7, 10].

Каротиноиды (К) – группа окрашенных липофильных пигментов, широко распространённых в природе [46, 47]. Они локализованы в хлоропластах и хромопластах растений, присутствуют у некоторых бактерий, грибов, рыб, птиц. Человек и животные потребляют К с растительной пищей. Их концентрация в органах и плазме зависит от состава пищи, способности организма адсорбировать К, среды обитания [3, 11, 46]. Основная часть К находится в жировой ткани. Например, красновато-жёлтый оттенок жира якутской лошади, добывающей корм на хвощёвых пастбищах, обусловлен накоплением родоксантина – вторичного каротиноида растений *Equisetum variegatum* [48]. Каротиноиды лютеин и зеаксантин присутствуют в макуле глаз, защищая её от воздействия опасного ультрафиолетового (УФ) излучения и лучей синей части солнечного спектра [49]. β -каротин является предшественником витамина А (ретинола), входит в зрительный пигмент – родопсин, необходим для роста и дифференциации клеток [50, 51]. Витамин А проявляет антиоксидантные свойства, но в высоких концентрациях может вызывать образование АФК [3, 52]. Проявление про-/антиоксидантных свойств каротиноидов *in vitro* зависит от концентрации O_2 в среде.

Способность каротиноидов взаимодействовать и обезвреживать активные радикалы определяется наличием двойных связей в молекуле [46]. В растениях антиоксидантный эффект К связан с гашением триплетного хлорофилла и 1O_2 [53]. Каротиноиды могут влиять на сигнальные пути. Они подавляют провоспалительный ответ клетки, снижая инактивацию транскрипционного фактора NF- κ B и митоген-активируемых протеинкиназ, что приводит к уменьшению выработки ряда цитокинов и медиатора воспаления – NO [54, 55]. Показано положительное влияние К фукоксантина на продолжительность жизни дрозофил, плодовитость молодых самок и спонтанную локомоторную активность самцов, а также экспрессию ряда генов, участвующих в стресс-ответе клетки [56].

Фенольные соединения (ФС) – обширная группа веществ ароматической природы с высокой окислительно-восстановительной активностью. Антиоксидантные свойства ФС обусловлены наличием соединённых с ароматическим ядром гидроксильных групп, легко отдающих атом водорода при взаимодействии со свободными радикалами [30]. Синтезировать ароматические кольца способны растения и микроорганизмы. Животные могут только

преобразовывать разные ароматические соединения, за исключением убихинонов и эстрогенов [41]. В растениях ФС содержатся в больших количествах, до 2% биомассы, и часто образуют конъюгаты с сахарами, которые быстро расщепляются в кишечнике человека до негликозилированных форм. К ФС относятся флавоноиды, дубильные вещества, сложные эфиры гидроксициннамата и лигнин. Имеются данные об индукции фенольного метаболизма у растений в ответ на множество стрессов, особенно избыточную инсоляцию и УФ-радиацию [57, 58]. В опытах с тепличной культурой листового салата нами показана возможность управления накоплением ФС и К путём кратковременного (до 10 мин/сут) облучения растений УФ-радиацией (280–315 нм) в течение 10 дней [59].

Флавоноиды способны влиять на трансдукцию сигнала, активность белков сиртуинов, которые участвуют в регуляции энергетического метаболизма клетки и защищают ДНК от повреждений. Показано, что флавоноиды активируют транскрипционные факторы (FoxO и Nrf2), участвующие в регуляции стресс-ответа клетки, проявляют геро- и радиопротекторную активность [60–62]. Однако при определённых условиях они (как и другие низкомолекулярные антиоксиданты) могут вести себя как прооксиданты.

Заключение

АФК, образующиеся в результате электронного возбуждения или окислительно-восстановительных превращений O_2 , являются необходимой и неотъемлемой частью метаболизма живых клеток всех аэробных организмов. АФК характеризуются высокой реакционной способностью и коротким временем жизни, что позволяет им участвовать в передаче информации на короткие расстояния и регулировать различные клеточные функции и процессы. Однако избыточное накопление АФК опасно для клетки, так как они способны взаимодействовать с биомолекулами и индуцировать развитие окислительного стресса. Причиной стресса могут быть неблагоприятные факторы различной природы (абиотические, биотические, антропогенные), но в конечном итоге их действие сводится к нарушению редокс-баланса клетки и, как следствие, всего энерго-пластического метаболизма. У человека ОС провоцирует развитие различных патологий, вызывает снижение работоспособности, раннее старе-

ние и т. д. У растений ОС нарушает процессы роста и развития, снижает продуктивность и жизнеспособность. Этому противостоит антиоксидантная система, подавляющая процессы свободно радикального окисления макромолекул и повреждение клеточных структур. Компоненты АОС многочисленны и разнообразны, включают ферменты и низкомолекулярные вещества. Значительную часть антиоксидантных веществ человек потребляет с пищей.

В настоящее время фокус познания роли АФК всё больше смещается в область расшифровки молекулярных механизмов их участия в трансдукции сигналов в геном живых клеток. Множатся попытки генетических интервенций и манипуляций с компонентами окислительно-восстановительной системы клеток для повышения устойчивости организмов к стрессам [63]. Однако ещё остаются недостаточно изученными вопросы клеточной компартментации и концентрации различных АФК, их взаимодействия, влияния продуктов реакции различных АФК с биомолекулами на метаболизм и ответ АОС клетки. Внимания требуют вопросы, связанные с проявлением прооксидантных свойств антиоксидантов, и ряд других аспектов действия кислородных радикалов, например, способности АФК, образованных в одной клетке, оказывать влияние на соседние клетки и ткани. Понимание функциональной роли АФК, путей их образования и утилизации, влияния на состояние редокс-баланса имеет большое прикладное значение для разработки способов предотвращения развития ОС в живых системах, повышения их устойчивости к неблагоприятным воздействиям среды в условиях усиления экологического пресса на биоту, включая человека.

При современных темпах развития глобального экологического кризиса особое значение приобретает ранняя диагностика появления нарушений экосистем и их компонентов. По нашему мнению, основанному на личном опыте [48, 35, 64–66] и анализе литературных данных, содержание продуктов ПОЛ и H_2O_2 , активность SOD могут представлять определённый интерес для биотестирования состояния живых объектов (растений, лишайников, водорослей, аэробных микроорганизмов, беспозвоночных животных) при изменении среды их обитания. Эти показатели являются универсальными, а методы определения хорошо отработаны и вполне доступны.

Финансирование работы осуществлялось частично за счёт средств проекта «Фото-

синтез, дыхание и биоэнергетика растений и фототрофных организмов (физиолого-биохимические, молекулярно-генетические и экологические аспекты)» (рег. № 1021062311434-4-1.6.11;1.6.19).

References

1. Kasting J.F. Earth's early atmosphere // *Science*. 1993. V. 259. No. 5097. P. 920–926. doi: 10.1126/science.11536547
2. Mokronosov A.T., Gavrilenko V.F., Zhigalova T.V. *Photosynthesis. Physiological, ecological and biochemical aspects*. Moskva: Akademiya, 2006. 445 p. (in Russian).
3. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, 2015. 905 p. doi: 10.1107/S2059798317004533
4. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B. *Oxidative stress: Biochemical and pathophysiological aspects*. Moskva: Nauka/Interperiodika, 2001. 343 p. (in Russian).
5. Anjum N.A., Sofo A., Scopa A., Roychoudhury A., Gill S.S., Iqbal M., Lukatkin A.S., Pereira E., Duarte A. C., Ahmad I. Lipids and proteins – major targets of oxidative modifications in abiotic stressed plants // *Environmental Science and Pollution Research*. 2015. V. 22. No. 6. P. 4099–4121. doi: 10.1007/s11356-014-3917-1
6. Anisimov V.N. *Molecular and physiological mechanisms of aging*. Sankt-Peterburg: Nauka, 2008. 482 p. (in Russian).
7. Boldyrev A.A., Kyavyaryaynen E.I., Ilyukha V.A. *Biomembranology*. Petrozavodsk: Izd-vo Karelskogo NTs RAN, 2006. 226 p. (in Russian).
8. Sharma P., Jha A.B., Dubey R.S., Pessarakli M. Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions // *Journal of Botany*. 2012. V. 2012. P. 1–26. doi: 10.1155/2012/217037
9. Skugoreva S.G., Ashihmina T.Y., Fokina A.I., Lyalina E.I. Chemical grounds of toxic effect of heavy metals (review) // *Theoretical and Applied Ecology*. 2016. No. 1. P. 4–13 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2016-1-014-019
10. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. *Oxidative stress: Pathological conditions and diseases*. Novosibirsk: ARTA, 2008. 284 p. (in Russian).
11. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. *Oxidative stress. Prooxidants and Antioxidants*. Moskva: Slovo, 2006. 556 p. (in Russian).
12. Ivanov B.N., Khorobrykh S.A., Kozuleva M.A., Borisova-Mubarakshina M.M. The role of oxygen and its active forms in photosynthesis // *Photosynthesis: open questions and what we know today*. Moskva-Izhevsk: Institut kompyuretnykh issledovaniy, 2013. P. 243–298 (in Russian).
13. Mittler R. ROS are good // *Trends in Plant Science*. 2017. V. 22. No. 1. P. 11–19. doi: 10.1016/j.tplants.2016.08.002
14. Kreslavski V.D., Los D.A., Allakhverdiev S.I., Kuznetsov V.V. Signaling role of reactive oxygen species in plants under stress // *Russian Journal of Plant Physiology*. 2012. V. 59. No. 2. P. 141–154. doi: 10.1134/S1021443712020057
15. Río L.A., Sandalio M., Corpas F.J., Palma J.M., Barroso J.B. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species in peroxisomes. Production, scavenging, and role in cell signaling // *Plant Physiology*. 2006. V. 141. No. 2. P. 330–335. doi: 10.1104/pp.106.078204
16. Janku M., Luhova L., Petrivalsky M. On the origin and fate of reactive oxygen species in plant cell compartments // *Antioxidants*. 2019. V. 8. No. 4. P. 105. doi: 10.3390/antiox8040105
17. Neill S., Desikan R., Hancock J. Hydrogen peroxide signaling // *Current Opinion in Plant Biology*. 2002. V. 5. No. 5. P. 388–395. doi: 10.1016/S1369-5266(02)00282-0
18. Silina E.V., Tabalenkova G.N., Golovko T.K. Lipid peroxidation rates, hydrogen peroxide content, and superoxide dismutase activity in leaves of a facultative CAM plant *Hylotelephium triphyllum* (Haw.) Holub and a C₃ plant *Plantago media* L. under natural environmental conditions // *Russian Journal of Plant Physiology*. 2021. V. 68. No. 4. P. 754–762. doi: 10.1134/S102144372104018X
19. Hancock J.T., Desikan R., Neill S.J. Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways // *Biochemical Society Transactions*. 2001. V. 29. P. 345–350. doi: 10.1042/0300-5127:0290345
20. Massaad C.A., Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory // *Antioxidants and Redox Signaling*. 2011. V. 14. No. 10. P. 2013–2054. doi: 10.1089/ars.2010.3208
21. Miller G., Shulaev V., Mittler R. Reactive oxygen signaling and abiotic stress // *Physiologia Plantarum*. 2008. V. 133. No. 3. P. 481–489. doi: 10.1111/j.1399-3054.2008.01090.x
22. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiological Reviews*. 2002. V. 82. No. 1. P. 47–95. doi: 10.1152/Physrev.00018.2001
23. Pradedova V.E., Nimaeva D.O., Salyaev K.R. Redox processes in biological systems // *Russian Journal of Plant Physiology*. 2017. V. 64. No. 6. P. 822–832. doi: 10.1134/S1021443717050107
24. Sosunov A.A. Nitric oxide as an intercellular messenger // *Sorosovskiy obrazovatelnyy zhurnal*. 2000. V. 6. No. 12. P. 27–34 (in Russian).
25. Mamaeva A.S., Fomenkov A.A., Nosov A.V., Moshkov I.E., Mur L.A.J., Hall M.A., Novikova G.V. Regulatory role of nitric oxide in plants // *Russian Journal of Plant Physiology*. 2015. V. 62. No. 4. P. 459–474. doi: 10.7868/S0015330315040132
26. Green D.R., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondria and the autophagy–inflammation–cell death axis

- in organismal aging // *Science*. 2011. V. 333. No. 6046. P. 1109–1112. doi: 10.1126/science.1201940
27. Mansikh V.N. Pathways of cell death and their biological importance // *Tsitologiya*. 2007. V. 49. No. 4. P. 909–915 (in Russian).
28. Mur L.A.J., Kenton P., Lloyd A. J., Ougham H., Prats E. The hypersensitive response: the centenary is upon us but how much do we know? // *Journal of Experimental Botany*. 2008. V. 59. No. 3. P. 501–520. doi: 10.1093/jxb/erm239
29. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life // *Plant Physiology*. 2006. V. 141. No. 2. P. 312–322. doi: 10.1104/pp.106.077073
30. Sharova E.I. Plant antioxidants. Sankt-Peterburg: Izdatelstvo Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2016. 140 p. (in Russian).
31. Baranenko V.V. Superoxide dismutase in plant cells // *Tsitologiya*. 2006. V. 48. No. 6. P. 465–475 (in Russian).
32. Pan Y., Wu L.J., Yu Z.L. Effect of salt and drought stress on antioxidant enzymes activities and SOD isoenzymes of liquorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) // *Plant Growth Regulation*. 2006. V. 49. P. 157–165. doi: 10.1007/s10725-006-9101-y
33. Gill S.S., Anjum N.A., Gill R., Yadav S., Hasanuzzaman M., Fujita M., Mishra P., Sabat S.C., Tuteja N. Superoxide dismutase – mentor of abiotic stress tolerance in crop plants // *Environmental Science and Pollution Research*. 2015. V. 22. No. 14. P. 10375–10394. doi: 10.1007/s11356-015-4532-5
34. Kaznina N.M., Batova Yu.V., Titov A.F., Laydinen G.F. Role of antioxidant system components in adaptation of *Elytorgia repens* (L.) “Nevski” to cadmium // *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN. Seriya eksperimentalnaya biologiya*. 2016. No. 11. P. 17–26 (in Russian). doi: 10.17076/eb365
35. Garmash E.V., Velegzhaninov I.O., Grabelnykh O.I., Borovik O.A., Silina E.V., Voinikov V.K., Golovko T.K. Expression profiles of genes for mitochondrial respiratory energy-dissipating systems and antioxidant enzymes in wheat leaves during de-etiolation // *Journal of Plant Physiology*. 2017. V. 215. P. 110–121. doi: 10.1016/j.jplph.2017.05.023
36. Anjum N.A., Sharma P., Gill S.S., Hasanuzzaman M., Khan E.A., Kachhap K., Mohamed A.A., Thangavel P., Devi G.D., Vasudhevan P., Sofu A., Khan N.A., Misra A.N., Lukatkin A.S., Singh H.P., Pereira E., Tuteja N. Catalase and ascorbate peroxidase-representative H₂O₂-detoxifying heme enzymes in plants // *Environmental Science and Pollution Research*. 2016. V. 23. No. 19. P. 19002–19029. doi: 10.1007/s11356-016-7309-6
37. Sharma P., Dubey R.S. Drought induces oxidative stress and enhances the activities of antioxidant enzymes in growing rice seedlings // *Plant Growth Regulation*. 2005. V. 46. No. 3. P. 209–221. doi: 10.1007/s10725-005-0002-2
38. Radotic N., Ducic N., Mutavdzic N. Changes in peroxidase activity and isoenzymes in spruce needles after exposure to different concentrations of cadmium // *Environmental and Experimental Botany*. 2000. V. 44. No. 2. P. 105–113. doi: 10.1016/s0098-8472(00)00059-9
39. Radyukina N.L., Mikheeva L.E., Karbysheva E.A. Low molecular weight antioxidants in cyanobacterial and plant cells // *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2019. V. 139. No. 3. P. 254–266 (in Russian). doi: 10.1134/S0042132419030062
40. Smirnov N. Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals // *Free Radical Biology and Medicine*. 2018. V. 122. P. 116–129. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.033
41. Foyer C.H., Noctor G. Ascorbate and glutathione: the heart of the redox hub // *Plant Physiology*. 2011. V. 155. No. 1. P. 2–18. doi: 10.1104/pp.110.167569
42. Plumb W., Townsend A.J., Rasool B., Alomrani S., Razak N., Karpinska B., Ruban A.V., Foyer C.H. Ascorbate-mediated regulation of growth, photoprotection, and photoinhibition in *Arabidopsis thaliana* // *Journal of Plant Physiology*. 2018. V. 69. No. 11. P. 2823–2835. doi: 10.1093/jxb/ery170
43. Pallanca J.E., Smirnov N. The control of ascorbic acid synthesis and turnover in pea seedlings // *Journal of Experimental Botany*. 2000. V. 51. No. 345. P. 669–674. doi: 10.1093/jexbot/51.345.669
44. Noctor G., Mhamdi A., Chaouch S., Han Y., Neukermans J., Marquez-Garcia B., Queval G., Foyer C.H. Glutathione in plants: an integrated overview. Glutathione status and functions // *Plant, Cell and Environment*. 2012. V. 35. No. 2. P. 454–484. doi: 10.1111/j.1365-3040.2011.02400.x
45. Fukuzawa K., Tokumura A., Ouchi S., Tsukatani H. Antioxidant activities of tocopherols on Fe²⁺-ascorbate-induced lipid peroxidation in lecithin liposomes // *Lipids*. 1982. V. 17. No. 7. P. 511–513. doi: 10.1007/BF02535334
46. Britton G. Functions of intact carotenoids // *Carotenoids*. V. 4. Birkhäuser, 2008. P. 189–212. doi: 10.1007/978-3-7643-7499-0
47. Dymova O., Lashmanova E., Golovko T. Plant pigments and human health // *Photosynthetic pigments: chemical structure, biological function and ecology*. Syktyvkar: Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. P. 426–438.
48. Petrov K.A. Cryoresistance of plants: ecological, physiological and biochemical aspects. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2016. 276 p. (in Russian).
49. Arteni A.-A., Fradot M., Galzerano D., Mendes-Pinto M.M., Sahel J., Picaud S., Bruno R.B., Pascal A.A. Structure and conformation of the carotenoids in human retinal macular pigment // *Plos One*. 2015. V. 10. No. 8. P. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0135779
50. Burton G.W., Ingold K.U. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant // *Science*. 1984. V. 224. No. 4649. P. 569–573.

51. Park C.K., Ishimi Y., Ohmura M., Yamaguchi M., Ikegam S. Vitamin A and carotenoids stimulate differentiation of mouse osteoblastic cells // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 1997. V. 43. No. 3. P. 281–296. doi: 10.3177/jnsv.43.281
52. Shin J., Song M.-H., Oh J.-W., Keum Y.-S., Kumar R. Pro-oxidant actions of carotenoids in triggering apoptosis of cancer cells: a review of emerging evidence // *Antioxidants*. 2020. V. 9. P. 1–16. doi: 10.3390/antiox9060532
53. Gruszecki W., Shzymanska R., Fiedor L. Carotenoids as photoprotectors // *Photosynthetic pigments: chemical structure, biological function and ecology*. Syktyvkar: Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. P. 161–170.
54. Kaulmann A., Bohn T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention // *Nutrition Research*. 2014. V. 34. No. 11. P. 907–929. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.010
55. Pangestuti R., Vo T.-S., Ngo D.-H., Kim S.-K. Fucoxanthin ameliorates inflammation and oxidative responses in microglia // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013. V. 61. No. 16. P. 3876–3883. doi: 10.1021/jf400015k
56. Lashmanova E., Proshkina E., Zhikrivetskaya S., Shevchenko O., Marusich E., Leonov S., Melerzanov A., Zhavoronkov A., Moskalev A. Fucoxanthin increases lifespan of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* // *Pharmacological Research*. 2015. V. 100. P. 228–241. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.009
57. Zagorskina N.V., Dubravina G.A., Alyavina A.K., Goncharuk E.A. Effect of ultraviolet (UV-B) radiation on the formation and localization of phenolic compounds in tea plant callus cultures // *Russian Journal of Plant Physiology*. 2003. V. 50. No. 2. P. 302–308. doi: 10.26897/0021-342X-2017-6-42-55
58. Lukaszewicz M., Matysiak-Kata I., Skala J., Fecka I., Cisowski W., Szopa J. Antioxidant capacity manipulation in transgenic potato tuber by changes in phenolic compounds content // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004. V. 52. No. 6. P. 1526–1533. doi: 10.1021/jf034482k
59. Zakhochiy I.G., Malyshev R.V., Dymova O.V., Tabalenkova G.N., Golovko T.K. Regulation of greenhouse lettuce (*Lactuca sativa* L.) metabolism by treating plants with UV radiation // *Izvestiya TSKhA*. 2017. No. 6. P. 42–55 (in Russian). doi: 10.26897/0021-342X-2017-6-42-55
60. Shukla S., Bhaskaran N., Babcook M.A., Fu P., MacLennan G.T., Gupta S. Apigenin inhibits prostate cancer progression in TRAMP mice via targeting PI3K/Akt/FoxO pathway // *Carcinogenesis*. 2014. V. 35. No. 2. P. 452–460. doi: 10.1093/carcin/bgt316
61. Sun G.Y., Chen Z., Jasmer K.J., Chuang D.Y., Gu Z., Hannik M., Simonyi A. Quercetin attenuates inflammatory responses in BV-2 microglial cells: role of MAPKs on the Nrf2 pathway and induction of heme oxygenase-1 // *Plos One*. 2015. V. 10. No. 10. P. 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0141509
62. Proshkina E., Lashmanova E., Dobrovolskaya N., Zemskey N., Kudryavtseva A., Shaposhnikov M., Moskalev A. Geroprotective and radioprotective activity of quercetin, epicatechin, and ibuprofen in *Drosophila melanogaster* // *Frontiers in Pharmacology*. 2016. V. 7. P. 1–16. doi: 10.3389/fphar.2016.00505
63. Lodeyro A.F., Krapp A.R., Carrillo N. Photosynthesis and chloroplast redox signaling in the age of global warming: stress tolerance, acclimation, and developmental plasticity // *Journal of Experimental Botany*. 2021. V. 72. No. 16. P. 5919–5937. doi: 10.1093/jxb/erab270
64. Golovko T.K., Shelyakin M.A., Pystina T.N. Ecological and biological, and functional traits of lichens in taiga zone of European Northeast of Russia // *Theoretical and Applied Ecology*. 2018. No. 2. P. 44–53 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2020-1-006-013
65. Skugoreva S.G., Ogorodnikova S.Y., Golovko T.K., Ashihmina T.Y. Phytotoxicity of phosphororganic substances and mercury. Ekaterinburg: UrO RAN, 2008. 153 p. (in Russian).
66. Garmash E., Skugoreva S., Golovko T. Plant responses to cadmium and mercury stress // *Handbook of Plant and Crop Stress*. CRC Press, 2011. P. 713–732.