АНТИОКСИДАНТЫ И ИХ ФУНКЦИИ В ЧЕЛОВЕЧЕСКОМ ОРГАНИЗМЕ

УДК 615.322
ВАК 02.00.10

Липеева А.В., к.х.н., mond_05@list.ru, ООО "ЛабПро Медиа"

В процессе эволюции организм человека приобрел ряд систем обеспечения собственной безопасности. К ним относятся способности поддерживать постоянство внутренней среды, приспосабливаться и отвечать на изменения внешних условий, вырабатывать вещества и клетки, защищающие от чужеродных агентов. Всем известна иммунная система, которая защищает организм от всех чужеродных веществ извне (вирусы, бактерии, грибы и т.д.) и контролирует уничтожение вышедших из строя или устаревших собственных клеток. Однако не менее важной и сложной является антиоксидантная система защиты, предохраняющая наш организм от вредного воздействия свободных радикалов.

Существуют естественные процессы в живых организмах, включающие стадии образования свободных радикалов, являющиеся ключевыми для этих метаболических превращений. Радикалы разделяют на несколько основных групп: активные формы кислорода (АФК), азота (АФА), хлора (АФХ) [1]. Среди активных форм кислорода наиболее изученным является супероксидный анион-радикал, образующийся при одноэлектронном восстановлении молекулы кислорода. Благодаря относительно большому времени жизни анион-радикал кислорода способен диффундировать через биологические мембраны и повреждать высокомолекулярные компоненты клетки (белки, нуклеиновые кислоты). Этот процесс известен как окислительный стресс.

Здоровый организм поддерживает АФК на необходимом для метаболизма уровне, для этого эволюционно в организме сформировалась сложная многокомпонентная система антиоксидантной защиты, поддерживающая их концентрацию естественными биохимическими процессами. Если этот процесс нарушен, развивается деструктивное окисление белков и липидов, которое приводит к окислительному стрессу и в итоге к различным заболеваниям. Внешние факторы, провоцирующие окислительный стресс, – загрязнение воздуха, курение, радиация (ионизирующая или солнечная) и неправильное питание (жирная, жареная, сладкая пища) (рис.1) [2].

Рис.1. *Факторы окислительного стресса*

Антиоксиданты – соединения, которые улавливают и нейтрализуют свободные радикалы.

Недостаток антиоксидантов разрушает нормальную структуру липидов, ухудшая качество биологических мембран. Наибольшую опасность представляет то, что продукты этого процесса взаимодействуют с другими биологическими молекулами, в первую очередь с белками, приводя к их необратимому повреждению или разрушению. Процесс окисления липидов из-за окислительного стресса рассматривают как одну из главных причин ухудшения состояния сосудов, что в долгосрочной перспективе может привести к атеросклерозу, сердечно-сосудистым и воспалительным заболеваниям [3–6]. Антиоксиданты позволяют снизить степень окислительных повреждений и восстановить баланс АФК в организме.

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ АНТИОКСИДАНТОВ

По принципу действия в живых системах антиоксиданты можно разделить на две обширные группы – антиоксиданты косвенного и прямого действия [2]. Все ферментативные антиоксиданты, напрямую связывающие и нейтрализующие АФК в живых системах, относятся к антиоксидантам прямого действия. А все соединения, опосредованно стимулирующие синтез других антиокси-

DOI: 10.32757/2619-0923.2023.1.23.38.54

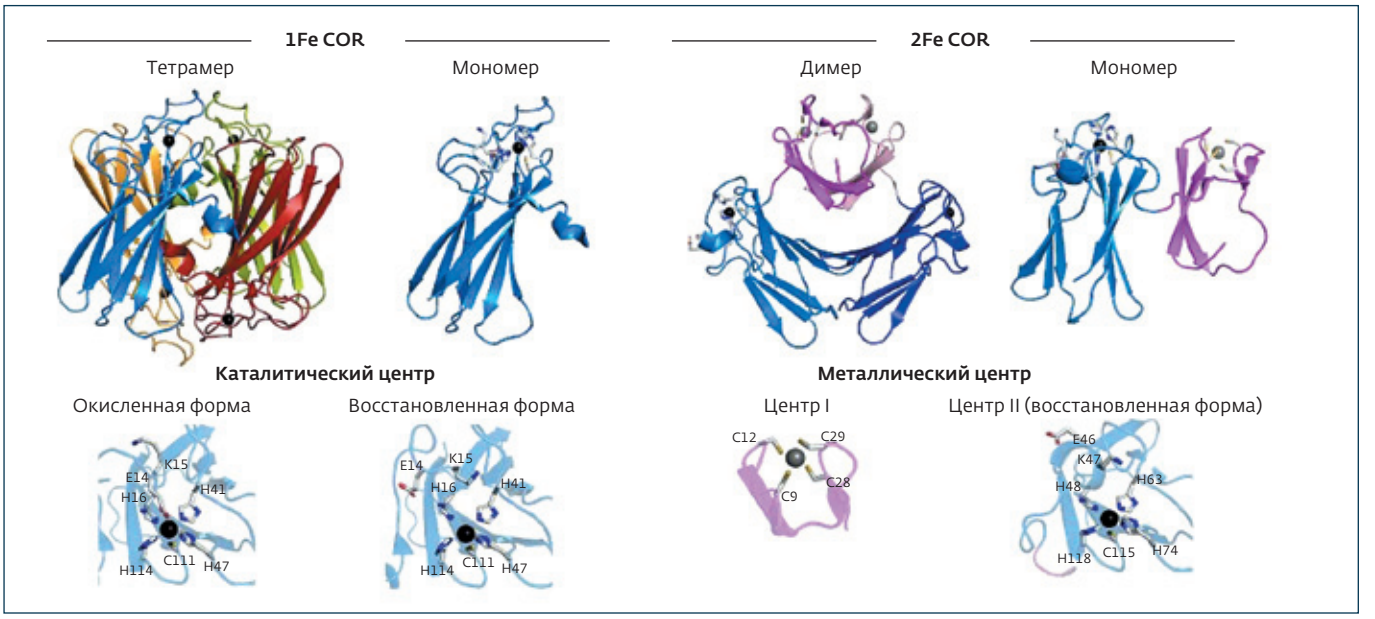


Рис.2. *Кристаллографические структуры СОР 1Fe и СОР 2Fe [15]*

дантов и нормализующие клеточные процессы, являются антиоксидантами косвенного действия.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

В процессе эволюции в клетках выработалась сложная система защиты от АФК – специализированные системы ферментативных антиоксидантов, которые включают супероксидредуктазу (СОР), супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, а также глутатионзависимые пероксидазы и редуктазы [7]. Ферментативные антиоксиданты характеризуются высокой специфичностью действия. Уровень внутриклеточных ферментативных антиоксидантов находится под генетическим контролем. Принцип этой регуляции хорошо изучен [2, 8, 9], и в нормальных условиях содержание ферментативных антиоксидантов постоянно и не зависит от пола, возраста и других физиологических параметров [10].

СОР впервые была открыта в 1990–1994 годах у анаэробных сульфатредуцирующих бактерий [11]. В 2000-х годах были установлены структуры СОР [12, 13] и проведены кинетические исследования механизма ее действия [14]. Выделяют два основных типа СОР – СОР 1Fe

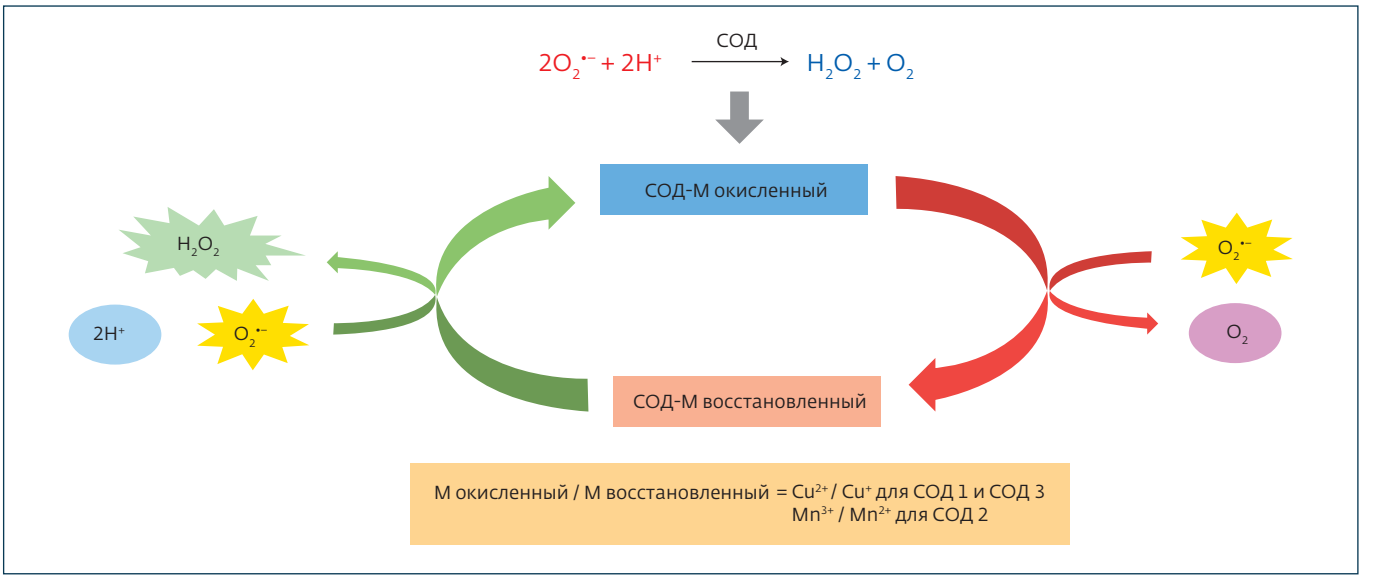


Рис.3. *Полезная роль различных СОД в межклеточном пространстве*

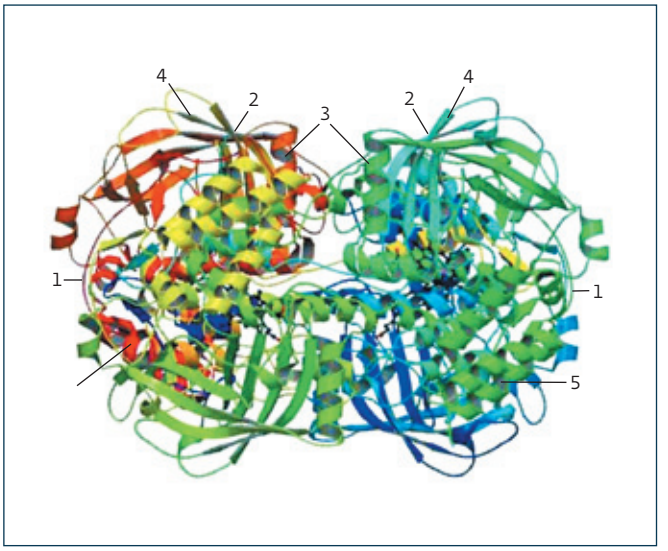


Рис.4. *Кристаллическая структура молекулы каталазы эритроцита человека. 1 – N-концевое нитевидное плечо, 2 – β-баррель, 3 – C-концевая спираль, 4 – β-нить β-барреля, 5 – α-спираль*

(нееларедоксины) и СОР 2Fe (десульфоферродоксины) в зависимости от присутствия только центра II или центров I и II соответственно (рис.2).

Механизм действия СОР связан с тем, что при повышении уровня АФК под действием соответствующих белков происходит активация СОР, восстанавливающая $O_2^{\cdot-}$ в перекись водорода [11, 16].

Второй важный ферментативный антиоксидант – супероксиддисмутаза (СОД). Разные формы СОД принято классифицировать по металлу, который выступает кофактором (небелковый компонент сложного фермента) на Cu/Zn-СОД, Mn-СОД, Fe-СОД и Ni-СОД. СОД катализирует реакцию дисмутации $O_2^{\cdot-}$ в перекись и молекулярный кислород [9] (рис.3). Механизм функционирования СОД включает последовательное восстановление и окисление ионов металла переменной валентности в активном центре фермента.

Наиболее широко распространены Cu/Zn-СОД, которые присутствуют в цитоплазме практически всех эукариот, включая растения. В митохондриях содержатся Mn-СОД. Они также найдены в пероксисомах. Подавление активности СОД снижает жизнеспособность организма, устойчивость к стрессам и даже приводит к гибели. Например, трансгенные мыши с подавленной активностью митохондриальной Mn-СОД умирают через 10 дней после рождения. У них происходят нарушения структуры и функций митохондрий, особенно в сердечной мышце. Сверхэкспрессия генов СОД повышает стрессовую устойчивость организмов [2, 9].

Каталаза – ключевой фермент, участвует в расщеплении перекиси водорода (H_2O_2) на воду и молекулярный кислород с использованием железа или марганца в качестве кофактора. Он присутствует в большинстве живых тканей [17] и известен еще с 1863 года, когда немецко-швейцарский ученый-химик Шейнбейн (Christian Friedrich Schönbein) впервые продемонстрировал, что некий "фермент" может детоксицировать H_2O_2. Позже этому ферменту дали название "каталаза" [18]. Каталаза представляет собой тетрамерный фермент, состоящий из четырех субъединиц массой 60 кДа, расположенных тетраэдрически, где каждая субъединица содержит гемовую группу железа и NADPH в своем активном центре (рис.4). Этот фермент является одним из самых активных, расщепляет перекись водорода с константой скорости примерно 16 000 000–44 000 000 c^{-1} на свернутую молекулу тетрагема, где каждая цепь состоит более чем из 500 аминокислот [19]. Каталаза является важнейшим компонентом естественной защитной антиоксидантной системы организма, именно она – биомаркер окислительного стресса и патогенеза многих связанных с ним заболеваний и инфекций [18]. Ферментативная реакция каталазы, приводящая к разрушению H_2O_2, происходит в два этапа [20]. Первый включает окисление железа гема с использованием H_2O_2 в качестве субстрата с образованием соединения I каталазы (KAT-I): Каталаза + H_2O_2 → KAT-I + H_2O.

На втором этапе другая молекула H_2O_2 выступает донором электрона (восстановление соединения I): KAT-I + H_2O_2 → Каталаза + H_2O + O_2.

Соединение I каталазы представляет собой p-катионный радикал оксоирона(IV) порфирина ($Por^{\cdot+}$+Fe(IV)=O) – двухэлектронного продукта окисления группы гема [21, 22], который восстанавливается обратно в фермент с трехвалентным железом второй молекулой пероксида водорода с выделением молекулярного кислорода и воды:

$$PorFe(III) + H_2O_2 \rightarrow KAT\text{-}I\ (Por^{\cdot} + Fe(IV)\text{-}O) + H_2O,$$

$$Por^{\cdot} + Fe(IV)\text{-}O + H_2O_2 \rightarrow PorFe(III) + H_2O + O_2.$$

Соединение I каталазы выполняет согласованное двухэлектронное окисление второй молекулы H_2O_2 и возвращается в исходное состояние фермента [18, 21].

Каталаза содержится в различных органах, где ее активность значительно варьируется. Максимальная активность каталазы наблюдается в печени и эритроцитах, относительно высокая – в почках и жировой ткани, промежуточная – в легких и поджелудочной железе, очень низкая – в сердце и головном мозге [23–25]. У человека каталаза отсутствует в гладкомышечных клетках сосудов

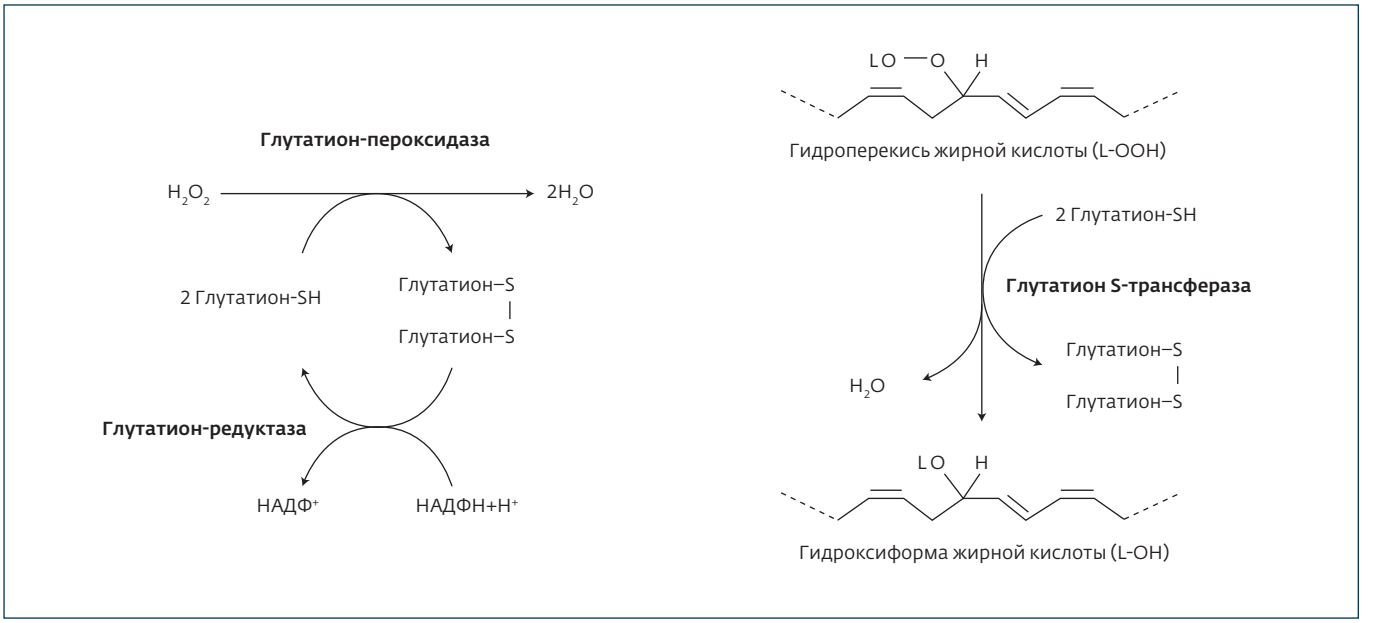


Рис.5. *Механизмы действия глутатионпероксидазы*

и эндотелиальных клетках. Ее активность также была выявлена в человеческом молоке (в 10 раз превышает таковую в коровьем молоке) [26]. Снижение активности каталазы часто связано с мутациями в генах и приводит к развитию различных заболеваний. Есть две основные формы генетической недостаточности каталазы: гипокаталазия – когда активность каталазы снижена примерно на 50%, и акаталаземия, которая характеризуется очень низкой активностью каталазы (менее 10%) [23].

Для инактивации перекиси водорода в клетках существует еще одно важное семейство ферментов – глутатионпероксидазы (GPX). Ферменты этой группы распространены по всему животному царству [27, 28]. Эти ферменты входят в суперсемейство тиолпероксидаз, катализирующих тиолзависимое восстановление неорганических (H_2O_2) и органических гидропероксидов. У человека различают восемь форм GPX, пять из которых (GPX1, 2, 3, 4 и 6) являются селензависимыми с остатком селено-цистеина в активном центре. Селензависимые GPX преобладают у позвоночных, тогда как гомологи GPX, у которых вместо селеноцистеинового остатка в активном центре находится остаток цистеина, найдены у растений, дрожжей, простейших и бактерий. Благодаря высокому сродству к пероксиду водорода они могут удалять его даже в низких концентрациях. Некоторые глутатионпероксидазы, например глутатион-S-трансфераза, взаимодействуют с LOOH – гидроперекисями мембранных фосфолипидов (рис.5).

Второй важнейший антиоксидантный цикл, где участвует глутатионпероксидаза, – аскорбат-глутатионовый цикл, основной способ удаления H_2O_2 в клетках растений [9] (рис.6). В процессе этого цикла происходит восстановление дегидроаскорбиновой кислоты с помощью дегидроаскорбатредуктазы. Этот фермент есть у всех организмов, зависимых от аскорбиновой кислоты, в том числе у человека. Таким образом, важной функцией глутатиона является восстановление не только пероксида водорода, но и аскорбатпероксидаза в окисленной форме.

ФЕНОЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Рассмотренные выше ферментативные антиоксиданты – внутриклеточное средство защиты организма от окислительного стресса, в сыворотке, лимфе и других средах их содержание невелико. Однако радикальные окислительные процессы протекают и во вне-

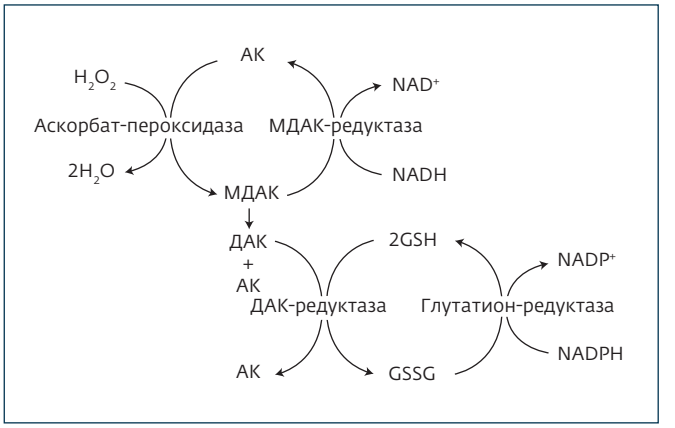


Рис.6. *Аскорбат-глутатионовый цикл*

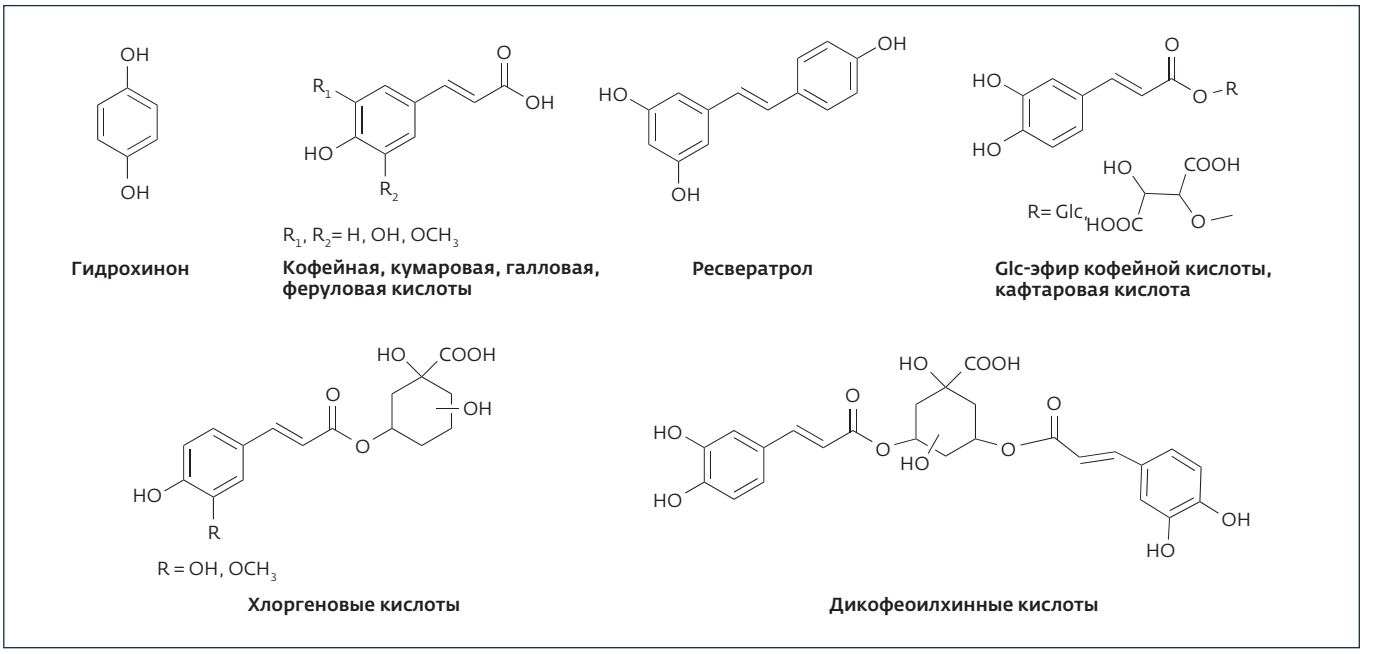


Рис.7. *Фенольные антиоксиданты групп С6, С6–С1, С6–С3, С6–С2–С6, С6–С3–С6*

клеточных средах человеческого организма. В защите от них главную роль играют антиоксиданты фенольного типа. Фенольными антиоксидантами принято называть любые соединения типа $Ar(OH)_n$, где одна или несколько ОН-групп могут быть соединены с ароматическим кольцом (Ar), причем колец может быть несколько [9, 23, 29]. Из-за огромного количества подобных соединений нет единой классификации фенольных антиоксидантов. Их делят по относительной растворимости в воде и липидах, природе ароматического фрагмента, числу присоединенных к ароматическому фрагменту ОН-групп и другим признакам. Однако наиболее распространенной является классификация на 5 групп по строению фенольного фрагмента [30] (рис.7).

Антиоксидантные свойства фенольных соединений в основном определяются строением ароматического кольца. В процессе их действия не наблюдается исчезновение свободной валентности, имеет место замена гидропе-

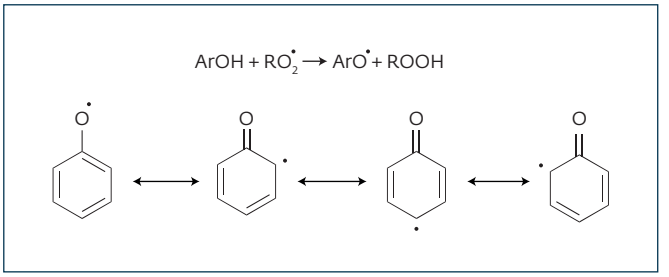


Рис.8. *Механизм действия и строение феноксильного радикала*

рекисного радикала на феноксильный, который благодаря высокой стабильности не участвует в реакциях продолжения цепей окисления. Стабильность феноксильного радикала объясняется его строением – наличием четырех резонансных структур (рис.8) [31].

Выполняя антиоксидантные функции в организме человека, фенольные вещества окисляются не только до феноксильных радикалов, но и далее до хинонов. Среди хинонов есть токсичные производные, поэтому у животных и человека имеются активные хинонредуктазы. Эти ферменты осуществляют двухэлектронное восстановление хинонов, минуя состояние семихинонового радикала и используя в качестве восстановителей NADH и NADPH. Кроме того, есть хинонредуктазы, осуществляющие одноэлектронное восстановление хинонов, используя NAD(P)H, например цинкзависимая хинонредуктаза у человека [32].

Антиоксидантное действие хорошо изучено у относительно небольшого ряда фенольных веществ, в основном относящихся к С6–С3 (фенилпропаноиды) и С6–С3–С6 (флавоноиды) группам. Подтверждено антиоксидантное действие галловой кислоты, относящейся к группе С6–С1 (см.рис.7). Относительно слабо изученной группой антиоксидантов являются стильбены (С6–С2–С6), например ресвератрол.

ФЛАВОНОИДЫ

Молекулы флавоноидов состоят из двух бензольных колец (А- и В-кольца) с фенольными гидроксильными группами, связанными тремя центральными атомами углерода

NC TECHNOLOGIES
Innovative Elemental μ-Analysis

ЭЛЕМЕНТНЫЕ АНАЛИЗАТОРЫ

Итальянская компания NC Technologies предлагает недорогие и экономичные элементные анализаторы серий ECS 40 и ECS 80 с превосходными аналитическими характеристиками. Анализаторы ECS отличают низкие эксплуатационные расходы, гибкость конфигураций под любые аналитические задачи и удобство в работе.

ОСНОВНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

органическая химия и фармацевтика
почвоведение, геология и океанография
охрана окружающей среды
нефтехимия и энергетика
материаловедение
пищевая индустрия

ЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗАТОР ECS 8020

Превосходный двухреакторный универсальный элементный анализатор. Доступен анализ твердых и жидких проб в широком диапазоне навесок. Конфигурации CHNS/CN/CNS/N/S/O в одном анализаторе. Программно и аппаратно совместим с изотопным масс-спектрометром. Экономичен в эксплуатации.

ЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗАТОР АЗОТА И УГЛЕРОДА ECS 8024

Специальная версия ECS 8020 с реакторами диаметром 26 мм (вместо 18 мм) — это позволяет проводить точный элементный анализ образцов, в которых содержится очень мало азота и углерода. Масса навески — до 1 г. Может быть легко модифицирован для проведения CHNS-O-анализа.

ЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗАТОР ECS 4024 CLASSIC

ECS 4024 — высокоэффективная бюджетная система для CHNS-O-анализа с одним реактором. Три типа автосэмплеров и различные конфигурации (CHNS, CHN, CNS, S, O) позволяют решать широкий спектр задач — от нефтехимии до пищевой промышленности. Сверхмалый расход гелия и недорогие реагенты обуславливают максимально низкую стоимость владения и эксплуатации.

мс·аналитика
ХРОМАТОГРАФИЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ
+7 495 995 8890
moscow@analytica.ms
www.analytica.ms

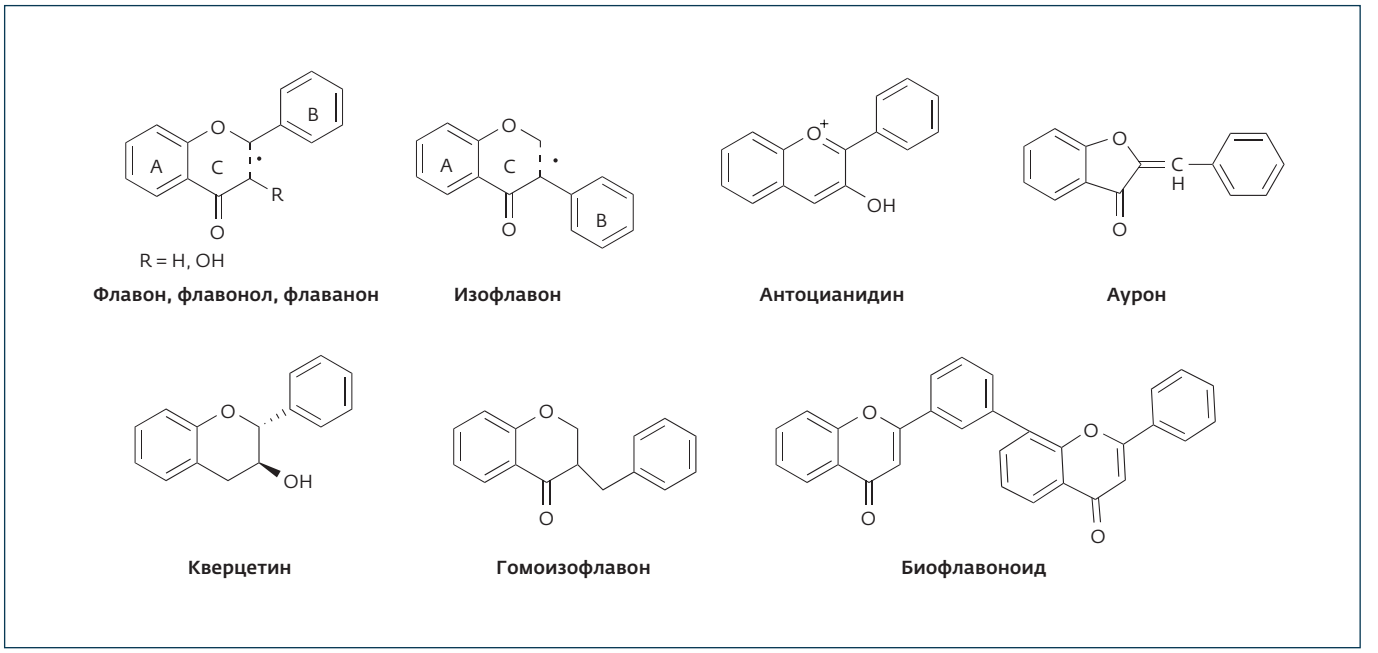


Рис.9. *Структурная классификация флавоноидов*

(C6-C3-C6) [33]. Основным родительским ядром является 2-фенилхромон (рис.9). По структурным особенностям, центральной трехуглеродной цепи, положению соединения B-кольца (2- или 3-положение) и по тому, образует ли трехуглеродная цепь кольцо, основные природные флавоноиды делятся на большое число подклассов, таких как флавоны, флавонолы, флаваноны, флаванонолы, антоцианидины, флаван-3, флаван-3,4-диолы, ксантоны, халконы, бензохромоны и т.д. [34]. Основные классы флаваноидов приведены на рис.9.

Многочисленные исследования структуры и биологической активности флаваноидов показали, что антиоксидантная активность флавоноидов в основном определяется количеством OH-групп в молекуле [35, 36]. Флавоноиды, не содержащие в молекуле OH-групп либо имеющие одну OH-группу в положении C-5, практически не проявляют антиоксидантных свойств в отношении перекисного окисления радикалов. Флавонолы и флавоны, такие как кемпферол, лютеолин, кверцетин, содержащие в составе от 2 до 6 гидроксильных групп, по антиоксидантной активности в 2–4 раза превосходили препарат сравнения тролокс. Считается, что за величину антиоксидантного действия флавоноидов отвечают три структурных фрагмента (рис.10): две OH-группы в положениях C3, C4, наличие двойной связи между атомами углерода C2 и C3 и OH-группы в положениях C3 и C5, сопряженные с карбонильной группой [37–40].

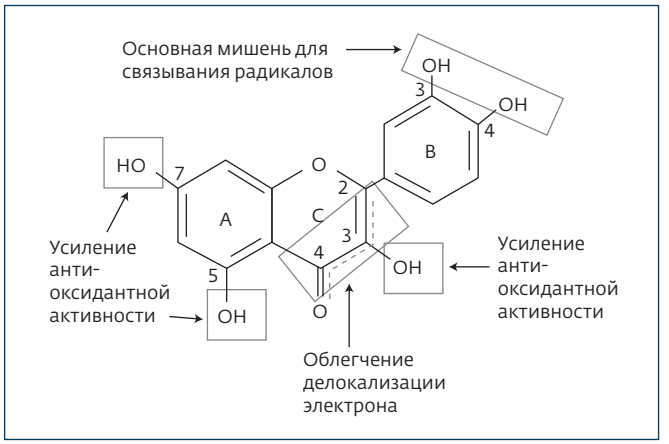
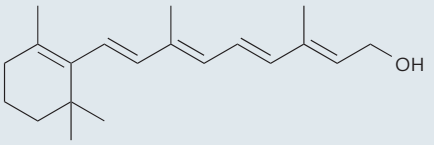
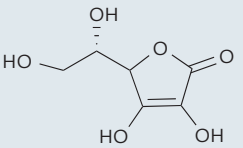
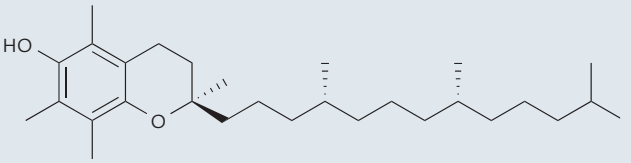


Рис.10. *Структурные фрагменты флаваноидов, определяющие антиоксидантную активность*

Фенольный гидроксил в структуре флавоноидов может нейтрализовать свободные радикалы путем декарбоксилирования, а также уменьшать повреждение митохондрий посредством редокс-зависимого механизма, который играет ключевую роль в процессе защиты митохондрий от окислительного стресса [41]. Кроме того, антиоксидантный эффект флавоноидов связан со снижением образования АФК за счет ингибирования ферментов, включая глутатион, S-трансферазу, NADH-оксидазу, митохондриальную сукциноксидазу, циклооксигеназу и др. [42]. Недавно было установлено, что антиоксидантная активность флавоноидов [35, 43] проявляется также в их способности связывать ионы тяжелых металлов, стабилизируя за счет этого мембраны. Проникая

Табл.1. *Антиоксидантные свойства витаминов*

Название и структурная формула антиоксиданта	Антиоксидантное действие
 Витамин А (бета-каротин), жирорастворимый	Связывает синглетный кислород. Индуцирует продукцию глутатиона в клетке
 Витамин С (аскорбиновая кислота), водорастворимый	Участвует в регенерации других антиоксидантов (глутатиона и витамина Е). Субстрат для антиоксидантного фермента (аскорбатпероксидазы) в растениях
 Витамин Е (токоферол и токотриенол), жирорастворимый	Ингибирует перекисное окисление липидов

в гидрофобную область мембран, флавоноиды значительно снижают подвижность липидов, замедляя скорость взаимодействия пероксидных радикалов с новыми липидными молекулами ($RO_2^{\cdot}$ + RH → ROOH + $R^{\cdot}$), эта стадия является лимитирующей для перекисного окисления липидов в большом числе биологических мембран. Замедление этой стадии позволяет снизить процесс окисления в целом.

Стоит отметить, что помимо антиоксидантного эффекта многие флавоноиды обладают и прооксидантными свойствами, а именно сами способны вызывать окислительный стресс. Этот негативный эффект хорошо исследован на примере кверцетина, который оказывает наибольшее прооксидантное действие в системах перекисного окисления липидов, индуцированных ионами Fe^{2+}. Это связано с его структурными особенностями – присутствием в структуре катехольного кольца, способного к аутоокислению в присутствии переходных металлов, генерируя тем самым активные формы кислорода, которые могут быть причиной окисления липопротеинов низкой плотности или однонитевых разрывов в ДНК [44]. Однако пока нет однозначной оценки прооксидантных свойств флавоноидов.

ВИТАМИНЫ

Витамины – жизненно важные органические соединения, регулирующие биохимические и физиологические процессы в организме за счет участия в биохимических реакциях. Без них организм человека не может существовать и функционировать полноценно. Витамины А, С и Е – сильные антиоксиданты, считаются неферментативной защитой от окислительного стресса [45]. В табл.1 приведено описание антиоксидантного действия этих витаминов.

Витамин А (ретинол) является регулятором важных функций, таких как эмбриогенез, дифференцировка роста клеток, иммунная и репродуктивная функции и зрение (см.табл.1). Антиоксидантное действие витамина А и каротиноидов было описано в 1930-х годах. Затем в 1968 году было сообщено о том, что каротиноиды поглощают синглетный кислород. А механизм, с помощью которого каротиноиды нейтрализуют липидные радикалы в биологических мембранах, был предложен в 1984 году. На сегодняшний день выделено в индивидуальном виде и идентифицировано более 600 соединений каротиноидного типа, проявляющих антиоксидантные свойства [46].

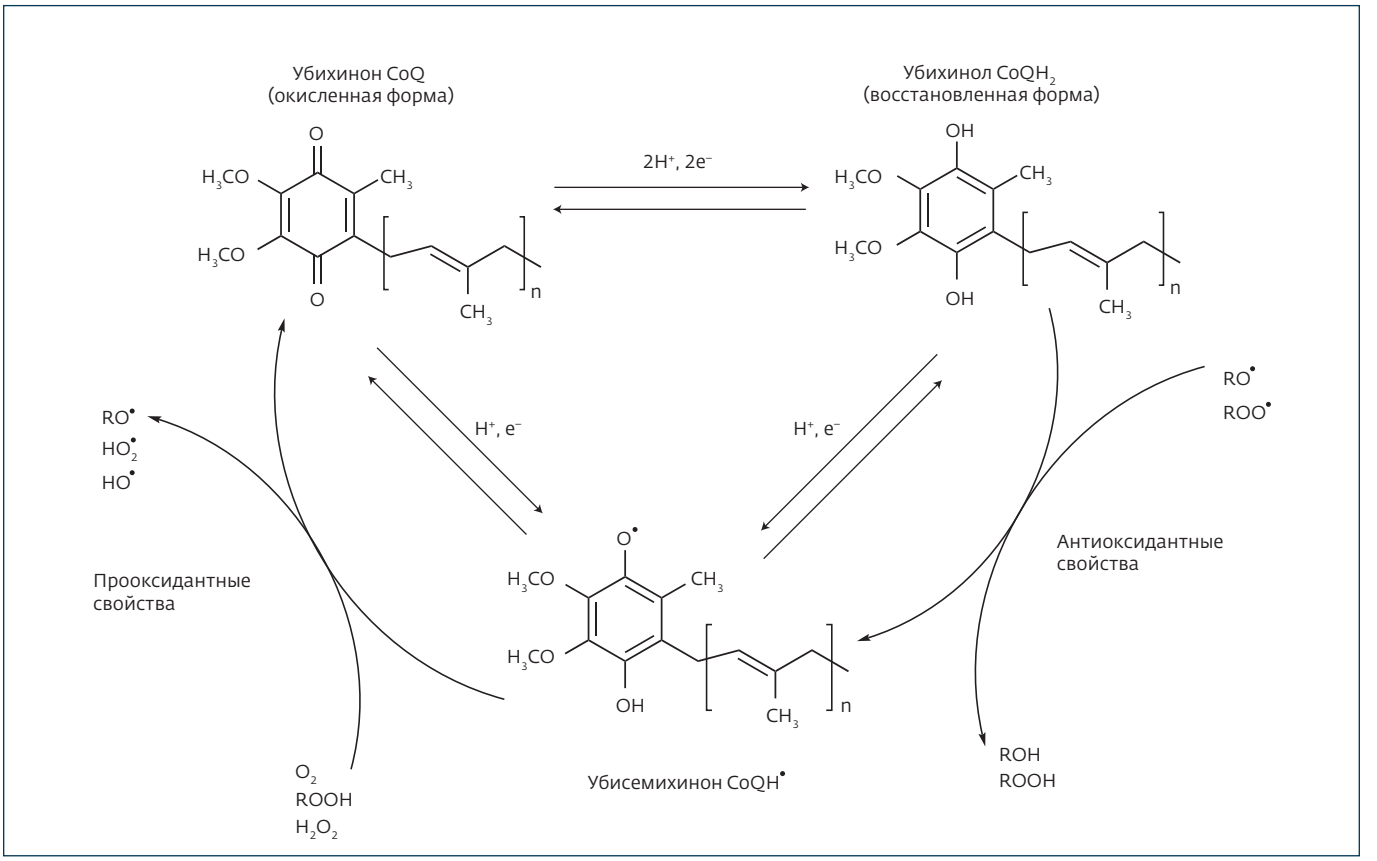


Рис.11. *Структура и превращения CoQ в организме*

Витамин С (аскорбиновая кислота) – наиболее важный антиоксидант плазмы человека, в норме ее содержание составляет от 20 до 60 μМ. Благодаря наличию в своей структуре двух фенольных групп она выступает как в качестве донора, так и в качестве акцептора электронов (см.табл.1). Такие донорно-акцепторные свойства позволяют ей быть кофактором многих ферментов, например гидроксилаз и монооксигеназ, участвующих в синтезе коллагена, карнитина и нейротрансмиттеров. Антиоксидантный потенциал аскорбиновой кислоты довольно широк [47], она разрушает HClO (что особенно важно для поддержки нормального состояние синовидальной жидкости), радикалы $HO_2^{\cdot}$, $RO_2^{\cdot}$, синглетный кислород, восстанавливает тиильный и тиопериксильный радикалы и др. Помимо прямого антиоксидантного действия, витамин С инициирует включение железа плазмы в состав тканевого ферритина [48, 49]. Это снижает количество свободных ионов железа, которые облегчают окислительные реакции. Еще одно полезное свойство аскорбиновой кислоты – способность восстанавливать другие важные антиоксиданты – фенольные вещества и витамин Е, возвращая ему антиоксидантные свойства. В защите липидов от перекисного окисления аскорбиновая кислота превосходит все остальные антиоксиданты.

Токоферолы обладают наиболее высокой антиоксидантной активностью среди терпеноидных хинонов [48, 50, 51]. В организме животных и человека они входят в состав всех клеточных мембран. Витамин Е (α-токоферол) – наиболее активная форма из всех четырех форм токоферола. Одна молекула α-токоферола приходится на 100–1000 молекул фосфолипида, в зависимости от типа мембраны. Наибольшее количество α-токоферола содержится в жировой ткани и в надпочечниках, меньше – в почках, сердце, печени, менее всего – в эритроцитах. В коже накапливается относительно много γ-токоферола Антиоксидантные свойства α-токоферола проявляются на всех уровнях организации – от субклеточного до организма в целом. Основной механизм его антиокислительного действия – реакция с пероксил-радикалами липидов, которые восстанавливаются до гидроперекисей: (LOO· + α-токоферол-OH → LOOH + α-токоферол-O). Они также нейтрализуют синглетный кислород и защищают от окисления сульфгидрильные группы белков, восстанавливая соответствующий радикал (–S) [52].

Группа компаний «Люмэкс»

Российский производитель аналитических приборов для лабораторий

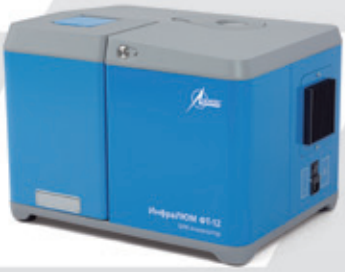
- Люминесцентный и фотометрический анализ
- Атомно-абсорбционная спектрометрия
- ИК- и БИК-фурье-спектрометрия
- Жидкостная хроматография
- Капиллярный электрофорез
- Клиническая диагностика
- ПЦР-анализ

«ФЛЮОРАТ-02»

«РА-915Лаб»

«ИнфраЛЮМ ФТ-08»

«КАПЕЛЬ-205»



«ИнфраЛЮМ ФТ-12»

«АриаДНА»

«МГА»

lumex.ru

Главный офис «ЛЮМЭКС»
195220, Санкт-Петербург,
ул. Обручевых, д. 1, лит. Б
Тел./факс: +7 (812) 335-03-36
Эл. почта: lumex@lumex.ru

117105, Москва,
Варшавское шоссе, д. 28А,
Технопарк «НАГАТИНО», 5 этаж
Тел.: +7 (495) 981-54-49
Эл. почта: centrum@lumex.ru

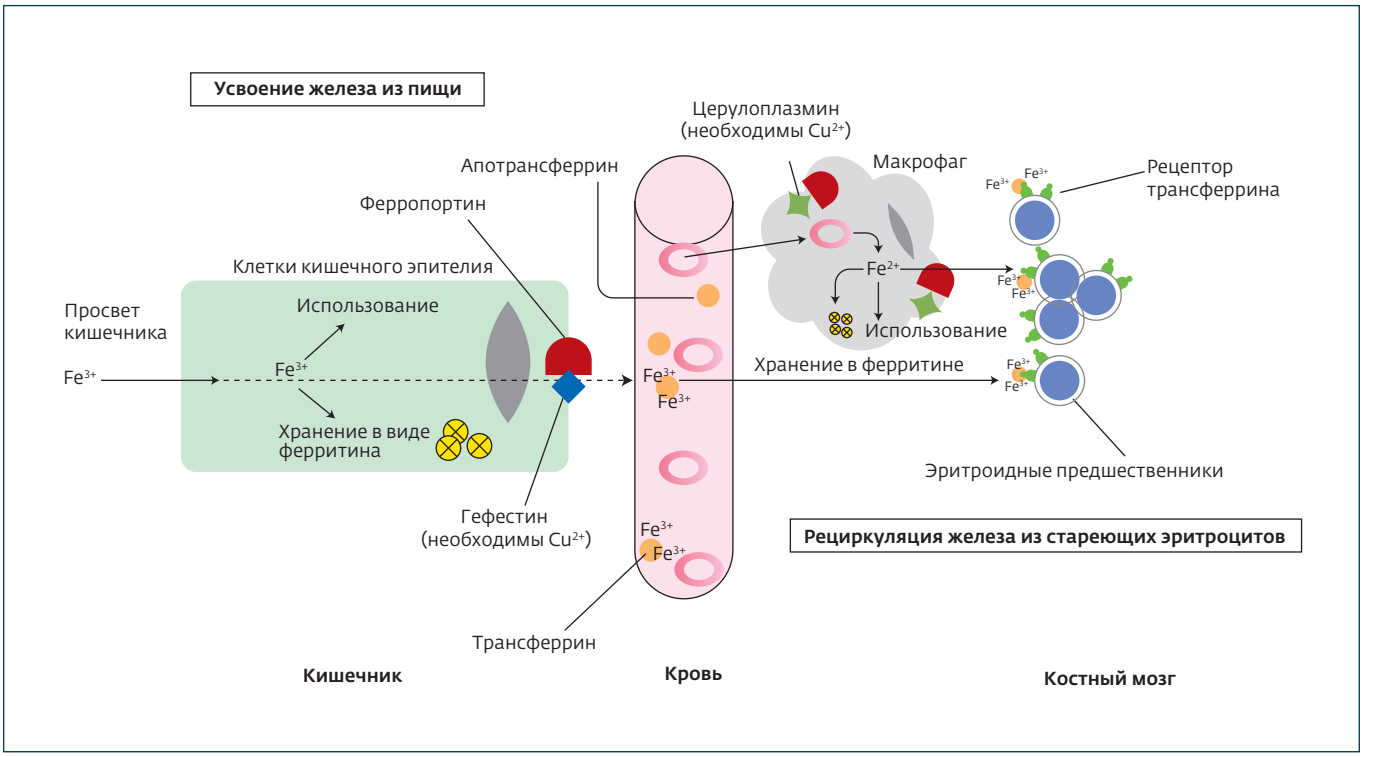


Рис.12. *Транспорт железа в организме*

КОЭНЗИМ

Коэнзим Q10 (CoQ10, убихинон) – небелковый жирорастворимый антиоксидант, синтезируемый внутри организма [53]. Коэнзим Q представляет собой производное бензохинона [54]. В 1940 году этот кофермент Q впервые был открыт Муром и его коллегами, а в 1957 году Ф. Крейн выделил его из митохондрий говяжьего сердца. Для обозначения количества изопреновых звеньев к сокращению CoQ добавляют соответствующий числовой индекс. Например, CoQ10, полученный из животных источников, содержит 10 изопреновых звеньев (по пять атомов углерода в каждом). Окисленная форма коэнзима обозначается CoQ, восстановленная – CoQ_2. На рис.11 представлена химическая структура, окислительно-восстановительные превращения убихинона в организме [55].

Коэнзим Q10 эффективно препятствует окислению липидов, взаимодействуя с различными кислородными радикалами, способен восстанавливать окисленный витамин Е и препятствует окислению белков в присутствии ионов железа. Однако, как и для кверцетина, для него найдены прооксидантные свойства, характерные для семиубихинон-радикала (см.рис.11).

ХЕЛАТИРУЩИЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Ионы переходных металлов играют в организме двойственную роль: с одной стороны, они являются необходимыми кофакторами многих ферментов, а с другой стороны, в их присутствии усиливается образование высокоактивных гидроксильных и алкоксильных радикалов ($H_2O_2 + Me^{n+} \rightarrow OH^{\cdot} + OH^{-} + Me^{(n+1)+}$, $ROOH + Me^{n+} \rightarrow RO^{\cdot} + OH^{-} + Me^{(n+1)+}$). Поэтому хелатирующие соединения, деактивирующие такие ионы, являются важной частью антиоксидантной системы организма. К ним относят ферритин, трансферрины, мочевую кислоту, некоторые пептиды. Считается, что именно эти соединения являются главными в защите от окисления сывороточных белков и клеточных рецепторов. Ферритин и трансферрин также отвечают за транспорт ионов железа в организме (рис.12).

Белок ферритин состоит из 24 субъединиц – это изоформы ферритина H и L, выделенные соответственно из сердца и печени человека [56]. Установлено, что H-ферритин действует как быстрый детоксикант ионов железа, а L-ферритин участвует в его внутриклеточном хранении. Трансферрин – еще один белок, который прочно, но обратимо связывает ионы железа со специфическими рецепторами на клеточной поверхности [57]. После этого железо либо транспортируется им в митохондрии для синтеза гема, либо остается для хранения и детоксикации в цитозольном ферритине [58]. Хранение железа таким способом в окисленной форме препятствует его вовлечению в окислительные реакции, предохраняя клетки от поражения.

Мочевая кислота – азотсодержащее гетероциклическое соединение, существующее в трех таутомерных формах, способное ионизироваться и образовывать соли – уреаты [59]. По своим антиокислительным свойствам она близка к фенольным антиоксидантам, но также способна хелатировать ионы меди и железа. В физиологических условиях (pH=7,4) она существует в виде аниона, находящегося в равновесии двух форм (рис.13).

Мочевая кислота способна ингибировать периксинитрит и главный продукт его распада – NO_2, периксильные и гидроксильные радикалы, а также выступать синергистом с α-токоферолом и аскорбиновой кислотой, усиливая их антиоксидантное действие [60].

В норме организм человека способен избегать окислительного стресса, препятствуя негативному воздействию свободных радикалов своими силами. Но при увеличении концентрации АФК, агрессивно воздействующих на сосуды и почки, активируется симпатическая нервная система, что вызывает сужение сосудов, повышает давление и в итоге приводит к атеросклерозу сосудов, воспалительным процессам и нарушениям сердечной деятельности [61]. Именно сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смерти, в последнее время их стали диагностировать даже в сравнительно молодом возрасте [62]. Многие фармацевтические компании предлагают различные антиоксидантные препараты, активно борющиеся с негативным воздействием АФК на организм. Однако правильный подбор продуктов питания, богатых природными антиоксидантами, способен защитить организм от окислительного стресса. Исследования показали, что наиболее активно этому препятствуют глутатион, фенольные соединения, флавоноиды и витамины [63–66].

ГЛУТАТИОН

Глутатион – линейный трипептид с сульфгидрильной группой, в состав которого входят L-глутамин, L-цистеин и глицин [67]. Глутатион стимулирует работу других антиоксидантов – витаминов С, Е, β-каротина. Антиоксидант влияет на все системы организма: иммунную, нервную, желудочно-кишечную системы и легкие. Человеческий организм способен синтезировать необходимый ему глутатион в достаточном количестве, тем не менее недостаток в пище аминокислоты метионина может привести к нарушению антиоксидантной защиты, потому что метионин – метаболический предшественник глутатиона. Антиоксидантные функции глутатиона нарушаются также при недостатке в пище селена, так как он входит в состав глутатионпероксидаз [9].

С тех пор как зерновые стали главным продуктом в рационе людей, дефицит селена, метионина и глутатиона в нашей диете наблюдается редко. В пшеничной муке содержание метионина составляет около 250 мг/100 г. Примерно столько же в ячневой, гречневой и рисовой крупах. Кроме того, в крупах содержится и глутатион (0,01 мг/100 г). Метионином богаты семена подсолнечника, миндаля, кешью – 200–500 мг/100 г. Овощи и фрукты обычно содержат мало метионина, за исключением спаржи, арбуза, авокадо, грейпфрута, капусты, земляники. Его много в яйцах, сыре, рыбе, мясе, морской капусте (до 1000 мг/100 г). Поэтому при обычном питании вполне удовлетворяется суточная потребность человека в метионине – 200–600 мг [66].

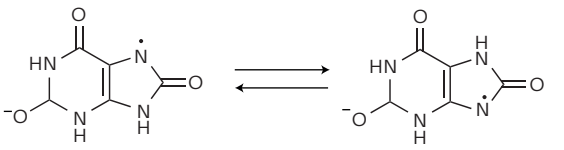


Рис.13. *Мочевая кислота и ее анион*

Для поддержания нормального количества глутатионпероксидаз человеку необходимо потреблять 20–100 мкг селена в день. Самые богатые его источники – бразильский орех (2000 мкг/100 г) и почки животных (200 мкг/100 г). В мясе его обычно 10, в пшеничной муке – 30, в рисовой крупе – 40, в ячменной – 60, в чесноке – 25, в грибах – 10–15, в редисе – 4 мкг/100 г. Очень мало селена (меньше 2 мкг/100 г) в овощах и фруктах [67].

ФЕНОЛЬНЫЕ И ПОЛИФЕНОЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Среди фенольных антиоксидантов в продуктах питания наиболее распространены оксикоричные кислоты: паракумаровая, кофейная, феруловая, синаповая [9, 66]. Реже встречаются их альдегиды и спирты. Оксикоричных кислот много в винограде, спарже, капусте, томатах. Злаковые – источник феруловой кислоты. Антиоксидантные свойства эхинацеи, широко применяемой в медицине как общеукрепляющее средство, также связаны с ее химическим составом, куда входит кофейная кислота и ее производные. Одним из известнейших источников фенольных антиоксидантов, а именно хлорогеновых кислот, является кофе. В кофейных зернах обнаружено 30 хлорогеновых кислот, среди которых преобладает сама хлорогеновая кислота: на ее долю приходится более 50% суммы хлороге-

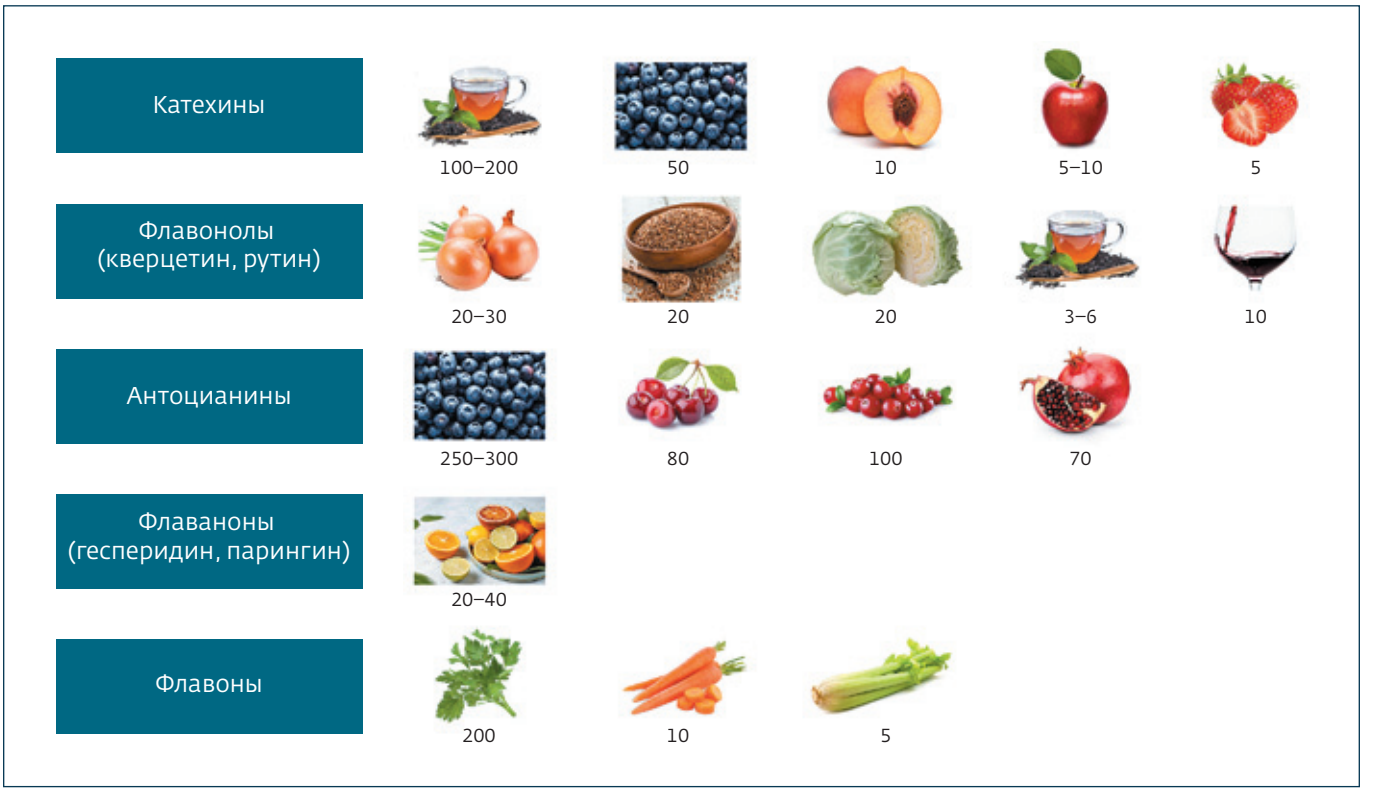


Рис.14. *Содержание флаваноидов в некоторых продуктах питания (г/100мг)*

новых кислот. Кроме того, кофе содержит нео- и криптохлорогеновую кислоты, дикофеоилхинные и ферулоилхинные кислоты. Их суммарное содержание существенно выше в зеленых зернах Coffea canephora (7–10% сухой массы), чем в Coffea arabica (6–7%) [68–70].

Интерес к пищевым источникам флавоноидов – полифенольных антиоксидантов – возник примерно в 1990-х годах и был связан с пищевым феноменом, называемым "французским парадоксом", который позднее был распространен на ряд других средиземноморских стран. Целый ряд эпидемиологических исследований показал, что у жителей этих стран, несмотря на потребление жирной пищи, зачастую невысокую физическую активность и распространенность курения, особенности питания прямо коррелируют с относительно невысоким процентом сердечно-сосудистых заболеваний и высокой продолжительностью жизни. Изучение диеты людей, населяющих эти страны, показало наличие в их рационе значительного количества разнообразных флавоноидных соединений, главным образом в овощах, фруктах, красном вине и красном винограде [71, 72] (рис.14). Флаваноны и флавоны составляют меньше 5% флавоноидов нашего рациона. Среди флавонов выраженными антиоксидантными свойствами обладают лютеолин, апигенин, хризин и др. (см. рис.14). Лютеолин содержится в лимоне (придает ему желтый цвет), оливках, перце. Апигенина много в петрушке и сельдерее. Хризин накапливается в кожуре многих фруктов. Небольшую антиоксидантную активность проявляют флаваноны, например гесперетин и нарингенин, содержащиеся в плодах цитрусовых в форме своих гликозидов – гесперидина и нарингина [9].

Флавоноиды составляют до 30% сухой массы чайных листьев [73]. Катехины и эпикатехины присутствуют в двух оптических изомерах. То же касается и галлокатехинов. Катехины и галлокатехины образуют конъюгаты с галловой кислотой. В зеленых листьях преобладают (+)-изомеры. Образование (–)-изомеров происходит при тепловой обработке и высушивании листьев. В готовом продукте – чае – в наибольших количествах содержатся (–)-эпикатехин-галлат и (–)-эпигаллокатехин-галлат. Последний имеет наибольшую антиоксидантную активность среди катехинов. Кроме того, в зеленом чае есть проантоцианидины (димеры и олигомеры катехинов), составляющие подгруппу конденсированных таннинов, флавонолы (4% сухой массы), флавоны. Среди флавонолов более всего гликозидов кверцетина и кемпферола.

Еще одним источником большого количества флавоноидов, фенольных кислот и их производных является мед [74]. Исследования in vivo показали, что мед способен подавлять окислительный стресс в различных

VIII Международная конференция
«Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии»

Санкт-Петербург, Россия

24 - 27 апреля 2023 года

Организационный комитет регулярной междисциплинарной конференции

МОБИ-ХимФарма2023

приглашает вас принять участие в VIII конференции
«Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии».
Также приглашаем компании химической и фармацевтической отрасли
к участию в ярмарке вакансий.

МОБИ-ХимФарма традиционно рассмотрит междисциплинарные аспекты при создании инновационных лекарственных средств и медицинских изделий, новейшие достижения химических, биологических и медицинских наук, которые находят применение в том числе в фармацевтических и фармакологических исследованиях и разработках. С докладами на МОБИ-ХимФарма выступят известные учёные и исследователи академического и промышленного секторов, а также молодые химики, биологи и медики. История и новости МОБИ-ХимФарма представлены на нашем сайте **www.mobi-chem.org**

Программа конференции включает в себя пленарные лекции, устные доклады, постерные сессии, а также дискуссии, мастер-классы и ярмарку вакансий.

Научная программа будет включать следующие темы и секции:

- **Биологическая химия**
- **Медицинская химия**
- **Молекулярная биология**
- **Организация и проведение доклинических и клинических исследований кандидатов в лекарственные препараты**
- **Органическая химия**
- **Таргетная терапия**
- **Трансляционные исследования в медицине**
- **Фармакология**
- **Фармацевтика**

Адрес проведения конференции: **РГПУ им.А.И.Герцена, наб.р. Мойки, 48**

По вопросам участия обращайтесь: **mobi-chem@mobi-chem.org**

системах органов [75]. Он содержит целый ряд антиоксидантов – флавоноиды, глюкозооксидазу, каталазу, фенольные кислоты, аскорбиновую кислоту и каротиноиды. Многие из этих соединений проявляют комбинированный синергетический эффект, в связи с чем мед считается природным антиоксидантом [76]. Хотя обработка и способ сбора влияют на его антиоксидантную активность, наиболее важным фактором, влияющим на состав и свойства, является географическое происхождение. Состав фенольной фракции сильно отличается от одного сорта меда к другому, и поэтому анализ ее состава с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии часто используют для определения места сбора [77]. Антиоксидантные свойства меда широко используются для составления диет при профилактике сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний.

ВИТАМИНЫ

Самым важным из витаминов-кардиопротекторов является витамин Е, а именно его изоформа α-токоферол, которая защищает липиды от окислительного повреждения. Несколько исследований показали, что его дефицит – довольно частое явление у различных групп населения, наиболее всего он выражен у женщин, страдающих ожирением [2, 78–80]. Для этой группы исследование показало, что при получении необходимого количества витамина Е с пищей (от 5,6 до 36 МЕ в сутки) [81] наблюдалось значительное улучшение сердечно-сосудистых показателей. Когда витамин Е получали в виде капсул (дозы МЕ в день варьировались от 100 до 250), положительные изменения состояния пациентов были весьма незначительными. Диетическими источниками витамина Е являются в основном растительные масла и орехи, которые чаще всего присутствуют в рекомендациях по питанию для сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при ишемической болезни сердца и атеросклерозе. Наиболее высокое содержание токохроманолов (общее название разных изоформ витамина Е в масле зародышей пшеницы) – до 300 мг/100 г масла, причем преобладает α-токоферол. В кукурузном, соевом и рапсовом масле преобладает γ-токоферол. Зеленые ткани, например листья шпината, содержат 1–5 мг α-токоферола в 100 г сырой массы. Другими источниками токоферола в нашей диете могут быть плоды авокадо, капуста брокколи, сливочное масло, морепродукты: форель, креветки, рыбная икра, в которых содержание витамина Е составляет 2–3 мг/100 г продукта [82].

Человеку в день необходимо получать с пищей около 0,5 мг витамина А. Так называемый превитамин А, то есть ретиноиды в той или иной форме, мы можем получить только с животной пищей, так как растения их не синтезируют. Как и человек, животные в наибольших количествах накапливают эфиры ретинола с жирными кислотами: пальмитиновой, миристиновой, стеариновой, олеиновой [2, 83]. Кроме того, в животной пище присутствует и некоторое количество свободного ретинола. Более всего превитамина А содержится в печени рыб, птиц, млекопитающих. Так, в печени трески, свиньи, индейки суммарное содержание ретиноидов (в эквивалентах ретинола) составляет 10–15 мг/100 г сырой массы. В яйцах, сливочном масле, сыре и молоке его не меньше 0,1 мг/100 г.

Растительная пища – морковь, шпинат, зеленый лук, дыня, сладкий красный перец и тыква – самые богатые источники провитамина А [84]. Витамин А также необходим для защиты организма от инфекционных и воспалительных заболеваний, однако гипервитаминоз по ретиноидам представляет угрозу здоровью. Безопасно дневное потребление, не превышающее 1,5 мг. В этом случае избыток витамина А аккумулируется в печени в виде эфиров с жирными кислотами и по мере надобности поступает в кровь.

Основными источниками аскорбиновой кислоты – водорастворимого витамина и антиоксиданта, способного не только улавливать различные виды свободных радикалов, но и восстанавливать окисленные формы витаминов А и Е, являются свежие фрукты и овощи. В мясе, яйцах и рыбе он содержится в очень небольших количествах [2, 9, 85]. Недостаток витамина С также связывают с риском возникновения сердечно-сосудистых и дерматологических заболеваний, потому что коллаген, в синтезе которого участвует витамин С, является важной составляющей сосудистой стенки. Однако основным последствием недостатка витамина С является ослабевание прикрепления надкостницы к костям и фиксации зубов в лунках – известная с древности болезнь цинга.

* * * *

На протяжении всей жизни человеческий организм динамически приспосабливается к постоянно меняющимся обстоятельствам – и внутренним, и внешним: борется с инфекциями, компенсирует погрешности режима сна и питания, часто находится в неблагоприятных экологических условиях. Все это факторы развития окислительного стресса. В острых и тяжелых случаях необходимо тщательное лечение и контроль – здесь не обойтись без специальных медицинских средств и препаратов. Однако правильный подбор питания способствует естественному восстановлению баланса радикалов и тем самым является профилактикой окислительного стресса или снижения тяжести его последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Костюк В.А.** Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ, 2004. 179 с.
2. **Nabavi S.M.**, **Silva A.S.** Antioxidants Effects in Health. Elsevier, US, 2022. 296 с.
3. **Cervantes G.K.**, **Llanas-Cornejo D.**, **Husi H.** CVD and oxidative stress // J. Clin. Med. 2017. P. 22–26.
4. **Dhalla N.S.**, **Temsah R.M.**, **Netticadem T.** Role of oxidative stress in cardiovascular disease // J. Hypertens. 2000. Vol. 18. P. 655–673.
5. **Dubois-Deruy E.**, **Peugnet V.**, **Tarkieh A.**, **Pinet F.** Oxidative stress in cardiovascular disease // Antioxidants. 2020. P. 864–876.
6. **Holvoet P.**, **Collen D.** Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis // Atherosclerosis. 1998. P. 33–38.
7. **Wendel A.** Enzymes bering against reactive oxygen // Enzymes – Tools and targets. 1988. P. 161–167.
8. **Васильева С.В.**, **Махова Е.В.**, **Мошковская Е.Ю.** Взаимосвязь экспрессии гена xSox с развитием адаптивной резистентности к индукторам SoxRX-регулона в клетках E.coli // Радиационная биология и экология. 2004. № 1. С. 18–22.
9. **Шарова Е.И.** Антиоксиданты растений: учеб. пособие. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та. 2016. 140 с.
10. **McElroy M.C.**, **Postle A.D.**, **Kelly F.J.** Catalase, SOD and GPX activities of lung and liver during human development // Biochim. Biophys. Acta. 1992. P. 153–158.
11. **Martins M.C.**, **Romão C.V.**, **Folgosa F.**, et.al. How superoxide reductases and flavodiiron proteins combat oxidative stress in anaerobes // Free Radical Biology and Medicine. 2019. P. 36–60.
12. **Lucchetti-Miganeh C.**, **Goudenege D.**, **Thybert D.**, **Salbert G.** SORGOdb: superoxide reductase gene ontology curated // DataBase, BMC Microbiol. 2011. https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-105/
13. **Pereira A.S.**, **Tavares P.**, **Folgosa F.**, **Almeida R.M.** Superoxide reductases // Eur. J. Inorg. Chem. 2007. P. 2569–2581.
14. **Pinto A.F.**, **Rodrigues J.V.**, **Teixeira M.** Reductive elimination of superoxide: structure and mechanism of superoxide reductases // Biochim. Biophys. Acta. 2010. P. 285–297.
15. **Adam V.**, **Royant A.**, **Niviere V.**, **Molina-Heredia F.P.**, **Bourgeois D.** Structure of superoxide reductase bound to ferrocyanide and active site expansion upon X-rayinduced photo-reduction // Structure. 2004. P. 1729–1740.
16. **Emerson J.P.**, **Coulter E.D.**, **Phillips R.S.**, **Kurtz D.M.** Jr. Kinetics of the superoxide reductase catalytic cycle // J. Biol. Chem. 2003. P. 39662–39668.
17. **Ighodaro O.M.**, **Akinloye O.A.** First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid, Nigeria // AlexandriaJ. Med. 2018. P. 287–293.
18. **Glorieux C.**, **Calderon P.B.** Catalase a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach // National University of Singapore Libraries Autenticated. 2017. P. 1437–4315.
19. **Karadag H.**, **Ozhan F.** Effect of Cyprodinil and Fludioxonil pesticides on bovine liver catalase activity // Biotechnol. Biotechnol. Equip. 2015. P. 40–44.
20. **Аладьева Т.Л.**, **Зиматкин С.М.** Каталаза клетки: строение, биогенез, многообразие, функции // Экспериментальная биология и биотехнология. 2022. P. 12–22.
21. **Gebicka L.**, **Krych-Madej J.** The role of catalase in the prevention/promotion of oxidative stress // Poland. J. Inorg. Biochem. 2019. P. 110–699.
22. **Krych J.**, **Gebicki J.L.**, **Gebicka L.** Flavonoid-induced conversion of catalase to its inactive form – compound II // Free Radical Research. 2014. P. 1334–1341.
23. **Меньщикова Е.Б.**, **Ланкин В.З.**, **Зенков Н.К.**, **Бондарь И.А.**, **Круговых Н.Ф.**, **Труфакин В.А.** Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
24. **Prakash K.**, **Prajapati S.**, **Ahmad A.**, **Jain S.K.**, **Bhakuni V.** Unique oligomeric intermediates of bovine liver catalase // Protein Science. 2002. P. 46–57.
25. **Капитонов В.М.**, **Остапченко Д.А.** Окислительный стресс и его коррекция у больных с тяжелой сочетанной травмой // Общая реаниматология. 2010. P. 70–75.
26. **Friel J.K.**, **Martin S.M.**, **Langdon M.**, **Herzberg G.R.**, **Buettner G.R.** Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infant formula // Pediatric Research. 2002. P. 612–618.
27. **Arthur J.R.** The glutathione peroxidases // Cell. Mol. Life Sci. 2000. P. 1825–1835.
28. **Hayes J.D.**, **Mclellan L.I.** Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress // Free Radic. Res. 1999. P. 273–300.
29. **Wang W.**, **Xiong P.**, **Zhang H.** Analysis, occurrence, toxicity and environmental health risks of synthetic phenolic antioxidants: A review // Environmental Research. 2021. P. 111531–11548.
30. **Запрометов М.Н.** Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях. М.: Наука. 1993. 272 с.
31. **Зиятдинова Г.К.**, **Будников Г.К.** Природные фенольные антиоксиданты в биоаналитической химии: состояние, проблемы и перспективы развития // Успехи химии. 2015. С. 194–224.
32. **Зенков Н.К.**, **Кандалинцева Н.В.**, **Ланкин В.З.** Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск, 2003. 328 с.
33. **Wang T.Y.**, **Li Q.**, **Bi K.S.** Bioactive flavonoids in medicinal plants: structure, activity and biological fate // Asian J. Pharm. Sci. 2018. P. 12–23.
34. **Xiao J.B.** Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: which show better biological significance? // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2017. P. 1874–1905.
35. **Tao Y.**, **Zhang H.**, **Wang Y.** Revealing and predicting the relationship between the molecular structure and antioxidant activity of flavonoids // LWT. 2023. P. 114433–114437.
36. **Зверев Л.Ф.**, **Брюханов В.М.** Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты // Бюллетень медицинской науки. 2017. С. 20–27.
37. **Lago J.H.G.**, **Toledo-Arruda A.C.**, **Mernak M.** Structure-activity association of flavonoids in lung diseases // Molecules. 2014. P. 3570–3595.
38. **Burda S.**, **Oleczek W.** Antioxidant and antiradical activities of flavonoids // Agric. Food Chem. 2001. P. 2774–2779.
39. **Croft K.D.** The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids // Ann. NY Acad. Sci. 2006. P. 435–442.
40. **Rice-Evans C.A.**, **Miller N.**J, **Paganga G.** Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids // Free Radic. Biol. Med. 1996. P. 933–956.
41. **Oliveira M.R.D.**, **Nabavi S.F.**, **Habtemariam S.**, et al. The effects of baicalein and baicalin on mitochondrial function and dynamics: a review // Pharmacol. Res. 2015. P. 296–308.
42. **Pietta P.G.** Flavonoids as antioxidants // J. Nat. Prod. 2000. P. 1035–1042.
43. **Agatia G.**, **Azzarellob E.**, **Pollastri S.**, **Tattini M.** Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance // Plant Science. 2012. P. 67–76.
44. **Chan T.**, **Galati G.**, **O'Brien P.J.** Oxygen activation during peroxidase catalyzed metabolism of flavones and flavanones // Chemico-Biological Interactions. 1999. P. 15–25.

45. **Ayeleso A.**, **Brooks N.**, **Oguntibeju O.**, **Mukwevho E.** Natural antioxidant vitamins: a review of their beneficial roles in management of diabetes mellitus and its complications // Trop. J. Pharm. Res. 2016. P. 1341–1348.
46. **Palace V.P.**, **Khaper N.**, **Qin Q.**, **Singal P.K.** Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease // Free Radic. Biol. Med. 1999. P. 746–761.
47. **Njus D.**, **Kelley V.P.**, **Tub Y.-J.**, **Schlegel B.H.** Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties // Free Radical Biology and Medicine. 2020, P. 37–43.
48. **Fu Y.-H.**, **Wang K.**, **Shen G.-B.**, **Zhu X.-Q.** Quantitative comparison of the actual antioxidant activity of Vitamin C, Vitamin E, and NADH // J. Phys. Org. Chem. 2022. https://doi.org/10.1002/poc. 4358/
49. **Колотилова А.И.**, **Глушанков Е.П.** Витамины – химия, биохимия и физиологическая роль. Л.: ЛГУ, 1976. 148 с.
50. **Rigotti A.** Absorption, transport, and tissue delivery of vitamin E // Mol. Aspects Med. 2007. P. 423–436.
51. **Pennock J.**, **Hemming F.**, **Kerr J.D.** A reassessment of tocopherol chemistry // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1964. P. 542–548.
52. **Traber M.G.**, **Atkinson J.** Vitamin E, antioxidant and nothing more // Free Radic. Biol. Med. 2007. P. 4–15.
53. **Ernster L.**, **Dallner G.** Biochemical, physiological andmedical aspects of ubiquinone function // Biochimica et biophysica acta. 1995. P. 195–204.
54. **Crane L.F.** Biochemical functions of coenzyme Q10 // J. Am. Coll. Nutr. 2001. P. 591–598.
55. **Griffin C.**, **Gueorguieva D.**, **Burgess A.M.**, **Nitu M.S.**, **Pandey S.** Artificial Cells, Cell Engineering and Therapy // Woodhead Publishing Series In Biomaterials, UK, 2007, P. 117–142.
56. **Goodsell D.** Ferritin and transferrin // RCSB Protein Data Bank. 2002. https://pdb101.rcsb.org/motm/35
57. **Shiel W.** Definition of transferrin [online]. MedicineNet. 2018. https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=15591
58. **Abbaspour N.**, **Hurrell R.**, **Kelishadi R.** Review on iron and its importance for human health // J. Res. Med. Sci. 2014. P. 164–174.
59. **Tzounakas V.L.**, **Anastasiadi A.T.**, Arvaniti V-Z. Supplementation with uric and ascorbic acid protects stored red blood cells through enhancement of non-enzymatic antioxidant activity and metabolic rewiring // Redox Biology. 2022. P. 102477.
60. **Wang M.**, **Wu J.**, **Jiao H.** Enterocyte synthesizes and secrets uric acid as antioxidant to protect against oxidative stress via the involvement of Nrf pathway // Free Radical Biology and Medicine. 2022. P. 95–108.
61. **Kim E.** Oxidants and antioxidants in cardiovascular disease // Clinical Chemistry. 2010. P. 86.
62. **Shakoor H.**, **Platat C.**, **Ali I.H.** The benefits of physical activity in middle-aged individuals for cardiovascular disease outcomes // Maturitas. 2023. P. 49–52.
63. **Oliva P.B.** Antioxidants and stem cells for coronary heart disease. Colorado Heart Research and Education Association. 2014. 632 p.
64. **Bourassa M.G.**, **Tardif J.C.** Antioxidants and cardiovascular disease. Springer. 2006. 258 p.
65. **Zhou D.D.**, **Luo M.**, **Shong A.**, et al. Antioxidant food components for the prevention and treatment of cardiovascular disease: effects, mechanisms and clinical studies // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021. Vol. 2021. P. 1–7.
66. **Bhandari B.**, **Liu Z.**, **Lin S.** Long-term consumption of ten food groups and cardiovascular mortality: A systematic review and dose response meta-analysis of prospective cohort studies // Advances in Nutrition. 2022. https://doi.org/10.1016/j.advnut.2022.10.010/
67. **Flores-Mateo G.**, **Navas-Acien A.**, **Pastor-Barriceso R.**, et al. Selenium and coronary heart disease-a meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. P. 762–773.
68. **Sanches-Silva A.**, **Testai L.**, **Navali S.E.**, et al. Therapeutical potential of polyphenol in cardiovascular disease-Regulation of Mtor signaling pathway // Pharmacol. Res. 2020. Vol. 152. P. 104626.
69. **Bahramsoltani R.**, **Ebrahimi F.**, **Farrai M.H.** et al. Dietary polyphenols for atherosclerosis. A comprehensive review and future perspectives // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019. P. 114–132.
70. **Vetrani G.**, **Costabile G.**, **Vitale M.**, **Ciacco R.** (Poly)phenols and cardiovascular disease-looking in to move for world // J. Funct. Foods. 2021. P. 104113.
71. **Prochazkova D.**, **Bousova I.**, **Wilhelmova N.** Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids // Fitoterepia. 2011. P. 513–523.
72. **Galinski C.N.**, **Zwicker J.I.**, **Kennedy D.R.** Revisiting the mechanistic basis of the French paradox // Thromb. Res. 2016. P. 169–173.
73. **Fang J.**, **Sureda A.**, **Silva A.S.** et al. Trends of tea in cardiovascular health and disease – A critical review // Trends Food Sci. Techn. 2019. P. 385–396.
74. **Zammit Young G.-W.**, **Blundell R.** A review on the phytochemical composition and health applications of honey // Heliyon. 2022. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12507/
75. **Meo S.A.**, **Al-Asiri A.S.**, **Mahesar A.L.**, **Ansari M.J.** Role of honey in modern medicine // Saudi Journal of Biological Sciences. 2017. P. 975–978.
76. **Bogdanov S.**, **Jurendic T.**, **Sieber R.**, **Gallmann P.** Honey for Nutrition and Health: a Review // American Journal of the College of Nutrition. 2008. P. 677–689.
77. **Miguel M.G.**, **Antunes M.D.**, **Faleiro M.L.** Honey as a complementary medicine // Integrative Medicine Insights. 2017. P. 677–689.
78. **Waskiewicz A.**, **Szczesniewska D.**, **Szostak-Wegierek D.**, **Kwasniewska M.**, **Pajak A.**, **Stepaniak U.**, et al. Are dietary habits of the Polish population consistent with the recommendations for prevention of cardiovascular disease? WOBASZ II project // Kardiol Pol. 2016. P. 77–94. https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0003/
79. **Mensink G.B.M.**, **Fletcher R.**, **Gurinovic M.**, **Huybrechts I.**, **Lafay L.**, **Serra-Majem L.**, et al. Mapping low intake of micronutrients across // Europe Br J Nutr. 2013. P. 755. https://doi.org/10.1017/S000711451200565X.
80. **Jordao K.S.**, **Assumpçao D.**, **Barros M.B.**, **Barros Filho A.** Vitamin E intake and food sources in adolescent diet: a cross-sectional population-based study // Rev Paul Pediatr. 2020. https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019295/
81. **Kushi L.H.**, **Folsom A.R.**, **Prineas R.J.**, **Mink P.J.**, **Wu Y.**, **Bostick R.M.** Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 1996. P. 1156–1162.
82. **Peter S.**, **Moser U.**, **Pilz S.**, **Eggersdorfer M.**, **Weber P.** The challenge of setting appropriate intake recommendations for vitamin E: considerations on status and functionality to define nutrient requirements // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2013. P 129–136.
83. **Ayeleso A.**, **Brooks N.**, **Oguntibeju O.**, **Mukwevho E.** Natural antioxidant vitamins: A review of their beneficial roles in management of diabetes mellitus and its complications // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2016. P. 1341–1348.
84. **Alissa E.M.**, **Ferns G.A.** Dietary fruits and vegetable and cardiovascular disease risk // Crit. Rev. Food Sci Nutr. 2017. P. 1950–1962.
85. **Zou M.-Y.**, **Nie S.-P.**, **Yin J.-Y.** Ascorbic acid induced degradation of polysaccharide from natural products: a review // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. P. 483–491.

25 YEARS pharmtech & ingredients

25-я Юбилейная Международная выставка оборудования, сырья и технологий для фармацевтического производства

Забронируйте стенд

21–24 ноября 2023

Москва, Крокус Экспо

pharmtech-expo.ru

+7 (495) 799-55-85
pharmtech@ite.group

ITE ОРГАНИЗАТОР ORGANISER

0+