

# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА НА БИОСИСТЕМЫ

УДК 612.014.464:576.3/4

Поступила 4.03.2011 г.



**А.А. Мартусевич**, младший научный сотрудник отделения экспериментальной медицины;  
**С.П. Перетягин**, д.м.н., профессор, руководитель отделения экспериментальной медицины;  
**А.К. Мартусевич**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения экспериментальной медицины

Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии Минздравсоцразвития России, Н. Новгород, 603155,  
 Верхне-Волжская набережная, 18

Рассмотрена малоизученная форма активированного кислорода — синглетный кислород. Проанализированы физико-химические свойства (электронная конфигурация молекулы, реакционная способность, особенности). Указаны ферментативные и неферментативные пути генерации синглетного кислорода в организме. Подробно раскрыты биологические эффекты соединения как регулятора клеточной деятельности, в том числе определяющего механизм инициации апоптоза. Описана взаимосвязь генерации синглетного кислорода и фотодинамического эффекта. Систематизированы данные о молекулярных и клеточных механизмах действия синглетного кислорода на биологические системы. Показано, что синглетный кислород за счет собственной высокой реакционной способности может выступать как повреждающий агент в отношении структурных белков, ферментов и нуклеиновых кислот, приводя к формированию различной патологии (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, катаракта и др.). На клеточном уровне «мишенью» эффекта синглетного кислорода являются мембраны клеток, в которых под влиянием соединения происходит окислительная деградация фосфолипидов. Рассмотрена роль синглетного кислорода как центральной молекулы, обеспечивающей эффект фотодинамической терапии за счет регулирования «ансамбля» активных форм кислорода. Подчеркивается, что рациональное использование свойств синглетного кислорода как активной формы является основой фотодинамической терапии, находящей применение, в частности, при патологии онкологического и профиля.

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, синглетный кислород, перекисное окисление липидов, фотодинамическая терапия.

## English

## Molecular and cell mechanisms of singlet oxygen effect on biosystems

**A.A. Martusevich**, Junior Research Worker, the Experimental Medicine Department;  
**S.P. Peretyagin**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Experimental Medicine Department;  
**A.K. Martusevich**, PhD, Senior Research Worker, the Experimental Medicine Department

Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health and Social Development of Russia,  
 Verkhne-Volzhskaya naberezhnaya St., 18, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603155

There has been considered a poorly studied form of activated oxygen — singlet oxygen. Its physicochemical properties (electron configuration of a molecule, reactive capacity, features) are analyzed, and enzymic and nonenzymic ways of singlet oxygen generation in body are specified. There are shown in detail biological effects of the compound as a regulator of cell activity including that determining the mechanism of apoptosis initiation. The relation of singlet oxygen and photodynamic effect is described. There is organized the data on molecular and cell mechanisms of singlet oxygen effect of biological systems. Singlet oxygen due to its high reactivity is shown to have damage effect on structural proteins, enzymes and nucleic acids resulting in different pathologies (diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cataract, etc.). On cell level, “the target” of singlet oxygen effect is cell membranes where phospholipid oxidative degradation is initiated by singlet

Для контактов: Мартусевич Анастасия Анатольевна, тел. моб. +7 920-020-72-15.

oxygen. There is considered the role of singlet oxygen as a central molecule providing the effect of photodynamic therapy due to the regulation of “the ensemble” of active oxygen forms. The rational use of the properties of singlet oxygen as its active form is emphasized to be the base of photodynamic therapy. The latter is used in particular, in oncological and cardiosurgical pathologies.

**Key words:** active oxygen, singlet oxygen, lipid peroxidation, photodynamic therapy.

Многие физиологические процессы организма человека в норме и при патологии протекают с участием свободных радикалов, образующихся в результате окислительно-восстановительных реакций [1–5]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является важным фактором обновления состава мембран, модификации их функций и перехода клетки из одного функционального состояния в другое [1, 2, 6–13]. Повреждающему эффекту свободных радикалов и активированных форм кислорода (АФК) противостоит система противоокислительной защиты, главным действующим звеном которой являются антиоксиданты — соединения, способные тормозить окислительные процессы, уменьшать интенсивность свободно-радикального окисления, нейтрализовать свободные радикалы путем обмена собственного (в большинстве случаев) атома водорода на кислород свободных радикалов [1, 3, 5, 13–16]. АФК представляют собой ионы кислорода, свободные радикалы и перекиси как неорганического, так и органического происхождения (рис. 1). Это, как правило, небольшие молекулы с исключительной реактивностью благодаря наличию неспаренного электрона на внешнем электронном уровне [3, 17, 18]. Они постоянно образуются в живой клетке, являясь продуктами физиологического метаболизма кислорода или результатом действия ионизирующего излучения [4, 10, 19–23].

Одной из форм АФК является синглетный кислород (СК), который впервые был получен в 1924 г. Первый аппарат синглетно-кислородной терапии VALKION (Polyvalk AB, Швеция) появился на рынках медицинской аппаратуры в 1996 г. как альтернативный метод стимуляции антиоксидантной защиты, основанный на синглетно-триплетном дипольном переходе. Физико-химическая концепция синглетно-кислородной терапии базируется на фотохимической сенсibilизации воздуха и воды с созданием в активационной камере медицинского аппарата СК — высокорективного вещества с очень коротким периодом полураспада [19, 21, 24–27]. Вследствие трансформации СК образуются вторичные долгоживущие физиологически активные синглетно-кислородные факторы, вызывающие цепь биохимических и биофизических реакций внутри клеток [11, 17, 25, 28–32].

В 1998 г. научно-методический центр «Мединтех» (Украина) выполнил разработку, а с 2000 г. приступил к серийному производству аппаратов для синглетно-кислородной терапии

[3]. В качестве источника излучения для образования СК в аппарате используется генератор жесткого ультрафиолетового излучения. Для увеличения эффективности образования СК в аппаратах применен принцип двойной магнитной обработки пароводяной смеси. На первом этапе пароводяная смесь проходит турбовихревое омагничивание. На втором этапе выполняется ее активация жестким ультрафиолетовым излучением в магнитном поле. Предложенный принцип обработки пароводяной смеси способствует возникновению спиновой поляризации электронных облаков, энергетической устойчивости и увеличению эффективности терапевтического действия синглетно-кислородной смеси.

Оказалось также, что обработка пароводяной смеси жестким ультрафиолетовым и квазилазерным излучением в магнитном поле ведет к образованию не только СК, но и оксида азота (NO) [3, 10, 21, 33]. Известно, что оксид азота является универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов как в отдельной клетке, так и в целом организме [15, 34]. Этому мессенджеру, продуцирующемуся в организме эндотелием сосудов, придается особое значение в регуляции тонуса сосудов, воспаления и иммунного ответа [34–36]. Установлено, что данное соединение обладает сосудорасширяющим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, а также оказывает антиатерогенный эффект [32, 34, 36, 37].

**Физико-химические свойства синглетного кислорода**

Синглетный кислород — общее название для двух метастабильных состояний молекулярного кислорода с

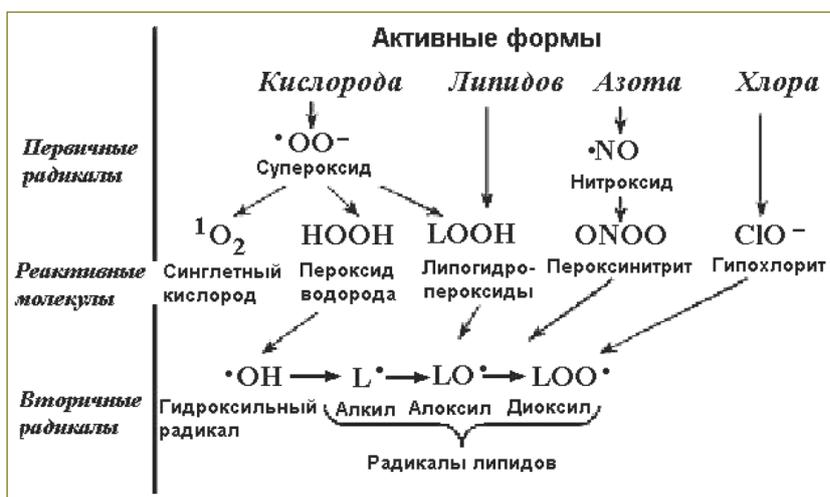


Рис. 1. Классификация биорадикалов [3]

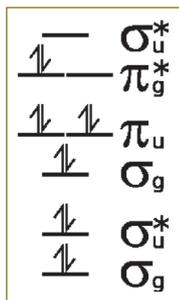


Рис. 2. Диаграмма молекулярных орбиталей для синглетного кислорода [3]

более высокой энергией, чем в основном, триплетном, состоянии (рис. 2).

Энергетическая разница между самой низкой энергией  $O_2$  в синглетном состоянии и наименьшей энергией триплетного состояния составляет около 11 400 К или 0,98 эВ и соответствует переходу в близком к ИК диапазоне (около 1270 нм) [2, 3, 38, 39]. В изолированной молекуле переход запрещен по правилам отбора, поэтому прямое возбуждение кислорода в основном состоянии светом для образования СК крайне маловероятно, хотя и возможно. Как следствие, СК в газовой фазе — экстремально долгоживущий (период полураспада состояния при нормальных условиях — 72 мин) [25, 29, 30, 33, 40, 41]. Взаимодействие с растворителями уменьшает время жизни до микросекунд или даже до наносекунд. Химия СК отличается от химии кислорода в основном состоянии. СК способен принимать участие в реакциях Дильса–Альдера. Он может быть сгенерирован в фотовозбуждаемых процессах переноса энергии от окрашенных молекул, таких как метиловый синий или порфирины, при спонтанном разложении триоксида водорода в воде или в реакции пероксида водорода с гипохлоритом [3, 39, 42]. Прямое определение СК возможно по его очень слабой фосфоресценции при 1270 нм, которая не видима глазом. Однако при высоких концентрациях СК может наблюдаться флюоресценция так называемых димолей синглетного кислорода (одновременная эмиссия двух молекул СК при столкновениях) как красное свечение при 634 нм [30, 39, 42].

### Биологические эффекты синглетного кислорода

В биологии млекопитающих СК рассматривают как одну из особых АФК [3, 19, 30]. В частности, это соединение связывают с окислением холестерина и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [28, 33, 43–45]. Антиоксиданты на основе полифенолов могут снижать концентрацию АФК и предотвращать данные эффекты. Предполагается, что молекулы СК могут оказаться важнейшими регуляторами клеточной жизнедеятельности, определяющими механизм инициации апоптоза [9, 10, 19, 31, 46]. У большинства живых клеток в темноте основным источником генерации СК служит спонтанная дисмутация супероксидных анионов. Вероятно, любая биологическая система, в которой образуется супероксидный анион-радикал, может быть активным источником СК [2, 3]. Однако последний возникает и в темновых ферментативных реакциях

в отсутствие супероксидного анион-радикала. Фотодинамический эффект обнаружен у всех живых организмов. У прокариот в результате фотодинамического действия индуцируются повреждения многих типов: утрата способности формировать колонии, повреждение ДНК, белков, клеточной мембраны [19, 28, 31, 33, 38, 47–50]. Причина указанных нарушений — фотоокисление некоторых аминокислот (метионина, гистидина, триптофана и др.), нуклеозидов, липидов, полисахаридов и других клеточных компонентов [2, 25, 28, 33]. Перехватчиками СК являются различные биологически активные соединения: липиды, аминокислоты, нуклеотиды, токоферолы и др. [5, 11, 13, 51–55].

То парадоксальное обстоятельство, что СК — высокоактивная электрофильная частица — оказывает антиоксидантное действие, можно объяснить инактивацией НАДФН-оксидазы. Следует отметить, что указанный эффект наблюдается лишь в узком диапазоне доз, тогда как высокие дозы цитотоксичны [3, 9, 16, 32].

Известно, что видимый и ультрафиолетовый свет малой интенсивности вызывает в клетках определенные фотобиологические процессы [19, 22, 29, 39, 56]. Существует определенная связь между действием СК и фотодинамической терапией (ФДТ), предлагаемой для лечения артериосклероза, ретенноза после ангиопластики, а также злокачественных новообразований [4, 25]. При ФДТ происходит образование СК, что отчасти обуславливает ее деструктивное влияние на биосистемы [8, 25, 27, 28, 37, 40, 57, 58]. Конкретные механизмы остаются невыясненными, однако ключевую роль играет образование цитотоксичных оксидантов, в частности СК.

### Молекулярные механизмы действия синглетного кислорода

Мембраноповреждающее действие высоких доз СК как АФК опосредуется следующими механизмами: в случае, когда окислительной деградации подвергается значительная часть мембранных фосфолипидов, липидная фаза мембраны становится более ригидной, что ограничивает конформационную подвижность полипептидной цепи, вследствие чего снижается функциональная активность ферментов, рецепторов и каналобразующих белков, встроенных в мембраны [1, 6, 8, 14]. Этому способствует образование межлипидных, межбелковых и липид-белковых поперечных сшивок за счет взаимодействия со вторичными продуктами ПОЛ [2, 3, 11]. Подобный ход событий сопровождается подавлением активности  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума и приводит к нарушению удаления  $Ca^{2+}$  из саркоплазмы [59–61]. Повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  способствует увеличению темпов его проникновения в клетку из внеклеточной среды. Это связано с тем, что при ПОЛ в гидрофобной части жирной кислоты появляется гидрофильная перекисная группа. Если в каждом из монослоев мембраны комплексы подобных окисленных фосфолипидов оказываются расположенными друг против друга, то в мембране образуются каналы повышенной проницае-

мости (кластеры), проходимость, в частности, для катионов  $\text{Ca}^{2+}$  [1, 18, 61]. Чрезмерное расширение таких кластеров может стать основой фрагментации и разрушения мембран сарколеммы и саркоплазматического ретикула. Появление в гидрофобной области липидного бислоя мембран гидрофильных перекисных групп делает белковые компоненты более доступными для протеолитических ферментов, что способствует деструкции биомембран [1, 2, 62]. В результате прямого окисления сульфгидрильных групп в активных центрах ферментов (в том числе локализованных в мембранах) происходят инактивация последних и увеличение проницаемости мембран, разрушение соединений, обладающих антиоксидантной активностью (витаминов, стероидов, убихинона) [7, 17, 28, 40, 44, 63].

Низкие дозы СК, напротив, оказывают мембранопротекторное действие, обусловленное увеличением проницаемости мембраны для  $\text{Ca}^{2+}$  при одновременной активации  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы, ответственной за удаление  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы и расслабление мышц [1, 20]. Показано, что данное изменение активности фермента, способствующее улучшению сократительной функции мышцы, происходит именно за счет накопления гидроперекисей фосфолипидов (прежде всего, первичных молекулярных продуктов ПОЛ) [3, 11, 14, 43].

Кроме того, воздействие низких доз СК может оказывать активирующее влияние на циклооксигеназу, играя важную роль в кинетике ферментативного каскада реакций, способствующих образованию простагландинов [1, 17, 33, 64].

### Экспериментально-клиническая оценка эффекта синглетного кислорода

Экспериментальное подтверждение участия СК в процессе ПОЛ получено рядом авторов [19, 29, 40]. Так, СК вызывает окислительное повреждение белков, например коллагена эпителия кожи, каталазы, супероксиддисмутазы [22, 28, 33], а также ДНК в результате модификации гуанилового основания [23, 25, 38]. В то же время показано, что мутагенное действие такого мощного потенциального источника СК, как фотовозбужденный рибофлавин или люмифлавин, связано с супероксидным анионом-радикалом, но не с СК [23, 57]. СК играет ключевую роль при развитии ряда патологических процессов, таких как катаракта [3], протопорфирии [24], синдром ишемии-реперфузии [63], сахарный диабет [44, 65] и др. Экспериментально доказано его участие в процессах фагоцитоза [10]. В организме СК образуется в неферментативных процессах, протекающих с участием фотосенсибилизаторов [21, 24, 26, 29, 56], или с помощью ферментов, например миелопероксидазы [19, 36, 66]. В последнем случае количество соединения, генерируемого фагоцитами, может составлять до 19% от всего поглощенного кислорода [40, 58, 59].

С учетом того, что кислород является составной частью и обязательным компонентом фотодинамической реакции, существуют две основные теории, объясняющие механизм противоопухолевого действия ФДТ [21, 24, 25, 37, 58]. Первая из них объясняет основной

повреждающий эффект ФДТ внутриклеточными изменениями вследствие взаимодействия с АФК, основной из которых является СК. М.А. Малковым с соавт. [24] показано, что один из вариантов ФДТ — применение лазера с копропорфириновым фотосенсибилизатором — в экспериментах на собаках, имеющих опухоли различной локализации, опосредует эффект через образование в тканях СК. Показано, что обработка человеческих моноцитов СК снижает продукцию ими АФК с участием НАДФН-оксидазы. Это может иметь существенное значение для объяснения положительного эффекта ФДТ при рестенозе после ангиопластики [58].

Исследования механизмов действия и образования СК, в том числе продуцируемого при ФДТ, носят поисковый характер, поэтому для обоснования эффективного клинического применения рассматриваемых технологий необходимы дальнейшие изыскания в данной области.

### Литература

1. Болдырев А.А. Введение в биомембранологию. М: Изд-во МГУ; 1990; 208 с.
2. Казимирко В.К. и др. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. Киев: Морион; 2004; 160 с.
3. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: Изд-во БГУ; 2004; 174 с.
4. Commoner B., Townsend J., Pake G.E. Free radicals in biological materials. *Nature* 1954; 174: 689–691.
5. Young I.S., Woodside J.V. Antioxidant in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176–186.
6. Кондрашова М.Н., Евтодиенко Ю.В., Миронова Г.Д. и др. Биофизика сложных систем и радиационных нарушений. М: Наука; 1977; 249–271.
7. Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов. *Архив патологии* 2001; 6: 44–49.
8. Мерзляк М.Н., Соболев А.С. Роль супероксидных анионрадикалов и синглетного кислорода в патологии мембран. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика. Т. 5. М: ВИНТИ; 1975; 18–165.
9. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
10. Fialkow L., Wang Y., Downey G.P. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radical Biol Med* 2007; 42: 153–164.
11. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal* 2007; 19: 1807–1819.
12. Kondrashova M.N. et al. Preservation of native properties of mitochondria in rat liver homogenate. *Mitochondrion* 2001; 1: 249–267.
13. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291–295.
14. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. Oxford, UK: Oxford University Press; 1999.
15. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 315–424.
16. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 222–239.
17. D'Autréaux B., Toledano M.B. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 813–824.
18. Wu W.S. The signaling mechanism of ROS in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 695–705.
19. Briviba K., Klorz I.-O., Sics H. Toxic and signaling effects of photochemically or chemically generated singlet oxygen in biological systems. *Biol Chem* 1997; 378: 1259–1265.

20. Cadenas E., Davies K.J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging. *Free Radical Biol Med* 2000; 29: 222–230.
21. Chen W.R. et al. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment. *Cancer Lett* 1997; 115: 25–30.
22. Landry M.P. et al. Characterization of photoactivated singlet oxygen damage in single-molecule optical trap experiments. *Biophys J* 2009; 97(8): 2128–2136.
23. Ribeiro D.T. et al. Singlet oxygen induced DNA damage and mutagenicity in a singlestranded SV40-based shuttle vector. *Photochem Photobiol* 1992; 55: 39–45.
24. Малков М.А., Петрищев Н.Н., Мишуткин С.Н. Разработка способа фотодинамической терапии для лечения неопластических новообразований с использованием фотосенсибилизатора на основе препарата копропорфин. *Фундаментальные исследования* 2008; 1: 141–146.
25. Hallett F.R., Hallett B.P., Snipes W. Reactions between singlet oxygen and the constituents of nucleic acids. Importance of reactions in photodynamic processes. *Biophys J* 1970; 10: 305–315.
26. Flors C. et al. Imaging the production of singlet oxygen in vivo using a new fluorescent sensor, singlet oxygen sensor green (R). *J Exp Bot* 2006; 57: 1725–1734.
27. Trabanco A.A. et al. A seco-porphyrazine: Superb sensitizer for singlet oxygen generation and endoperoxide synthesis. *Synlett* 2000; 7: 1010–1012.
28. Davies M.J. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 305: 761–770.
29. Frederiksen P.K., Jorgensen M., Ogilby P.R. Two-photon photosensitized production of singlet oxygen. *J Am Chem Soc* 2001; 123: 1215–1221.
30. Krasnovsky A.A.Jr. Singlet molecular oxygen in photobiochemical systems: IR phosphorescence studies. *Membr Cell Biol* 1998; 12(5): 665–690.
31. Ribeiro D.T. et al. Singlet oxygen induces predominantly G to T transversions on a singlestranded shuttle vector replicated in monkey cells. *Free Radical Res* 1994; 21: 75–83.
32. West J.D., Marnett L.J. Endogenous reactive intermediates as modulators of cell signaling and cell death. *Chem Res Tox* 2006; 19: 173–194.
33. Davies M.J. Reactive species formed on proteins exposed to singlet oxygen. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3: 17–25.
34. Grisham M.B., Jour'dHeuil D., Wink D.A. Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implication in inflammation. *Am J Physiol* 1998; 278: G315–G321.
35. Blaylock M.G. et al. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on apoptosis in human polymorphonuclear leukocytes. *Free Radical Biol Med* 1998; 25: 748–752.
36. Vazquez-Vivar J., Kalyanaram B. Generation of superoxide from nitric oxide synthase. *FEBS* 2000; 481: 304–307.
37. Tang W. et al. In vitro activation of mitochondria-caspase signaling pathway in sonodynamic therapy-induced apoptosis in sarcoma 180 cells. *Ultrasonics* 2010; 50(6): 567–576.
38. Ravanat J.L. et al. Singlet oxygen induces oxidation of cellular DNA. *J Biol Chem* 2000; 275: 40601–40604.
39. Schweitzer C., Schmidt R. Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen. *Chem Reviews* 2003; 103(5): 1685–1757.
40. Hulten L.M., Holmstrom M., Soussi B. Effect of singlet oxygen energy on reactive oxygen species generation by human monocytes. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(11/12): 1203–1207.
41. Landry M.P. et al. Characterization of photoactivated singlet oxygen damage in single-molecule optical trap experiments. *Biophys J* 2009; 97(8): 2128–2136.
42. Ovchinnikov M.Yu., Khursan S.L., Kazakov D.V., Adam W. The theoretical trajectory for the chloride-ion-induced generation of singlet oxygen in the decomposition of dimethyldioxirane. *J Photochem Photobiol* 2010; 210: 100–107.
43. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Томского ун-та; 2004; 202 с.
44. Evans J.L. et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2003; 23: 599–622.
45. Papaharalambus C.A., Griending K.K. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17: 48–54.
46. Melley D.D., Evans T.W., Quinlan G.J. Redox regulation of neutrophil apoptosis and the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Sci (London)* 2005; 108: 413–424.
47. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М: МАИК «Наука/Интерпериодика»; 2001; 343 с.
48. Меньщикова Е.Б. Молекулярно-клеточные механизмы развития «окислительного стресса». Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск; 1998.
49. Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М: Фирма «Слово»; 2006; 556 с.
50. Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2008; 284 с.
51. Palmer H.J., Paulson E.K. Reactive oxygen species and antioxidants in signal transduction and gene expression. *Nutr Reviews* 1997; 55: 353–361.
52. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и СОД в тканях организма. *Успехи современной биологии* 1989; 108(1): 71–81.
53. Саакян И.Р. и др. Физиологическая активация перекисного окисления отрицательными аэроионами. *Биофизика* 1998; 43(4): 580–587.
54. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии. *Современные проблемы науки и образования* 2006; 6: 21–26.
55. Янькова В.И., Кнышова В.В., Ланкин В.З. Механизмы коррекции окислительного стресса антиоксидантами из морских гидробионтов при алиментарных дислипидемиях. *Бюллетень СО РАМН* 2010; 30(1): 64–69.
56. Grether-Beck S., Buettner R., Krutman J. Ultraviolet A radiation-induced expression of human genes: molecular and photobiological mechanism. *Biol Chem* 1997; 378: 1231–1236.
57. Lundqvist H., Dahlgren C. Isoluminol-enhanced chemiluminescence: a sensitive method to study the release of superoxide anion from human neutrophils. *Free Radical Biol Med* 1996; 20: 785–792.
58. Sluiter W. et al. Prevention of late lumen loss after coronary angioplasty by photodynamic therapy: role of activated neutrophils. *Mol Cell Biochem* 1996; 157: 233–238.
59. Forman H.J., Torres M. Redox signaling in macrophages. *Mol Asp Med* 2001; 22: 89–216.
60. Novo E., Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2008; 1(5): 1–58.
61. Woon L.A. et al. Ca<sup>2+</sup> sensitivity of phospholipid scrambling in human red cell ghosts. *Cell Calcium* 1999; 5(4): 313–320.
62. Rojkind M. et al. Role of hydrogen peroxide and oxidative stress in healing responses. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1872–1891.
63. Лакомкин В.П. и др. Защитное действие убикинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология* 2002; 42(12): 51–55.
64. Камышников В.Ф. Справочник по клинико-химической лабораторной диагностике. Т. 2. Минск; 2002; 480 с.
65. Houstis N., Rosen E.D., Lander E.S. Reactive oxygen species have a casual role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440: 944–948.
66. Yasui K. et al. Superoxide dismutase as a potential inhibitory mediator of inflammation via neutrophil apoptosis. *Free Radical Res* 2005; 39: 755–762.

## References

1. Boldyrev A.A. *Vvedenie v biomembranologiyu* [Introduction to biomembranology]. Moscow: Izd-vo MGU; 1990; 208 p.

2. Kazimirko V.K. et al. *Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaya terapiya* [Free radical oxidation and anti-oxidant therapy]. Kiev: Morion; 2004; 160 p.
3. Kostyuk V.A., Potapovich A.I. *Bioradikaly i bioantioksidanty* [Bioradicals and bioantioxidants]. Minsk: Izd-vo BGU; 2004; 174 p.
4. Commoner B., Townsend J., Pake G.E. Free radicals in biological materials. *Nature* 1954; 174: 689–691.
5. Young I.S., Woodside J.V. Antioxidant in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176–186.
6. Kondrashova M.N., Evtodienko Yu.V., Mironova G.D. et al. *Biofizika slozhnykh sistem i radiatsionnykh narusheniy* [Biophysics of complex systems and radiation defects]. Moscow: Nauka; 1977; p. 249–271.
7. Kryzhanovskiy G.N. *Arh Patol — Pathology archives* 2001; 6: 44–49.
8. Merzlyak M.N., Sobolev A.S. Rol' superoksidnykh anion-radikalov i singletnogo kisloroda v patologii membran. V kn.: *Itogi nauki i tekhniki. Biofizika. T. 5* [The role of superoxide radicals and singlet oxygen in membrane pathology. In: The results of science and technology. Biophysics. Vol. 5]. Moscow: VINITI; 1975; p. 118–165.
9. Drege W. Free radical reactions in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
10. Fialkow L., Wang Y., Downey G.P. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radical Biol Med* 2007; 42: 153–164.
11. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal* 2007; 19: 1807–1819.
12. Kondrashova M.N. et al. Preservation of native properties of mitochondria in rat liver homogenate. *Mitochondrion* 2001; 1: 249–267.
13. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antibiotics. *Exp Physiol* 1997; 82: 291–295.
14. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1999.
15. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 315–424.
16. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 222–239.
17. D'Autreaux B., Toledano M.B. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 813–824.
18. Wu W.S. The signaling mechanism of ROS in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 695–705.
19. Briviba K., Klorz I.-O., Sics H. Toxic and signaling effects of photochemically or chemically generated singlet oxygen in biological systems. *Biol Chem* 1997; 378: 1259–1265.
20. Cadenas E., Davies K.J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging. *Free Radical Biol Med* 2000; 29: 222–230.
21. Chen W.R. et al. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment. *Cancer Lett* 1997; 115: 25–30.
22. Landry M.P. et al. Characterization of photoactivated singlet oxygen damage in single-molecule optical trap experiments. *Biophys J* 2009; 97(8): 2128–2136.
23. Ribeiro D.T. et al. Singlet oxygen induced DNA damage and mutagenicity in a singlestranded SV40-based shuttle vector. *Photochem Photobiol* 1992; 55: 39–45.
24. Malkov M.A., Petrishchev N.N., Mishutkin S.N. *Fundamental'nye issledovaniya — Fundamental Researches* 2008; 1: 141–146.
25. Hallett F.R., Hallett B.P., Snipes W. Reactions between singlet oxygen and the constituents of nucleic acids. Importance of reactions in photodynamic processes. *Biophys J* 1970; 10: 305–315.
26. Flors C. et al. Imaging the production of singlet oxygen in vivo using a new fluorescent sensor, singlet oxygen sensor green (R). *J Exp Bot* 2006; 57: 1725–1734.
27. Trabanco A.A. et al. A seco-porphyrazine: Superb sensitizer for singlet oxygen generation and endoperoxide synthesis. *Synlett* 2000; 7: 1010–1012.
28. Davies M.J. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 305: 761–770.
29. Frederiksen P.K., Jorgensen M., Ogilby P.R. Two-photon photosensitized production of singlet oxygen. *J Am Chem Soc* 2001; 123: 1215–1221.
30. Krasnovsky A.A.Jr. Singlet molecular oxygen in photobiochemical systems: IR phosphorescence studies. *Membr Cell Biol* 1998; 12 (5): 665–690.
31. Ribeiro D.T. et al. Singlet oxygen induces predominantly G to T transversions on a singlestranded shuttle vector replicated in monkey cells. *Free Radical Res* 1994; 21: 75–83.
32. West J.D., Marnett L.J. Endogenous reactive intermediates as modulators of cell signaling and cell death. *Chem Res Tox* 2006; 19: 173–194.
33. Davies M.J. Reactive species formed on proteins exposed to singlet oxygen. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3: 17–25.
34. Grisham M.B., Jour'd'Heuil D., Wink D.A. Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implication in inflammation. *Am J Physiol* 1998; 278: G315–G321.
35. Blaylock M.G. et al. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on apoptosis in human polymorphonuclear leukocytes. *Free Radical Biol Med* 1998; 25: 748–752.
36. Vazquez-Vivar J., Kalyanaram B. Generation of superoxide from nitric oxide synthase. *FEBS* 2000; 481: 304–307.
37. Tang W. et al. In vitro activation of mitochondria-caspase signaling pathway in sonodynamic therapy-induced apoptosis in sarcoma 180 cells. *Ultrasonics* 2010; 50(6): 567–576.
38. Ravanat J.L. et al. Singlet oxygen induces oxidation of cellular DNA. *J Biol Chem* 2000; 275: 40601–40604.
39. Schweitzer C., Schmidt R. Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen. *Chem Reviews* 2003; 103(5): 1685–1757.
40. Hulten L.M., Holmstrom M., Soussi B. Effect of singlet oxygen energy on reactive oxygen species generation by human monocytes. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(11/12): 1203–1207.
41. Landry M.P. et al. Characterization of photoactivated singlet oxygen damage in single-molecule optical trap experiments. *Biophys J* 2009; 97(8): 2128–2136.
42. Ovchinnikov M.Yu., Khursan S.L., Kazakov D.V., Adam W. The theoretical trajectory for the chloride-ion-induced generation of singlet oxygen in the decomposition of dimethyldioxirane. *J Photochem Photobiol* 2010; 210: 100–107.
43. Novitskiy V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. *Fiziologiya i patofiziologiya eritrotsita* [Erythrocyte physiology and pathophysiology]. Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta; 2004; 202 p.
44. Evans J.L. et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2003; 23: 599–622.
45. Papaharalambus C.A., Griendling K.K. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17: 48–54.
46. Melley D.D., Evans T.W., Quinlan G.J. Redox regulation of neutrophil apoptosis and the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Sci (London)* 2005; 108: 413–424.
47. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. *Okislitel'nyy stress. Biokhimicheskiy i patofiziologicheskiy aspekty* [Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow: MAIK "Nauka/Interperiodika"; 2001; 343 p.
48. Men'shchikova E.B. *Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy razvitiya "okislitel'nogo stressa"*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Molecular cell mechanisms of "oxidative stress" development. Abstract of Dissertation for the degree of Doctor of Medical Science]. Novosibirsk; 1998.
49. Men'shchikova E.B. et al. *Okislitel'nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants]. Moscow: Firma "Slovo"; 2006; 556 p.
50. Men'shchikova E.B. et al. *Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya* [Oxidative stress. Pathological conditions and diseases]. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2008; 284 p.
51. Palmer H.J., Paulson E.K. Reactive oxygen species and antioxidants in signal transduction and gene expression. *Nutr Reviews* 1997; 55: 353–361.
52. Dubinina E.E. *Uspekhi sovremennoy biologii — Advances in Modern Biology* 1989; 108(1): 71–81.
53. Saakyan I.R. et al. *Biofizika — Biophysics* 1998; 43(4): 580–587.

54. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya — Present Problems of Science and Education* 2006; 6: 21–26.
55. Yan'kova V.I., Knyshova V.V., Lankin V.Z. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN — Bulletin of Siberia Branch of RAMS* 2010; 30(1): 64–69.
56. Grether-Beck S., Buettner R., Krutman J. Ultraviolet A radiation-induced expression of human genes: molecular and photobiological mechanism. *Biol Chem* 1997; 378: 1231–1236.
57. Lundqvist H., Dahlgren C. Isoluminol-enhanced chemiluminescence: a sensitive method to study the release of superoxide anion from human neutrophils. *Free Radical Biol Med* 1996; 20: 785–792.
58. Sluiter W. et al. Prevention of late lumen loss after coronary angioplasty by photodynamic therapy: role of activated neutrophils. *Mol Cell Biochem* 1996; 157: 233–238.
59. Forman H.J., Torres M. Redox signaling in macrophages. *Mol Asp Med* 2001; 22: 89–216.
60. Novo E., Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2008; 1(5): 1–58.
61. Woon L.A. et al.  $Ca^{2+}$  sensitivity of phospholipid scrambling in human red cell ghosts. *Cell Calcium* 1999; 5(4): 313–320.
62. Rojkind M. et al. Role of hydrogen peroxide and oxidative stress in healing responses. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1872–1891.
63. Lakomkin V.L. et al. *Kardiologia — Cardiology* 2002; 42(12): 51–55.
64. Kamyshnikov V.F. *Spravochnik po kliniko-khimicheskoy laboratornoy diagnostike. T. 2* [Guide to clinical chemical laboratory diagnosis. Volume 2]. Minsk; 2002; 480 p.
65. Houstis N., Rosen E.D., Lander E.S. Reactive oxygen species have a casual role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440: 944–948.
66. Yasui K. et al. Superoxide dismutase as a potential inhibitory mediator of inflammation via neutrophil apoptosis. *Free Radical Res* 2005; 39: 755–762.