

Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения

О.А. Никитина, М.А. Даренская, Н.В. Семёнова, Л.И. Колесникова

*Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16*

Резюме

Повышение активности свободнорадикального окисления рассматривается как неспецифический процесс, характерный для патогенеза различных заболеваний, сопровождающихся антиоксидантной недостаточностью. Будучи биорегуляторами, способными повышать защитные силы, антиоксиданты являются важными звеньями в многоступенчатой системе регуляции и координации разнообразных функций организма. На структуру и функцию ферментов, задействованных в регуляции окислительного стресса, могут оказывать значимое влияние генетические полиморфизмы. На сегодняшний день в патогенезе многих заболеваний остается неизученной роль генов, кодирующих активность ферментов антиоксидантной системы, что представляет большой интерес для исследователей из различных областей. В статье представлен обзор и анализ данных современной научной литературы по исследованию роли компонентов антиоксидантной защиты в регулировании метаболических процессов, их генетических детерминант и обобщены данные по современным методам определения некоторых антиоксидантов. При написании обзора была использована база данных научной электронной библиотеки eLibrary, ключевые слова – окислительный стресс, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита, антиоксиданты, антиоксидантные ферменты, гены ферментов, антиоксидант-респонсивный элемент, методы исследования; фильтры – годы публикации 2012–2022; публикации, имеющие полный текст; публикации, доступные для просмотра; а также англоязычная база данных медицинских и биологических публикаций, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI), ключевые слова – free radical oxidation, antioxidant protection, antioxidants, antioxidant enzymes, enzyme genes, oxidative stress, metabolism, methods.

Ключевые слова: окислительный стресс, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты, антиоксидантные ферменты, гены ферментов, методы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Никитина О.А., e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Для цитирования: Никитина О.А., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):4–17. doi: 10.18699/SSMJ20220301

Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination

O.A. Nikitina, M.A. Darenskaya, N.V. Semenova, L.I. Kolesnikova

*Scientific Center for Family Health and Human Reproduction
664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16*

Abstract

An increase in peroxidation activity is considered as a nonspecific process characteristic of the pathogenesis of various diseases accompanied by antioxidant deficiency. As bioregulators that can increase defense, antioxidants are important links in a multi-stage system of regulation and coordination of various body functions. The structure and function of

enzymes involved in the regulation of oxidative stress can be significantly affected by genetic polymorphism. To date, the role of genes encoding the activity of enzymes of the antioxidant system in the pathogenesis of many diseases remains unexplored, which is of great interest to researchers from various fields. The article presents a review and analysis of data from modern scientific literature on the role of antioxidant defense components in the regulation of metabolic processes, their genetic determinant, and summarizes data on modern methods for the determination of some antioxidants. When writing the review, the database of the scientific electronic library eLibrary was used, the keywords are oxidative stress, free radical oxidation, antioxidant protection, antioxidants, antioxidant enzymes, enzyme genes, antioxidant response element, research methods; filters – publication years 2012–2022, publications with full text, publications available for viewing; English-language database of medical and biological publications, created by the National Center for Biotechnology Information (NCBI), keywords – lipid peroxidation, antioxidant protection, antioxidants, antioxidant enzymes, enzyme genes, oxidative stress, metabolism, methods.

Key words: oxidative stress, free radical oxidation, antioxidants, antioxidant enzymes, enzyme genes, methods.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Nikitina O.A., e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Citation: Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):4–17. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220301

Антиоксидантная система защиты, роль в регулировании метаболических процессов

Чрезмерное образование активных форм кислорода при недостаточной антиоксидантной защите приводит к окислительному стрессу или нарушению прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу прооксидантов, что может вызывать повреждение клеток, и тем самым влечет за собой развитие ряда патологических изменений [1].

На сегодняшний день нет единого взгляда на механизмы регуляции скорости свободнорадикальных реакций и действия защитных сил, обеспечивающих утилизацию конечных продуктов свободнорадикального окисления [1]. Антиоксидантная система включает ферментативное (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза и др.) и неферментативное звено (α -токоферол, ретинол, аскорбиновая кислота и др.). К биоантиоксидантам относятся вещества биогенного происхождения, способные при химическом взаимодействии тормозить свободнорадикальное окисление независимо от механизма их действия, но без необратимой инактивации ферментативных и генетических систем. В нормальных физиологических концентрациях они необходимы для осуществления биоокисления (дыхания, гликолиза) и либо стимулируют, либо нормализуют его. Создание суммарной антиокислительной активности тканей – следствие совместного действия нескольких групп биоантиоксидантов: жирорастворимых (α -токоферол), водорастворимых (сульфгидрильные соединения) и синергистов (аскорбиновая и лимонная кислоты) [2, 3]. По

механизму действия биоантиоксидантов можно разделить на антирадикальные ингибиторы (фенолы); соединения, восстанавливающие пероксиды (серосодержащие); вещества, связывающие катализаторы – ионы металлов переменной валентности; тушители, безызлучательно инактивирующие синглетный кислород (α -токоферол, каротиноиды) [1].

Неферментативные антиоксиданты

Часть биоантиоксидантов среди неферментативных антиоксидантов представлена витаминами – низкомолекулярными органическими соединениями различной химической природы и различного строения, которые синтезируются главным образом растениями и частично микроорганизмами, а в животных тканях образуются из предшественников либо поступают с пищей. Они обладают высокой биологической активностью и специфичностью строения молекулы. Даже незначительные изменения деталей их структуры (перемещение местоположения двойных связей, замена одних боковых радикалов другими, вариации числа замещающих водород боковых группировок) влекут за собой изменения и биологической активности. Неферментативные антиоксиданты служат строительным материалом для биосинтеза коферментов и простетических групп белков или исходным материалом для синтеза гормонов и в связи с этим выступают в качестве регуляторов обменных процессов [4]. Они также инактивируют свободные радикалы и тормозят свободнорадикальное окисление, особенно активируемое при облучении [5]. Защитное действие витаминов-антиоксидантов реализуется посредством следующих механизмов:

1. Прямое взаимодействие свободных радикалов с антиоксидантными витаминами.

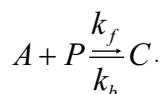
В связи с тем что в клетке присутствует множество субстратов, аминокислот, белков, ферментов и других макромолекул, эффективно захватывающих активные формы кислорода, очевидно, что неферментативные антиоксиданты проявляют свои антиоксидантные свойства только при высоких концентрациях, и защитный эффект будет наблюдаться при условии:

$$k_v S_v \geq kTH + \sum k_{is} S_i,$$

где S_v – концентрация витаминов-антиоксидантов; TH – концентрация молекул-мишеней; $\sum S_i$ – сумма концентраций внутриклеточных молекул, выступающих в качестве скэвенджеров; k_v , k , k_{is} – соответствующие константы скоростей взаимодействия молекул-мишеней со свободными радикалами. Поэтому маловероятно, что защитный эффект витаминов-антиоксидантов реализуется за счет прямого взаимодействия с кислородными радикалами. Однако какой-то вклад этого механизма возможен в связи с неравномерным распределением неферментативных антиоксидантов в липидной фракции клеточных мембран и водной фазе, что может приводить к их локально высоким концентрациям. Гидрофобные витамины, такие как α -токоферол и β -каротин, растворены в липидном бислое мембран клетки, а, например, аскорбиновая кислота находится в водной фазе.

2. Комплексы антиоксидантных витаминов и коферментов с белками и ферментами.

Многие белки содержат встроенные антиоксидантные системы, организованные из аминокислотных остатков. Кроме того, для ряда белков и ферментов наблюдаются миграция энергии, перенос электронов, захваченных какими-либо боковыми электроноакцепторными группами, к активному центру, организованному в кластер аминокислотными остатками с высокими электроноакцепторными свойствами. Если в этом антиоксидантном центре или в его районе происходит связывание антиоксиданта или кофермента, то первый (A) выступает в качестве ловушки, в которую стекаются электроны, поглощенные боковыми остатками белка (P):



Защитный эффект для данной макромолекулы или фермента будет тем выше, чем с более высокой константой скорости связывается антиоксидант с макромолекулой (k_f) и чем выше константа скорости диссоциации (k_b). Время связывания антиоксиданта или кофактора с белком,

или время релаксации к равновесию, описывается уравнением:

$$\tau^{-1} = k = k_f(\bar{A} + \bar{P}) + k_b.$$

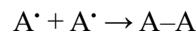
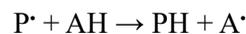
Так как $K_{равн} = \frac{k_f}{k_b}$, то последнее равенство можно представить так:

$$\tau^{-1} = K_{равн} k_b (\bar{A} + \bar{P}) + k_b.$$

Поэтому при быстром связывании (малое τ) малая концентрация антиоксиданта обменивается за данный промежуток времени с большим числом макромолекул, т.е. наблюдается его быстрая миграция между молекулами белка. Это позволяет малыми концентрациями антиоксиданта защитить определенный класс белков, которые связывают его с высоким сродством (высокое значение $K_{равн}$ определяет избирательность связывания) и с высокими значениями констант скоростей k_f и k_b , при условии $k_f \gg k_b$.

3. Антиоксидантные витамины как доноры водорода.

Некоторые витамины-антиоксиданты могут выполнять защитную функцию вследствие репарации, восстановления поврежденной макромолекулы, выступая донорами водорода. Эффективное захватывание свободных радикалов молекулой белка высоко. Образовавшиеся свободнорадикальные формы белка, или фермента, дезактивируются неферментативными антиоксидантами. Этот механизм можно представить следующим образом:



4. Комплексы с ионами металлов переменной валентности.

Аутоокисление ионов переходных металлов сопровождается образованием супероксидного анион-радикала и гидроксильного радикала. Антиоксидантные витамины могут связывать ионы переходных металлов, образуя хелаты, или же формировать тройные комплексы: белок – антиоксидант – Me^{n+} , что способствует снижению содержания свободных форм металлов и, как следствие, процессов генерации активных форм кислорода. Защитный эффект может быть обусловлен, во-первых, уменьшением доступности катионов металла действию H_2O_2 или органических пероксидов, во-вторых, свободные кислородные радикалы, образовавшиеся при окислении ионов металла, взаимодействуют с антиоксидантом, находящимся в близком соседстве с ионом [6].

Ретинол и α -токоферол являются эффективными биоантиоксидантами. Будучи минорными компонентами биомембран, они играют важную роль в обеспечении их структурно-функциональной полноценности. Защита липидов от перекисного окисления является наиболее изученной функцией витамина Е; проявлением его антиоксидантных свойств также служит влияние на биосинтез ферментов класса оксидоредуктаз [7]. Под влиянием α -токоферола, синергиста аскорбиновой кислоты, происходит восстановление проницаемости мембран, измененной избытком продуктов свободнорадикального окисления.

В липидах фенольные биоантиоксиданты существуют в двух формах – окисленной (хинонной) и восстановленной (фенольной), и с кислородными радикалами активно реагируют только восстановленные формы, имеющие свободную гидроксильную группу. Фенольные формы переходят в хинонные в реакциях окисления, где они выполняют функцию антиокислителей. Переход из одной формы в другую – это способ регуляции интенсивности окислительно-восстановительных реакций, протекающих в липидах мембран. Фенольные формы токоферолов (6-оксихроманы) являются устойчивыми, что дает им преимущество перед другими природными антиоксидантами. Хромановое кольцо α -токоферола располагается на границе полярной и углеводородной областей липидного бислоя, а гидроксильная группа образует водородную связь с атомом кислорода сложноэфирной группы фосфатидилхолина. В этих условиях α -токоферол является эффективной ловушкой свободных радикалов. Окисленные формы α -токоферола восстанавливаются синергистами – аскорбатом и некоторыми другими водорастворимыми биоантиоксидантами [7]. Аскорбиновая кислота может непосредственно взаимодействовать с синглетным кислородом, гидроксильным радикалом и восстанавливать перекись водорода [8]. Ретинол участвует в стабилизации проницаемости клеточных мембран и также ограничивает развитие избыточного окисления. При этом он может проявлять и прооксидантное действие. Считается, что предохраняет ретинол от данной функции α -токоферол [9]. Использование аевита (α -токоферола и ретинола в совокупности) дает еще более выраженный эффект, чем объясняется успешность его применения в медицинской практике [9].

Ферментативные антиоксиданты

К основным ферментативным антиоксидантам относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредук-

таза [10]. СОД оказывает положительный эффект при лечении сердечных приступов, связанных с повреждением сердечной мышцы [11]. Глутатионпероксидаза занимает важное место в ферментативном звене системы антиоксидантной защиты и является одним из компонентов комплекса, который включает также глутатион и глутатионредуктазу. Глутатионпероксидаза катализирует восстановление глутатионом перекиси водорода и органических гидроперекисей с образованием соответственно воды и оксикислот, которые в дальнейшем могут метаболизироваться клеточными системами [12]. При участии гемопротейна каталазы из перекиси водорода образуются вода и молекулярный кислород. Каталазу находят в крови, костном мозге, слизистых оболочках, печени, почках, т.е. в клетках, где происходит интенсивное окисление с образованием H_2O_2 [13].

Таким образом, в организме существует целый ряд взаимосвязанных антиоксидантных систем, основная роль которых заключается в поддержании окислительно-восстановительных реакций на стационарном уровне. Суммарность взаимодействия ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем обеспечивает устойчивость организма к экстремальным факторам, обладающим прооксидантными свойствами, т.е. способностью к созданию в организме условий, предрасполагающих к выработке активных форм кислорода и активации реакций свободнорадикального окисления [2].

Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием свободнорадикальных повреждений разных компонентов клетки и тканей, составляющих синдром липидной перекисидации, и включает следующие изменения: повреждение мембран, инактивацию и трансформацию ферментов, подавление деления клеток, накопление в клетке инертных продуктов полимеризации, например, липофусцина [14].

Генетические детерминанты системы антиоксидантной защиты

Генетическая изменчивость ферментов антиоксидантной системы организма в последние годы стала наиболее значимым объектом в изучении патогенеза многих заболеваний. Активность антиоксидантных ферментов генетически детерминирована благодаря наличию в структуре кодирующих их генов полиморфных аллелей [15]. Генетический полиморфизм может быть обусловлен заменой нуклеотидов, дупликацией, вставками, выпадениями, нуклеотидными повторами. Некоторые полиморфизмы встречаются довольно часто, а некоторые – очень редко [16]. В последние годы широко распространены исследования

взаимосвязи между полиморфизмами генов антиоксидантных ферментов и их активностью при многочисленных заболеваниях [16–30].

СОД находится во всех клетках, потребляющих кислород. У млекопитающих известны три типа СОД – цитозольная (SOD1), митохондриальная (SOD2) и внеклеточная (SOD3). Ген *SOD1* локализован на 21-й хромосоме (21q22.11), и известно более 150 его мутаций. Они в основном точечные и характеризуются заменой одной аминокислоты из 153 аминокислотных остатков [15]. Изучение полиморфизма гена *SOD1* широко распространено при исследовании различных заболеваний как у взрослых, так и у детей [17–20]. Во многих экспериментальных работах показаны изменения экспрессии гена *SOD1* [21–23]. В работе Г.Ф. Мухаммадиева и др. продемонстрированы различия профиля экспрессии гена *SOD1* в зависимости от этиологии токсического гепатита. Исследование авторов позволяет оценивать эту экспрессию как дополнительный маркер повреждения печени под воздействием различных токсикантов [22]. При моделировании сахарного диабета в гиппокампе у крыс Г.В. Карантыш и др. установили корреляционную связь между активностью фермента и экспрессией гена *SOD1*. При этом изменение активности и содержания мРНК других антиоксидантных ферментов не всегда имели взаимосвязь [23].

Мутации в генах, контролирующих дыхательную цепь митохондрий, сопровождаются нарушением процессов окислительного фосфорилирования – важнейшего источника энергии. Ген *SOD2* локализован на 6-й хромосоме (6q25.3) и имеет около 60 однонуклеотидных мутаций. Наиболее широко изучен его полиморфизм Ala16Val, который может приводить к истощению фермента [15]. Данный полиморфизм успешно изучается при многих заболеваниях [24–26].

Ген *SOD3* расположен в локусе хромосомы 4 (4q21). Наиболее изучен его полиморфизм Arg213Gly. Y.M. Yang et al. установили, что лица с полиморфизмом Ala40Thr гена *SOD3* имеют повышенный риск развития сахарного диабета второго типа [27]. Другой группой зарубежных ученых было высказано утверждение, что полиморфизмы *SOD2* и *SOD3* могут быть генетическими факторами риска восприимчивости и прогрессирования витилиго: повышение активности данных изоформ СОД может приводить к накоплению перекиси водорода в цитоплазматических, митохондриальных и внеклеточных компартментах, а в дальнейшем – к окислительному повреждению меланоцитов [28].

Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз – *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* – характеризуются значительным популяционным полиморфизмом. Полиморфные варианты этих генов определяют различную ферментативную активность соответствующих белковых продуктов. Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска развития некоторых заболеваний [29, 30]. Выявлено значение полиморфизма гена *GSTP1* в прогнозировании течения и эффективности терапии пациентов с лимфомой Ходжкина [29]; показана взаимосвязь полиморфизмов Ile105Val, Ala114Val гена *GSTP1* с бесплодием у мужчин [30].

Ген каталазы расположен на 11-й хромосоме (11p13) и состоит из 13 экзонов. Известно 755 полиморфизмов этого гена, которые ассоциированы с изменением ферментативной активности [31]. В работе О.А. Ершовой и Т.А. Баировой проведены исследования по вкладу полиморфизма 262-C/T гена каталазы в формирование артериальной гипертензии у подростков разных рас (европеоидов и монголоидов), показывающие разную взаимосвязь полиморфизма и активности фермента в двух исследуемых группах [31]. Ю.С. Третьяковой и др. выполнена оценка функциональной значимости полиморфизма гена каталазы CAT-262GM в тяжести течения язвенного колита. Результаты исследования могут быть применены в прогнозировании характера течения заболевания и выборе тактики лечения [32].

Широко распространено комплексное исследование нескольких генов антиоксидантных ферментов. Так, группа российских ученых при исследовании интенсивности процессов перекисного окисления липидов при хроническом пародонтите изучала частоту встречаемости полиморфизмов генов СОД, каталазы и глутатион-S-трансферазы. Полученные авторами данные свидетельствуют о важной роли генетической составляющей, связанной с наличием полиморфизмов в генах ферментов [33]. В.В. Внуков и др. исследовали взаимосвязь между полиморфизмами генов антиоксидантных ферментов и их активностью при посттравматическом остеоартрозе коленного сустава. Ученые установили, что изменение баланса активности антиоксидантных ферментов может влиять на жизнеспособность мононуклеарных клеток [34].

В настоящее время этническая генетика является одним из перспективных направлений. Учет этнического фактора крайне необходим для по-

нимания механизмов патогенеза патологических процессов и разработки таргетной терапии.

Проведены многочисленные исследования, которые характеризуют особенности формирования и течения различных заболеваний с генетической точки зрения у коренных народов Сибири [35–38]. Антиоксидантная система при одной и той же патологии может иметь свои этнические особенности. В исследованиях ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека при изучении таких патологий, как нарушение сна [39], ожирение [40], сахарный диабет [41], эссенциальная артериальная гипертензия [31], мужское бесплодие [30], активно применяются генетические методы. Полученные авторами результаты свидетельствуют о необходимости исследований полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов с целью оценки устойчивости организма к данным заболеваниям и для возможности персонализированного подхода к их профилактике и коррекции.

В последние годы все больший интерес вызывают исследования в области изучения биоантиоксидантных и фармакологических свойств фенольных соединений [42–44]. Создание и разработка таких веществ с усилением антиоксидантной и антирадикальной активности, а также возможность конструировать полифункциональные антиоксиданты является одним из перспективных направлений. Наличие у сконструированных фенольных соединений непрямого биологической активности позволяет им реализовать свое действие через сигнальные пути [42]. Сегодня предпринимаются попытки «непрямых» антиоксидантных воздействий на редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE [45]. В своей работе Е.Б. Меньщикова и др. показывают влияние синтезированных авторами водорастворимых структурно-родственных монофенолов на систему Keap1/Nrf2/ARE на основании воздействия на ключевые элементы ее индукции [42]. С.Е. Храповым и др. изучена зависимость между структурой синтетических монофенольных соединений и их способностью влиять на экспрессию генов аутофагии и Nrf2-опосредованных процессов [44]. По результатам изучения онколитической активности нового синтетического монофенольного антиоксиданта группой ученых установлено, что эффект редокс-активных соединений, в том числе фенолов, не ограничивается сигнальной системой Keap1/Nrf2/ARE, распространяясь на многие другие сигнальные пути с участием транскрипционных факторов и онкорегуляторов [46]. Несомненно, актуальны дальнейшие исследования в этом направлении по разработке теоретических концепций взаимодействия

различных редокс-чувствительных сигнальных систем и их роли в развитии многих заболеваний.

Современные методы определения

Антиоксиданты с каждым годом вызывают все больший интерес благодаря своей защитной роли от окислительного разрушения и от патологических процессов, опосредованных окислительным стрессом, не только в организме человека, но и в растениях, а также в пищевых и фармацевтических продуктах. Скрининг антиоксидантных свойств растений и соединений растительного происхождения требует соответствующих методов, которые обращаются к механизму антиоксидантной активности и сосредоточены на кинетике реакций, включающих антиоксиданты.

Методы, основанные на ингибировании аутоокисления, наиболее подходят для антиоксидантов, усиливающих терминацию, а для антиоксидантов, разрывающих цепь, необходимы другие специальные исследования для их определения.

В обзоре I. Gulcin описаны основа и обоснование для разработки стандартизированных методов оценки антиоксидантной активности для пищевой промышленности, нутрицевтики и пищевых добавок [47]. Автор анализирует наиболее важные преимущества и недостатки каждого метода, их химические принципы. Также в работе описаны общие антиоксидантные аспекты основных пищевых компонентов, выявленные с помощью методов, которые в настоящее время используются для определения антиоксидантных свойств пищевых компонентов [47].

Существует много методов определения содержания свободных тиольных групп [48–51]. В работе А.В. Кабанова показаны самые популярные методы, от амперометрического титрования раствором нитрата серебра до спектрометрического определения концентрации глутатиона посредством взаимодействия с реактивом Элмана в водно-метанольном растворе, а также флуоресцентный метод [48]. В работе А. Kalyniukova et al. представлены быстрые точечные и спектрофотометрические методы измерения уровня L-глутатиона [51]: точечный тест основан на образовании цветного комплекса на пластине для тонкослойной хроматографии с последующим анализом изображения с использованием сканера в качестве детектора; для спектрофотометрического метода получена хорошая линейность в диапазоне концентраций L-глутатиона [51].

В последние годы широко применяются хемилюминесцентные методы, основанные, как правило, на взаимодействии антиоксидантов, входящих в состав биологических жидкостей, с радикалами-инициаторами, которые вызывают

окисление хемиллюминесцентных красителей [52–54]. Такие методы обладают высокой чувствительностью и позволяют проводить кинетические измерения. В работе Ю.О. Теселкина и др. показано определение антиоксидантной активности биологических жидкостей (сыворотка крови, слеза) человека и гомогената печени экспериментальных животных с помощью модифицированного метода на основе системы с азоинициатором [54]. Авторами установлено, что предложенный метод имеет ряд преимуществ и может использоваться в клинических и экспериментальных исследованиях.

Содержание антиоксидантов можно выполнять с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [55–57]. Так, С.Н. Петрова и И.А. Максимова с использованием данного метода одновременно определяют концентрацию всех форм токоферолов; авторами апробирован модифицированный вариант подготовки проб, что позволило улучшить разделение изомеров токоферолов [55]. Применив комплексный подход с использованием ВЭЖХ в сочетании либо с химическим обнаружением, либо с масс-спектрометрией высокого разрешения, T.S. Pannakal et al. обнаружили, что более чем за 90 % антиоксидантной активности веток *M. alba* отвечают входящие в ее состав мулберрозиды, окисресвератрол и его производные, морацин и его производные и дигидроксиоктадекадиеновая кислота [58].

В своей работе М.Я. Ходос и др. выделяют два основных подхода к оценке антиоксидантного статуса организма [59]: первый связан с прямым определением содержания и/или активности отдельных высокомолекулярных и низкомолекулярных антиоксидантов, второй заключается в оценке интегральной антиоксидантной активности. Авторы предполагают, что применение второго подхода является более предпочтительным в связи с большим числом разнообразных соединений-антиоксидантов и наличием различий механизмов и возможности синергизма их действия в организме [59].

Все больше возрастает интерес к электрохимическим методам определения отдельных антиоксидантов и интегральной величины антиоксидантной активности. Он обусловлен способностью электрохимических методов напрямую оценить электронодонорно-акцепторные свойства исследуемого образца. Кроме того, эти методы отличает чувствительность, простота аналитической процедуры, автоматизации и низкая стоимость измерений. В статье Д.М. Аронбаева и др. подробно обсуждаются методы и инструмен-

ты для электрохимического определения антиоксидантной активности биосубстратов [60].

Заключение

Компоненты антиоксидантной системы играют важную роль в регулировании метаболических процессов, а также в защите клеток от постоянных и многочисленных атак свободных радикалов кислорода. Возможность мониторинга окислительного стресса в патогенезе различных заболеваний очень важна как для клинических, так и для научных исследований. А современные методы определения активности и концентрации антиоксидантов в различных субстратах разнообразны и продолжают совершенствоваться с каждым годом, что подтверждает важную роль оценки окислительного стресса. На структуру и функцию белков, задействованных в регуляции окислительного стресса, может оказывать значимое влияние генетический полиморфизм. На сегодняшний день в патогенезе многих заболеваний остается неизученной роль генов, кодирующих активность ферментов антиоксидантной системы, что представляет большой интерес для исследователей из различных областей.

Список литературы

1. Собакарь М.С., Ших Е.В. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Биомедицина*. 2010;(3):10–21.
2. Габитова Д.М., Рыжикова В.О., Рыжикова М.А. Антиоксидантная защитная система организма. *Башк. хим. ж.* 2006;13(2):94–96.
3. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. *Экол. человека*. 2013;(7):50–58.
4. Косачева К.А. Модель физиологической системы биосинтеза витаминов и витаминоподобных веществ в организме здорового человека. *Международ. студен. науч. вестн.* 2017;(3):78.
5. Заболотнева А.А., Шатова О.П., Микин И.Е., Бриль Д.В., Румянцев С.А. Регуляторная роль и потенциальные антиканцерогенные свойства некоторых активных форм витаминов и витаминоподобных веществ. *Вопр. питания*. 2022;91(1):53–64. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64
6. Зотова Л.В., Коваленко Е.Н., Громова Е.В., Лабзина Л.Я. Витамины. Роль в обмене веществ: учеб. пособие. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2018. 65 с.
7. Саркисян В.А., Коденцова В.М., Бессонов В.В., Кочеткова А.А. Витаминные и антиоксидантные свойства токоферолов: характеристика

- молекулярных механизмов действия. *Вопр. питания.* 2018;87(3):5–11. doi: 10/24411/0042-8833-2018-10025
8. Shimizu R., Yagi M., Kikuchi A. Suppression of riboflavin-sensitized singlet oxygen generation by l-ascorbic acid, 3-O-ethyl-l-ascorbic acid and Trolox. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2019;191:116–122. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.12.012
9. Хрипач Л.В., Михайлова Р.И., Журков В.С., Князева Т.Д., Алексеева А.В., Савостикова О.Н., Коганова З.И., Водякова М.А., Салихова Д.И., Малюгина А.В. Биохимические маркеры повреждения организма при пероральном введении крысам однослойных углеродных нанотрубок в комбинации с антиоксидантным препаратом «Аевит». *Гигиена и сан.* 2018;97(11):1122–1126. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1122-6
10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюл. сиб. мед.* 2017;16(4):16–29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
11. Сабанов В.И., Джиоев И.Г., Лолаева А.Т. Активность перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и состояние миокарда при экспериментальном гипер- и гипотиреозе. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2017;(6–2):241–244.
12. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма. *Успехи соврем. естествозн.* 2014;12–1:20–23.
13. Безручко Н.В., Рубцов Г.К., Ганяева Н.Б., Козлова Г.А., Садовникова Д.Г. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза. *Вестн. ТГПУ.* 2012;(7):94–98.
14. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Мед. неотлож. состояний.* 2020;16(1):24–35. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926
15. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы. *Вестн. РАМН.* 2013;68(12):83–88. doi: 10.15690/vgram.v68i12.865
16. Леонов Д.В., Устинов Е.М., Деревянная В.О., Кислицкий В.М., Самсонова С.К., Алаторцева М.Е., Маркелова А.Н., Высоцкая В.В., Чурикова Т.С., Трофимкина Ю.В., ... Бородин Е.А. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования. *Амур. мед. ж.* 2017;(2):62–67. doi: 10.22448/AMJ.2017.2.62-67
17. Кочергин И.А., Шпилюкова Ю.А., Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Влияние мутаций в генах *SOD1* и *C9ORF72* на процессы аутофагии в лимфоноци-тах при боковом амиотрофическом склерозе. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2019;167(5):612–615.
18. Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Данилко К.В., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов *SOD1*, *SOD2* и *SOD3* с долголетием. *Генетика.* 2020;56(12):1435–1443. doi: 10.31857/S0016675820120061
19. Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Ракицкая Е.В., Лебедько О.А. Полиморфизм гена фермента антиоксидантной (*SOD1* G7958A) у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2021;66(4):288–289.
20. Комар А.А., Шунькина Д.А., Вульф М.А., Ву Х.К., Тодосенко Н.М., Затолокин П.А., Кириенкова Е.В., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. Изменение печеночной экспрессии гена *SOD1* в патогенезе НАЖБП при ожирении. *Мед. иммунол.* 2021;23(4):761–766. doi: 10.15789/1563-0625-HSG-2282
21. Гафиятуллина Г.Ш., Карантыш Г.В., Фоменко М.П., Менджеричкий А.М. Влияние пинеалона на уровень экспрессии генов *SOD1*, *GPX4*, *GPX6* и *GSR* в мозге у крыс в модели сахарного диабета. *Биология ва тиббиёт муаммолари.* 2018;(4–1):33.
22. Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Валова Я.В., Зиатдинова М.М., Репина Э.Ф., Тимашева Г.В., Якупова Т.Г. Изменения экспрессии гена *SOD1* в печени крыс при воздействии токсикантов. *Мед. труда и экол. человека.* 2020;(3):108–113. doi: 10.24412/2411-3794-2020-10314
23. Карантыш Г.В., Фоменко М.П., Менджеричкий А.М., Гафиятуллина Г.Ш., Рыжак Г.А. Влияние пептидных биорегуляторов на свободнорадикальные процессы и уровень экспрессии генов *SOD1*, *GPX4* и *GSR* в гиппокампе у крыс в модели сахарного диабета. *Вестн. нов. мед. технол.* 2021;28(1):50–54. doi: 10.24412/1609-2163-2021-1-50-54
24. Емене Ч.П., Кравченко И.Э., Айбатова Г.И., Ризванов А.А. Полиморфизм генов антиоксидантной системы у больных розеой и их роль в развитии заболевания. *Гены и клетки.* 2015;10(4):118–122.
25. Бисултанова З.И., Ацаева М.М., Джамбетова П.М. Роль полиморфных вариантов генов *SOD2*, *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* в развитии рака молочной железы у женщин чеченской популяции. *Вестн. Самар. ун-та. Естественнонауч. сер.* 2016;(1-2):85–91.
26. Гусева О.Е., Лебедько О.А., Кузнецова М.С., Наговицына Е.Б. Особенности полиморфизма ALA16VAL гена супероксиддисмутазы-2 (*SOD2*) у детей с бронхолегочной дисплазией. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2017;62(4):203.
27. Yang Y.M., Xie X.R., Jin A.L. Genetic polymorphisms in extracellular superoxide dismutase Leu-

53Leu, Arg213Gly, and Ala40Thr and susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(4). doi: 10.4238/gmr15048418

28. Laddha N.C., Dwivedi M., Gani A.R., Shajil E.M., Begum R. Involvement of superoxide dismutase isoenzymes and their genetic variants in progression of and higher susceptibility to vitiligo. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;65:1110–1125. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.189

29. Крячок И.А., Амдиев А.А., Титоренко И.Б., Храновская Н.Н., Свергун Н.Н., Кадникова Т.В., Алексик Е.М., Новосад О.И., Мартынич А.В., Филоненко К.С., ... Скрипец Т.В. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы (*GST*) как фактор прогнозирования течения и эффективности терапии пациентов с лимфомой Ходжкина. *Гематол. Трансфузиол. Вост. Европа.* 2016;2(4):410–417.

30. Курашова Н.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Иевлева К.Д., Дашиев Б.Г., Баирова Т.А., Колесникова Л.И. Ассоциация полиморфных маркеров гена *GSTP1* с бесплодием у мужчин. *Урология.* 2019;(2):50–54. doi: 10.18565/urology.2019.2.50-54

31. Ершова О.А., Баирова Т.А. Распространенность полиморфизма –262С/Т гена каталазы (RS1001179) у русских и бурят Восточной Сибири с эссенциальной артериальной гипертензией. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2015;(3):70–73.

32. Третьякова Ю.И., Щекотова А.П., Булатова И.А., Кривцов А.В. Влияние оксидативного стресса и полиморфизма гена каталазы CAT-262G/A на тяжесть течения язвенного колита. *Терапия.* 2019;5(3):93–98. doi: 10.18565/therapy.2019.3.93-98

33. Трофимов В.А., Власов А.П., Адамчик Р.В., Кондюрова Е.В., Прытков В.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов при хроническом пародонтите. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2014;(6):1076.

34. Внуков В.В., Панина С.Б., Милютин Н.П., Кролевец И.В., Забродин М.А. Исследование взаимосвязи между полиморфизмами генов антиоксидантных ферментов и их активностью при посттравматическом остеоартрозе коленного сустава. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2016;161(1):88–91.

35. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы (обзор литературы). *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2013;(4):166–171.

36. Первушина О.А., Баирова Т.А., Колесникова Л.И. Полиморфизм ALA16VAL гена супероксиддисмутазы-2 (*SOD2*) у подростков-европеоидов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в Восточной Сибири. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2014;(6):111–114.

37. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Саргаева Д.С., Колесников С.И. Полиморфизм генов *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1* в

популяции бурят. *Генетика.* 2020;56(12):1427–1434. doi: 10.31857/S0016675820120127

38. Баирова Т.А., Ершова О.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Распространенность полиморфизма Q192R гена параоксоназы-1 в разных этнических группах Восточной Сибири. *Якут. мед. ж.* 2020;(3):72–76. doi: 10.25789/УМЖ.2020.71.19

39. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности. *Экол. человека.* 2019;(6):30–38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38

40. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А., Гребенкина Л.А. Связь полиморфизма (192) Q>R гена параоксоназы с липидным профилем и компонентами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в популяциях русских и бурят Восточной Сибири. *Генетика.* 2015;51(2):236–241. doi: 10.7868/S0016675815020095

41. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Осипова Е.В., Гнусина С.В., Бардымова Т.А. Предрасполагающие гены у больных сахарным диабетом 1-го типа разных этнических групп и показатели липидного статуса. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2015;160(8):249–251.

42. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Павлов В.С., Ромах Л.П., Храпова М.В., Серых А.Е., Грицык О.Б., Кандалинцева Н.В. Влияние новых водорастворимых фенольных антиоксидантов на активность Nrf2-подконтрольных ферментов, систему глутатиона и транслокацию Nrf2 в ядро. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(6):58–69. doi: 10.15372/SSMJ20200606

43. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Черенкевич С.Н. Хемосенсбилизация опухолевых клеток фенольными антиоксидантами: роль фактора транскрипции NRF2. *Биофизика.* 2020;65(6):1081–1092. doi: 10.31857/S000630292006006X

44. Храпов С.Е., Кожин П.М., Храпова М.В., Серых А.Е., Ромах Л.П., Павлов В.С., Чечушков А.В., Хольшин С.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Повышение экспрессии генов аутофагии и NRF2-зависимого сигнального пути новыми монофенольными антиоксидантами зависит от их структуры. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(3):25–31. doi: 10.18699/SSMJ20210303

45. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2015;35(5):5–25.

46. Павлов В.С., Серых А.Е., Ромах Л.П., Ковнер А.В., Кожин П.М., Чечушков А.В., Храпова М.В., Кандалинцева Н.В., Мартинович Г.Г., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Онколитическая

активность нового синтетического монофенольного антиоксиданта. *Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов*: сб. тр. IX Всерос. научно-практ. конф., Новосибирск, 22–24 сентября 2020 г. Новосибирск: СО РАН, 2020. 111–112.

47. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch. Toxicol.* 2020;94(3):651–715. doi: 10.1007/s00204-020-02689-3

48. Кабанов А.В. Методы определения тиол-дисульфидного равновесия и концентрации глутатиона в биологических жидкостях. *Мед.: теория и практи.* 2019;4(S):237.

49. Solecka-Witulska B.A., Weise C., Kannicht C. Mass spectrometry-based method for detection and identification of free thiol groups in proteins. *Methods Mol. Biol.* 2019;1934:179–189. doi: 10.1007/978-1-4939-9055-9_12

50. Duysak T., Afzal A.R., Jung C.H. Determination of glutathione-binding to proteins by fluorescence spectroscopy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;11;557:329–333. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.016

51. Kalyniukova A., Studenyak Y., Cziáky Z., Jekó J., Balogh J. Determination of L-glutathione by spot test and spectrophotometric methods based on its interaction with phenazine. *Anal. Methods.* 2021;2;13(34):3779–3784. doi: 10.1039/d1ay00581b

52. Натяганова Л.В., Гаврилова О.А., Колесникова Л.Р. Оценка системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у детей с эссенциальной артериальной гипертензией методами спектрофотометрии и хемилюминесценции. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2014;(5):56–59.

53. Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Бирюкова Е.Н., Сутормин О.С., Степанова Л.В., Смирнова С.В. Биоломинесцентные и хемилюминесцентные маркеры слюны для оценки уровня работоспособности спортсменов. *Рос. иммунол. ж.* 2019;22(2-2):804–806. doi: 10.31857/S102872210006692-6

54. Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Осипов А.Н. Модифицированный хемилюминесцентный метод определения антиоксидантной способности биологических жидкостей и тканей. *Биофизика.* 2019;64(5):883–892. doi: 10.1134/S0006302919050077

55. Петрова С.Н., Максимова И.А. Определение токоферолов в соевой окаре методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Техн. и технол. пиц. пр-в.* 2020;50(2):194–203. doi: 10.21603/2074-9414-2020-2-194-203

56. Яшин А.Я. Определение катехинов в образцах зеленого чая методом ВЭЖХ с амперометрическим детектором. *Аналитика.* 2020;10(3):204–211. doi: 10.22184/2277-572X.2020.10.3.204.211

57. Zhao H., Zhang Y., Xue X., Dai K., Zheng W., Ma C., Zhu J., Liu Y., Zhang F. Analysis of nine antioxi-

dants in vegetable oils by high performance liquid chromatography. *Se Pu.* 2020;38(7):841–846. [In Chinese]. doi: 10.3724/SP.J.1123.2019.11023

58. Pannakal T.S., Eilstein J., Prasad A., Ekhar P., Shetty S., Peng Z., Bordier E., Boudah S., Paillat L., Marrot L., ... Roy N. Comprehensive characterization of naturally occurring antioxidants from the twigs of mulberry (*Morus alba*) using on-line high-performance liquid chromatography coupled with chemical detection and high-resolution mass spectrometry. *Phytochem. Anal.* 2022;33(1):105–114. doi: 10.1002/pca.3072

59. Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Мониторинг окислительного стресса в биологических объектах. *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2017;14(3):262–274. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-3-262-274

60. Аронбаев Д.М., Мусаева С.А., Аронбаев С.Д., Шертаева А.А. Электрохимические методы и приборы для определения антиоксидантов. *Молодой ученый.* 2017;(3):16–24.

References

1. Sobakar M.S., Shikh E.V. Antioxidant therapy and metabolic approach to treatment of cardio – vascular system diseases. *Biomeditsina = Biomedicine.* 2010;(3):10–21. [In Russian].

2. Gabitova D.M., Ryzhikova V.O., Ryzhikova M.A. Antioxydantic protective system of organism. *Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal = Bashkir Chemical Journal.* 2006;13(2):94–96. [In Russian].

3. Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerasev A.D. Contemporary perception of antioxidant system of human organism. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2013;(7):50–58. [In Russian].

4. Kosacheva K.A. Model of the physiological system of biosynthesis of vitamins and vitamin-like substances in the body of a healthy person. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin.* 2017;(3):78. [In Russian].

5. Zabolotneva A.A., Shatova O.P., Mikin I.E., Bril' D.V., Rummyantsev S.A. Regulatory role and anticarcinogenic properties of certain vitamins' active derivatives and vitamin-like substances. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2022;91(1):53–64. [In Russian]. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64

6. Zotova L.V., Kovalenko E.N., Gromova E.V., Labzina L.Ya. Vitamins. Role in metabolism: a study guide. Saransk: Izdatel'stvo Mordovskogo universiteta, 2018. 65 p. [In Russian].

7. Sarkisyan V.A., Kodentsova V.M., Besonov V.V., Kochetkova A.A. Vitamin and antioxidant properties of tocopherols: characteristic of the molecular mechanisms of action. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2018;87(3):5–11. [In Russian]. doi: 10/24411/0042-8833-2018-10025

8. Shimizu R., Yagi M., Kikuchi A. Suppression of riboflavin-sensitized singlet oxygen generation by l-ascorbic acid, 3-O-ethyl-l-ascorbic acid and Trolox. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2019 Feb;191:116–122. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.12.012
9. Khripach L.V., Mikhailova R.I., Zhurkov V.S., Knyazeva T.D., Alekseeva A.V., Savostikova O.N., Koganova Z.I., Vodyakova M.A., Salikhova D.I., Malyugina A.V. Biochemical markers of damage in rats exposed by oral gavage to single-walled carbon nanotubes in combination with antioxidant preparation “Aevit”. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2018;97(11):1122–1126. [In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1122-6
10. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(4):16–29. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
11. Sabanov V.I., Dzhioev I.G., Lolaeva A.T. The activity of lipid peroxidation, antioxidant protection and the myocardium condition in experimental hyper- and hypothyreosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2017;(6-2):241–244. [In Russian].
12. Lutskii M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. The activity of the endogenous system of antioxidant defense in the process of vital activity of the organism. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences.* 2014;12–1:20–23. [In Russian].
13. Bezruchko N.V., Rubtsov G.K., Ganyayeva N.B., Kozlova G.A., Sadovnikova D.G. Catalase of biological environments of the human body and its clinical biochemical value in endotoxemic estimation. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta = Tomsk State Pedagogical University Bulletin.* 2012;(7):94–98. [In Russian].
14. Lysenko V.I. Oxidative stress as a non-specific factor of damage pathogenesis (review of literature and own data). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine.* 2020;16(1):24–35. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926
15. Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Genes of antioxidant enzymes. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;68(12):83–88. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn.v68i12.865
16. Leonov D.V., Ustinov E.M., Derevyannaya V.O., Kislitskii V.M., Samsonova S.K., Alartortseva M.E., Markelova A.N., Vysotskaya V.V., Churikova T.S., Trofimkina Yu.V., ... Borodin E.A. Genetic polymorphism. Value. Methods of research. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal.* 2017;(2):62–67. [In Russian]. doi: 10.22448/AMJ.2017.2.62-67
17. Kochergin I.A., Shpilyukova Yu.A., Lysogorskaya E.V., Abramychcheva N.Yu., Zakharova M.N., Illarionkin S.N. Effect of mutations in SOD1 and C9ORF72 genes on autophagy in lymphomonocytes in myotrophic lateral sclerosis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019;167(5):612–615. [In Russian].
18. Erdman V.V., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Timasheva Ya.R., Danilko K.V., Viktorova T.V., Mustafina O.E. The study of associations of polymorphic markers of the SOD1, SOD2 and SOD3 genes with longevity. *Genetika = Genetics.* 2020;56(12):1435–1443. [In Russian]. doi: 10.31857/S0016675820120061
19. Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Rakitskaya E.V., Lebed'ko O.A. Polymorphism of the antioxidant enzyme gene (SOD1 G7958A) in children with chronic nonspecific lung diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2021;66(4):288–289. [In Russian].
20. Komar A.A., Shunkina D.A., Vulf M.A., Vu Kh.Q., Todosenko N.M., Zatulokin P.A., Kirienkova E.V., Gazatova N.D., Litvinova L.S. Hepatic SOD1 gene expression changes in the NAFLD pathogenesis in obesity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2021;23(4):761–766. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-HSG-2282
21. Gafiyatullina G.Sh., Karantysh G.V., Fomenko M.P., Mendzheritskii A.M. Effect of pinealon on the level of expression of the SOD1, GPX4, GPX6, and GSR genes in the brain of rats in a model of diabetes mellitus. *Biologiya va tibbiyot muammolari = Problems of Biology and Medicine.* 2018;(4–1):33. [In Russian].
22. Mukhhamadiyeva G.F., Karimov D.O., Bakirov A.B., Valova Ya.V., Ziatdinova M.M., Repina E.F., Timasheva G.V., Yakupova T.G. Changes in SOD1 gene expression in rat liver exposed to toxicants. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology.* 2020;(3):108–113. [In Russian]. doi: 10.244111/2411-3794-2020-10314
23. Karantysh G.V., Fomenko M.P., Mendzheritskii A.M., Gafiyatullina G.Sh., Ryzhak G.A. Influence of peptide bioregulators on free radical processes and expression level of SOD1, GPX4 and GSR genes in rat's hippocampi within the model of diabetes mellitus. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies.* 2021;28(1):50–54. [In Russian]. doi: 10.24412/1609-2163-2021-1-50-54
24. Emene Ch.P., Kravchenko I.E., Aibatova G.I., Rizvanov A.A. Polymorphism of genes of the antioxidant system in patients with erysipelas and their role in development of the disease. *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2015;10(4):118–122. [In Russian].
25. Bisultanova Z.I., Atsaeva M.M., Dzhambetova P.M. Role of polymorphic gene variants SOD2, GSTT1, GSTM1 and GSTP1 in the development of breast cancer of women of Chechen population. *Vestnik Samarskogo universiteta. Estestvennonauchnaya seriya = Vestnik of*

- Samara University. Natural Science Series. 2016;(1-2):85–91. [In Russian].
26. Guseva O.E., Lebed'ko O.A., Kuznetsova M.S., Nagovitsyna E.B. Features of the ALA16VAL polymorphism of the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene in children with bronchopulmonary dysplasia. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):203. [In Russian].
27. Yang Y.M., Xie X.R., Jin A.L. Genetic polymorphisms in extracellular superoxide dismutase Leu53Leu, Arg213Gly, and Ala40Thr and susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Genet. Mol. Res*. 2016;15(4). doi: 10.4238/gmr15048418
28. Laddha N.C., Dwivedi M., Gani A.R., Shajil E.M., Begum R. Involvement of superoxide dismutase isoenzymes and their genetic variants in progression of and higher susceptibility to vitiligo. *Free Radic. Biol. Med*. 2013;65:1110–1125. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.189
29. Kryachok I.A., Amdiev A.A., Titorenko I.B., Khranovskaya N.N., Svergun N.N., Kadnikova T.V., Aleksik E.M., Novosad O.I., Martynchik A.V., Filonenko K.S., ... Skripets T.V. Polymorphism of glutathione-S-transferase (GST) as a factor of predicting flow and effectiveness treatment of patients Hodgkin's lymphoma. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2016;2(4):410–417. [In Russian].
30. Kurashova N.A., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Ievleva K.D., Dashiev B.G., Bairova T.A., Kolesnikova L.I. The association of *GSTP1* polymorphisms with male idiopathic infertility. *Urologiya = Urology*. 2019;(2):50–54. [In Russian]. doi: 10.18565/urology.2019.2.50-54
31. Ershova O.A., Bairova T.A. Polymorphism of -262C/T of catalase gene (RS1001179) in Russian and Buryat populations with essential hypertension living in the Eastern Siberia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;(3):70–73. [In Russian].
32. Tret'yakova Yu.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Krivtsov A.V. Effect of oxidative stress and CAT-262G/A catalase gene polymorphism on the severity of ulcerative colitis. *Terapiya = Therapy*. 2019;5(3):93–98. [In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2019.3.93-98
33. Trofimov V.A., Vlasov A.P., Adamchik R.V., Kondyurova E.V., Prytkov V.A. Antioxidant enzyme gene polymorphism in chronic periodontitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2014;(6):1076. [In Russian].
34. Vnukov V.V., Panina S.B., Milyutina N.P., Krolevets I.V., Zabrodin M.A. Analysis of the relationship between antioxidant enzyme gene polymorphisms and their activity in post-traumatic gonarthrosis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bull. Exp. Biol. Med*. 2016;161(1):75–78. doi: 10.1007/s10517-016-3349-7
35. Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Ethno-genetic markers of antioxidant system (literature review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(4):166–171. [In Russian].
36. Pervushina O.A., Bairova T.A., Kolesnikova L.I. ALA16VAL polymorphism of superoxide dismutase 2 (SOD2) gene in Caucoid teenagers with hypertension, living in the Eastern Siberia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(6):111–114. [In Russian].
37. Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Sargaeva D.S., Kolesnikov S.I. CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 gene polymorphism in Buryat population. *Genetika = Genetics*. 2020;56(12):1427–1434. [In Russian]. doi: 10.31857/S0016675820120127
38. Bairova T.A., Ershova O.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Frequencies polymorphism of Q192R of the paraoxonase 1 gene of different ethnic groups of Eastern Siberia. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2020;(3):72–76. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2020.71.19
39. Semenova N.V., Madaeva I.M., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in menopausal women of ethnic groups. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2019;(6):30–38. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38
40. Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A., Grebenkina L.A. Association of (192) Q>R polymorphism of the paraoxonase gene with a lipid profile and components of lipid peroxidation and antioxidant protection in populations of Russians and Buryats from Eastern Siberia. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2015;51(2):193–197. [In Russian]. doi: 10.1134/S102279541502009X
41. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Osipova E.V., Gnusina S.V., Bardymova T.A. Lipid status and predisposing genes in patients with diabetes mellitus type 1 from various ethnic groups. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bull. Exp. Biol. Med*. 2015;160(2):278–280. doi: 10.1007/s10517-015-3149-5
42. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Pavlov V.S., Romakh L.P., Khrapova M.V., Serykh A.E., Gritsyk O.B., Kandalintseva N.V. Effect of new water-soluble phenolic antioxidants on the activity of Nrf2-driven enzymes, glutathione system, and Nrf2 translocation into

the nucleus. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(6):58–69. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200606

43. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashnyaya A.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Cherenkevich S.N. Chemosensitization of tumor cells by phenolic antioxidants: the role of the Nrf2 transcription factor. *Biofizika = Biophysics*. 2020;65(6):920–930. doi: 10.1134/S000635092006010X

44. Khrapov S.E., Kozhin P.M., Khrapova M.V., Serykh A.E., Romakh L.P., Pavlov V.S., Chechushkov A.V., Kholshin S.V., Zenkov N.K., Men'shchikova E.B. Increased expression of autophagy and NRF2-dependent signaling pathway genes by new monophenolic antioxidants depends on their structure. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(3):25–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210303

45. Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Men'shchikova E.B. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive system as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(5):5–25. [In Russian].

46. Pavlov V.S., Serykh A.E., Romakh L.P., Kovner A.V., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Khrapova M.V., Kandalintseva N.V., Martinovich G.G., Zenkov N.K., Men'shchikova E.B. Oncolytic activity of a new synthetic monophenolic antioxidant. *Fundamental Aspects of Compensatory-adaptive Processes*: coll. thes. rep. IX All-Russian scientific and practical conf., Novosibirsk, September 22–24, 2020. Novosibirsk: SB RAS, 2020. 111–112. [In Russian].

47. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch. Toxicol.* 2020;94(3):651–715. doi: 10.1007/s00204-020-02689-3

48. Kabanov A.V. Methods for determining thiol-disulfide balance and glutathione concentration in biological fluids. *Meditsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(S):237. [In Russian].

49. Solecka-Witulska B.A., Weise C., Kannicht C. Mass spectrometry-based method for detection and identification of free thiol groups in proteins. *Methods Mol. Biol.* 2019;1934:179–189. doi: 10.1007/978-1-4939-9055-9_12

50. Duysak T., Afzal A.R., Jung H. Determination of glutathione-binding to proteins by fluorescence spectroscopy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;11;557:329–333. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.04.016

51. Kalyniukova A., Studenyak Y., Cziáky Z., Jekő J., Balogh J. Determination of L-glutathione by spot test and spectrophotometric methods based on its interaction with phenazine. *Anal. Methods*. 2021;2;13(34):3779–3784. doi: 10.1039/d1ay00581b

52. Natyaganova L.V., Gavrilova O.A., Koleznikova L.R. Assessment of the system of lipid perox-

idation – antioxidant defense in children with essential arterial hypertension by the methods of spectrophotometry and chemiluminescence. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(5):56–59. [In Russian].

53. Kolenchukova O.A., Gvozdev I.I., Biryukova E.N., Sutormin O.S., Stepanova L.V., Smirnova S.V. Bioluminescent chemiluminescent markers for assessment of physical status of athletes for determination performance level. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Immunological Journal*. 2019; 22(2-2):804–806. [In Russian]. doi: 10.31857/S102872210006692-6

54. Teselkin Yu.O., Babenkova I.V., Osipov A.N. A modified chemiluminescent method for determination of the antioxidant capacity of biological fluids and tissues. *Biofizika = Biophysics*. 2019;64(5):708–716. doi: 10.1134/S0006350919050233

55. Petrova S.N., Maksimova I.A. Tokopherols in Okara (Soy Pulp): high efficient liquid chromatography. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv = Food Processing: Techniques and Technology*. 2020;50(2):194–203. [In Russian]. doi: 10.21603/2074-9414-2020-2-194-203

56. Yashin A.Ya. Determination of catechins in green tea samples by HPLC with an amperometric detector. *Analitika = Analytics*. 2020;10(3):204–211. [In Russian]. doi: 10.22184/2227-572X.2020.10.3.204.211

57. Zhao H., Zhang Y., Xue X., Dai K., Zheng W., Ma C., Zhu J., Liu Y., Zhang F. Analysis of nine antioxidants in vegetable oils by high performance liquid chromatography. *Se Pu*. 2020;38(7):841–846. [In Chinese]. doi: 10.3724/SP.J.1123.2019.11023

58. Pannakal T.S., Eilstein J., Prasad A., Ekhar P., Shetty S., Peng Z., Bordier E., Boudah S., Paillat L., Marrot L., ... Roy N. Comprehensive characterization of naturally occurring antioxidants from the twigs of mulberry (*Morus alba*) using on-line high-performance liquid chromatography coupled with chemical detection and high-resolution mass spectrometry. *Phytochem. Anal.* 2022;33(1):105–114. doi: 10.1002/pca.3072

59. Khodos M.Ya., Kazakov Ya.E., Vidrevich M.B., Brainina Kh.Z. Monitoring of oxidative stress in biological objects. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2017;14(3):262–274. [In Russian]. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-3-262-274

60. Aronbaev D.M., Musaeva S.A., Aronbaev S.D., Shertaeva A.A. Electrochemical methods and devices for the determination of antioxidants. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2017;(3):16–24. [In Russian].

Сведения об авторах:

Ольга Андреевна Никитина, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Марина Александровна Даренская, д.б.н., ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Наталья Викторовна Семёнова, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru

Любовь Ильинична Колесникова, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992,

e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors:

Olga A. Nikitina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Marina A. Darenskaya, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3255-2013,

e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Natalia V. Semenova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru

Lubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-3354-2992,

e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила в редакцию 23.03.2022

После доработки 11.04.2022

Принята к публикации 24.04.2022

Received 23.03.2022

Revision received 11.04.2022

Accepted 24.04.2022