

ТЕРАПІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.01.03>
УДК 612.015:577.1

О.М. Ковальова, Т.М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Україна

БІОЛОГІЧНЕ ТА МЕДИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Стаття присвячена антиоксидантній системі організму людини в контексті біологічного та медичного значення. Подано класифікацію антиоксидантів відповідно до фізико-хімічних властивостей, біоорганічних сполук, біохімічних ефектів та механізмів реалізації антиоксидантного захисту. Наведено процеси вільнорадикального окиснення і механізми антиоксидантного захисту в фізіологічних та патологічних умовах. Подано характеристику компонентів глутатіонової системи, а саме: глутатіону та ензимів – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та глутатіонтрансферази. Значну увагу приділено марганець-супероксиддисмутазі, ферменту антирадикального захисту, як фундаментальному регулятору клітинної проліферації, медіатору метаболізму та апоптозу. Інтерпретація змін антиоксидантного ензиму мітохондріального походження з прогностичних позицій трактується на підставі результатів клінічних спостережень, проведених ученими при різних захворюваннях людей. Підкреслюється доцільність визначення марганець-супероксиддисмутази в клінічній практиці для діагностичного пошуку направленості патологічного процесу, своєчасного виявлення ускладнень та призначення адекватної терапії.

Ключові слова: антиоксидантна система, класифікація, глутатіонова система, марганець-супероксиддисмутаза.

Вступ

Експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що в організмі людини вільнорадикальне перекисне окиснення (ВРПО) виконує фундаментальну роль і бере участь у провідних метаболічних процесах. Продукти ВРПО – це активні форми кисню, що постійно утворюються в організмі, є компонентами клітинного аеробного метаболізму, іонного транспорту, відповідальні за побудову необхідних ензимів, проліферацію Т-клітин, апоптозу, речовин для захисту від бактерій, вірусів, чужорідних клітин та здійснюють імунотуляцію і імунний захист [1, 2].

Вільнорадикальні реакції необхідні для активації транскрипційних факторів за участі експресії генів, здійснюють трансдукцію гор-

мональних та клітинних сигналів, регулюють процеси біоенергетичного обміну, експресію цитокінів, фактора росту, лежать в основі синтезу багатьох біологічно активних речовин, таких як лейкотрієни, макроергічні сполуки, пуринові дезоксирибонуклеотиди та ін. [3].

Продукти ВРПО – вторинні вільні радикали, прооксиданти, представлені молекулярними частинками з непарними електронами на зовнішній орбіті, нестабільні, характеризуються високими реакційними властивостями, тому здатні взаємодіяти як між собою, так і з біологічними макромолекулами, органічними субстратами, такими як ліпіди, протеїни, ДНК, ініціюють етапи іонного транспорту, конформацію білків і ліпідів, отже, здійснюють рушій-

ний вплив на структури і функції мембран, призводячи до їхніх змін. Вільні радикали здатні зв'язуватися з ДНК та білками ядерного хроматину з подальшим порушенням реплікації та транскрипції.

Серед множинних чинників патології людини належна увага приділена впливу оксидантів, які запускають патофізіологічний каскад формування захворювань [4]. Накопичення прооксидантів відбувається двома шляхами: використовуючи ендогенні та екзогенні джерела. Ендогенні вільні радикали утворюються внаслідок імунної активації клітин, запалення, інфекції, ішемії, старіння, значного фізичного навантаження, навіть психічного стресу, захворювань із метаболічними порушення та інших причин. Джерелом екзогенних вільних радикалів є іонізуюча радіація, сигаретний дим, солі важких металів, забруднення навколишнього середовища, харчові консерванти та ін.

Характер процесів ВРПО в організмі людини залежить від концентрації кисню в тканинах, а також від активності створеної в процесі еволюції системи, яка містить сполуки, що контролюють всі етапи вільнорадикальних реакцій, завдяки чому існує баланс між процесами вільнорадикального окиснення і механізмами захисту від дії вільних радикалів. В умовах зниження рівноваги між синтезом та елімінацією форм активного кисню (супероксидрадикал, гідроксилрадикал, аніонрадикал і синглетний кисень), звантаження надлишку вільними радикалами та зниження захисту формується феномен окисного стресу, що відіграє значну роль у розвитку хронічних та дегенеративних хвороб. Для протидії окисному стресу провідне значення має антиоксидантна система захисту (АОЗ) завдяки наявності речовин, які виробляються природно [5]. Ці молекули спільно діють на вільні радикали з метою протистояти їхнім ефектам, що пошкоджують клітини та відповідно тканини організму.

Класифікація антиоксидантної системи захисту. АОЗ – це комплекс механізмів клітин, тканин, органів та систем, спрямованих на контроль і корекцію окислювального гомеостазу в організмі. Існують декілька підходів до класифікації компонентів АОЗ. Запропоновано розподіл на *екзогенні та ендогенні антиоксиданти* відповідно до їхнього походження.

У природному середовищі налічуються різні сполуки, які здатні реагувати з вільними радикалами в організмі і тому мають захисні властивості, так звані екзогенні антиоксиданти, до яких належать харчові антиоксиданти, вони не здатні утворюватися в організмі, тому повинні доставлятися у складі їжі або спеціальних додатків. Ендогенними антиоксидантами є: фенольні сполуки – токофероли, поліфероли (вітамін Р); убіхінони – убіхінон, коензим Q10; ретиноли та β-каротини; статеві гормони; різні ферменти та ін. Вони є базовими регуляторами клітинного метаболізму відповідно до заключного результату дії, спрямованої на відновлення макромолекул нуклеїнових кислот і білків, деяких складових мембран.

В історичному аспекті слід згадати класифікацію, яка за основу розподілу антиоксидантів обрала їхні фізико-хімічні властивості, у такий спосіб були виділені *жиророзчинні і водорозчинні сполуки*. До першої групи включені вітаміни групи Е (токоферол) – основний антиоксидант біологічних мембран; вітаміни групи К, вітамін А і його провітамін Р-каротин; білірубін; стероїдні гормони та ін. До водорозчинних антиоксидантів відносяться перш за все вітамін С (аскорбінова кислота); а також глутатіон (трипептид, який складається із залишків амінокислот гліцину, цистеїну та глутамінової кислоти); сірковмісні амінокислоти; сечова кислота; цистеїн; селен та ін. Деякі з низькомолекулярних антиоксидантів (глутатіон, убіхінон, сечова кислота) є ендогенними антиоксидантами, інші (вітаміни А, Е, С і каротиноїди) – екзогенними антиоксидантами, тому що не синтезуються в організмі і повинні поступати з їжею.

Інша класифікація виділяє дві категорії антиоксидантів: *ензиматичні та неензиматичні*. Ензиматична АОЗ представлена супероксиддисмутазою (СОД), каталазою, глутатіонпероксидазою, глутатіонтрансферазою, глутатіонредуктазою, тіоредоксином та пероксиредоксином. До неензиматичної АОЗ відносять ряд речовин, які є представниками різних класів хімічних сполук низькомолекулярної і білкової природи. Неензиматичні антиоксиданти розподіляють на метаболічні та ті, що потрапляють в організм із харчовими продуктами або додатково у різних формах. Метаболічні антиоксиданти належать до ендогенних і утворюються в організмі внаслідок

перетворень, наприклад: глутатіон, α -ліпоева кислота, L-аргінін, коензим Q10, мелатонін, сечова кислота, білірубін, трансферин та ін. Неензиматичний процес відбувається під час оксидативного фосфорилування (аеробного дихання) у мітохондріях [6]. Неензиматичними екзогенними скавенджерами АОЗ вважають: вітамін А (ретинол 2), вітамін Е (альфа-токоферол), вітамін С (аскорбінова кислота), флавоноїди, каротиноїди, метали (селен, цинк, марганець), убіхінони та ін.

Існує класифікація антиоксидантної системи з огляду на біоорганічну конкретну сполуку та її біохімічні ефекти. Виділяють такі категорії антиоксидантів: глутатіон; ензими; вітаміни; вітаміноподібні речовини; метали та мікроелементи. До ензимів належать: глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза, глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, каталаза; до вітамінів – α -токоферол (вітамін Е), ретинол (вітамін А), L-аскорбінова кислота (вітамін С), рутин (вітамін Р), нікотинамід (вітамін РР, вітамін В₅), біотин (вітамін Н), піридоксин, ціанокобаламін (вітамін В₁₂). До вітаміноподібних речовин – α -ліпоева кислота, убіхінон, до металів та мікроелементів – селен, цинк, мідь, залізо, марганець та кобальт. Селен входить до складу глутатіонпероксидази; цинк, мідь і марганець – до складу СОД; залізо – до складу каталази.

У зв'язку з подальшим поглибленим вивченням властивостей антиоксидантних сполук у живих організмах та характеру відповіді на пошкоджуючі ефекти вільних радикалів останнім часом було запропоновано класифікацію за механізмом реалізації АОЗ. З огляду на механізми редокс-залежної регуляції метаболічних процесів антиоксидантні молекули розподіляються на різні категорії. За основу віднесення антиоксидантів до конкретної лінії покладено їхню стратегію захисту в живих організмах, що полягає в гальмуванні перекисного окиснення ліпідів, пригніченні ланцюгової реакції шляхом поглинання пероксильних радикалів та виконання ролі скавенджерів, захисту клітин від руйнування та їхнього відновлення. Базуючись на механізмах реалізації антиоксидантного ефекту, було запропоновано виділяти антиоксиданти першої, другої, третьої та четвертої лінії захисту [7].

До першої лінії захисту відносять такі антиоксиданти: каталаза, глутатіонпероксидаза,

СОД. Їхня роль полягає у пригніченні та попередженні формування вільних реактивів у клітинах. Ці три ключових ензими швидко каталітично перетворюють супероксидні радикали в перекис водню і кисень, тим самим нейтралізують молекули, що потенційно спроможні мати властивості вільних радикалів або індукувати утворення інших радикалів. Каталаза каталізує розщеплення пероксиду водню, глутатіонпероксидаза – руйнування пероксиду водню, СОД – реакції знешкодження пероксидних сполук.

Антиоксиданти другої лінії захисту розглядають як скавенджери, які впливають на активні радикали завдяки втручанням в ланцюгову окисну-відновну реакцію. Вони нейтралізують або поглинають вільні радикали, перетворюючись самі на активні радикали, але з меншими пошкоджуючими властивостями. «Нові радикали» дуже легко нейтралізуються і стають зовсім безпечними. До цієї категорії відносять такі антиоксиданти: аскорбінова кислота, убіхінон, глутатіон та ін.

Антиоксиданти третьої лінії захисту виконують свою роль в умовах, коли вже відбувся процес пошкодження клітин на тлі оксидантного стресу. Вони беруть участь у репарації біомолекул та реконструкції пошкоджених мембран клітин. До антиоксидантів цієї лінії належать системні ензими репарації ДНК (полімерази, нуклеази, глюкозилази), протеолітичні ензими (протеїнази, протеази, пептидази), які розташовані в цитозолі та мітохондріях клітин. Механізм антиоксидантного ефекту цих сполук полягає в розпізнаванні, руйнуванні та видаленні окислених протеїнів, ДНК та ліпідів. Подібний механізм репарації пошкоджених біомолекул дозволяє попередити їхню акумуляцію, знизити токсичну дію в тканинах та шкідливий вплив на молекулярну структуру плазматичної мембрани.

Антиоксиданти четвертої лінії захисту залучають адаптивні механізми, що сприймають сигнали, потрібні для продукції вільних радикалів з метою запобігання їхньому утворенню або подальшій реакції. Сигнали, що генеруються у відповідь на вільні радикали, індукують утворення та транспорт відповідного антиоксиданту.

Біологічні ефекти антиоксидантних ензимів. В організмі існує оптимальне співвідношення між процесами вільнорадикального

окиснення і механізмами захисту від дії вільних радикалів, що характерно для нормальних фізіологічних процесів. За певних умов цей баланс може зрушитися, що призведе до формування оксидантного стресу з розвитком патофізіологічного каскаду, який є фундаментом формування різних захворювань. Причина цього вельми важливого феномена полягає в наявності тривалої, значної дії прооксидантних факторів та гальмуванні того чи іншого ланцюга АОЗ. Захист від активних форм кисню залежить головним чином від активності антиоксидантної системи, її здатності ефективної утилізації жирнокислотних і ліпідних гідроперексидів – продуктів перекисного окислення ліпідів, що стимулюють вільнорадикальні реакції ліпоперекиснення за принципом ланцюгової реакції. Найбільш важливими ендогенними компонентами, що безпосередньо залучені до нейтралізації вільних радикалів, є: глутатіонова система зі складовими елементами, а саме: власне глутатіон і ензими, а також СОД і каталаза.

Глутатіон (L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин) – біологічно активний трипептид, який містить γ-глутамінову кислоту, цистеїн та гліцин. Його антиоксидантна дія пов'язана з перенесенням сульфгідрильних груп. Глутатіону належить надзвичайно важлива роль у здійсненні антиоксидантного ефекту як внутрішньоклітинно, так і в органах. До ензимів глутатіонової системи відносять глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу та глутатіонтрансферазу, які каталізують реакції зворотного перетворення глутатіону. За допомогою цих компонентів відбувається захист клітин від продуктів вільнорадикального окиснення та ксенобіотиків, тому вони вважаються важливими представниками системи детоксикації токсичних метаболітів.

Глутатіонпероксидази – це важлива група внутрішньоклітинних антиоксидантних ферментів, понад 70 % яких локалізується у цитозолі та 25–30 % – у матриксі мітохондрій. Їхня активність залежить від кофактора селену, тому вони належать до селеноцистеїнових пероксидаз. Основна ключова функція глутатіонпероксидази полягає в руйнуванні та інактивації токсичних сполук кисню шляхом каталітичної реакції взаємодії глутатіону з гідроперексисами жирних кислот і перекису водню, при цьому здійснюється окиснення відновленого глутаті-

ону в окиснену форму, отже, відбуваються втручання в ланцюгову реакцію вільнорадикального процесу і захист клітин від оксидантного стресу [8]. Крім того, цей ензим має мітохондріальну ізоформу, яка регулює апоптичну відповідь на оксидантний стрес [9].

Сімейство глутатіонпероксидаз у людини налічує 8 ізоформ, гени яких розташовані на хромосомах 3, 14, 5, 19, 6, 1 [5]. Найбільш поширеною є глутатіонселенопероксидаза-1, що зустрічається практично в усіх клітинах [10]. Глутатіонпероксидаза-2 здебільшого локалізується в клітинах гастроінтестинального тракту, глутатіонпероксидаза-3 – у клітинах нирок, а також у позаклітинній рідині [11]. Глутатіонпероксидаза-4 відрізняється від інших пероксидаз структурою, тому що є мономером, і завдяки цій властивості тільки вона здатна руйнувати фосфоліпідні гідроперексиди, а також брати участь у дозріванні сперми [12, 13]. Глутатіонпероксидаза-5 людини і гризунів та глутатіонпероксидаза-6 гризунів відрізняються від інших пероксидаз, тому що їхня активність не залежить від селену, у зв'язку з чим вони не здатні ефективно виконувати роль скавенджерів H_2O_2 .

Глутатіонредуктаза – флавіновий ензим, функція якого полягає у зворотному відновленні окисного глутатіону шляхом каталітичної реакції, таким чином, підтримується його висока внутрішньоклітинна концентрація.

Глутатіонтрансферази здійснюють нейтралізацію токсичних гідрофобних і електрофільних сполук перекисного окиснення біомембран, захист клітин від ксенобіотиків завдяки їхньому зв'язуванню з відновленим глутатіоном. Даний ензим локалізований переважно в цитозолі клітин.

Каталаза – це тетрамерний протеїн, який складається з 4 субодиниць та кодується геном СТТ 1. Каталаза являє собою загальний антиоксидантний ензим, що є у спеціальних органах – пероксисомах, у яких зосереджені специфічні ферментні системи ВРПО, але відсутній у мітохондріях людини. При цьому каталаза спостерігається в мітохондріях серця щурів. Каталаза, ензим класу оксиредуктаз, використовує як кофактор залізо або марганець. Для каталази характерна висока ефективність, зумовлена швидкістю руйнування пероксидних молекул – до мільйона в 1 секунду [14].

СОД виконує роль головного компонента АОЗ у природних умовах завдяки контролю кількості вільних радикалів. Механізм захисної дії зумовлений каталітичною реакцією, що призводить до дисмутації молекул супероксидного аніона, унаслідок чого руйнуються найнебезпечніші для клітин токсини, які після розпаду перетворюються на перекис водню (H_2O_2), тим самим відбувається трансформація потенційно шкідливого супероксидного аніона на менш токсичний. Отже, СОД бере участь у дезінтоксикації процесів, зумовлених ВРПО. Так, СОД є ключовим ферментом антирадикального захисту.

Відповідно, зниження активності антиоксиданту СОД за певних умов призводить до розвитку патологічних процесів унаслідок недостатнього захисту від активних форм кисню. Разом із тим значне підвищення активності СОД є несприятливим явищем, тому що перекис водню, що утворюється в результаті дисмутації пероксиду, спроможний пошкодити молекули СОД, яка перетворюється на у результаті посилення цитотоксичної дії перекису водню, ініціюючи утворення супероксидного аніона й гідроксильного радикала [14].

Дуже важливо, що при такій направленості перетворень СОД захисниками виступають каталаза, глутатіонпероксидаза, пероксиредоксин, які розщеплюють шкідливий для СОД перекис водню на воду і кисень. Супероксиддисмутаза має сайт для зв'язування з іонами металів, який розглядається як металоензим, тому що потребує кофактор для своєї активності (залізо, цинк, мідь та марганець). Метали виконують каталітичну функцію, послідовно відновлюються і окиснюються в активному центрі ензиму. Залежно від іона металу, який присутній, розрізняють три форми: Fe-, Zn- та Mn-залежні СОД, які кодуються відповідними генами [15].

Три форми СОД експресуються клітинами, мідь-цинк-залежна СОД (СОД1) – це гомодимер, що первинно розташований у цитоплазмі, хоча невелика кількість локалізована в міжмембранному просторі мітохондрій. залізо-залежна СОД більшою мірою представлена в еритроцитах. Супероксиддисмутаза марганець-залежна (СОД2) – це гомотетрамер, що локалізується виключно в мітохондріальному матриксі. Вона являє собою білок, який кодується геном (Gene 06q25/SOD2), розташо-

ваним на короткому плечі 6-ї хромосоми [16]. Завдяки локалізації в мітохондріях СОД2 вважається провідним ензимом детоксикації антиоксидантної системи. Це зумовлено тим, що мітохондрії є важливими органелами, які в сукупності є метаболічним центром клітин. У дослідженнях останніх років показано, що СОД2, окрім виконання своїх антиоксидантних функцій, також діє як фундаментальний регулятор клітинної проліферації, медіатор метаболізму та апоптозу. Цей протеїн виконує антиапоптичну роль проти оксидативного стресу, іонізуючої радіації, прозапальних цитокінів.

Медичне значення мітохондріальної антиоксидантної системи захисту організму людини. У публікаціях, в яких подано результати експериментальних та клінічних досліджень, продемонстровано деструктивне значення активних форм кисню в патогенезі різних захворювань. Неконтрольоване накопичення токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів рушійно впливає на структуру, функцію та гомеостаз клітин, викликає генералізовані зміни капілярів та мікроциркуляції, тканинні ушкодження, що трансформуються в поліорганичні прояви. Оксидативний стрес є складовою багатьох захворювань: серцево-судинних, ендокринних, нейродегенеративних та злоякісних пухлин, хвороб із запальним компонентом [17–20].

Біомаркером оксидативного стресу є ізомерний простагландин F₂ – 8-ізопростан, продукт метаболізму в реакціях перекисного окиснення арахідонової кислоти, кількість якого прямо пропорційна рівню утворених вільних радикалів. У літературі є дані щодо підвищення рівня 8-ізопростану при нейродегенеративних захворюваннях, склеродермії, ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії та прогресуванні серцевої недостатності. Нами встановлено підвищення рівня 8-ізопростану та зниження активності СОД у сироватці хворих на гіпертонічну хворобу й серцеву недостатність [21].

При серцевій недостатності з погіршенням тяжкості перебігу зростає потужність кореляційних зв'язків між вмістом 8-ізопростану та СОД, що є проявом напруження захисних антиоксидантних ресурсів при розвитку оксидативного стресу в організмі людини [22].

Одним із етапів оксидантного стресу, що відіграє надзвичайну роль у формуванні пато-

фізіологічних наслідків, є зниження антиоксидантного захисту організму. Особливого значення набуває СОД, яку визнано потужним ендогенним антиоксидантом, що здійснює деактивацію вільних радикалів у місці їхнього утворення. Згідно з нашими даними, активність антиоксидантних ферментів, зазвичай СОД, була максимально знижена в сироватці хворих з артеріальною гіпертензією 2-го та 3-го ступенів та ожирінням 2-го та 3-го ступенів з одночасним достовірним збільшенням рівня 8-ізопростану [23]. Висловлюється припущення, що у здійсненні відторгнення трансплантованого серця одним із механізмів може бути високий оксидативний стрес унаслідок зниженої активності СОД2 у результаті трансляційної модифікації, зумовленої індуцибельним оксидом азоту [24]. С.М. Roos, M. Hagler, B. Zhang et al. (2013) пропонують розглядати транскрипційні та фенотипічні зміни аорти і клапанів аорти внаслідок старіння та дефіциту СОД2 як фактора розвитку серцево-судинної патології [25].

При аналізі направленості змін СОД2 при патологічних станах було звернено увагу на різнобічність показників, що є аргументом для визначення множинних функцій СОД2. На підставі клінічних спостережень встановлено активацію внутрішньоклітинної антиоксидантної системи, що можна розглядати як адаптивну відповідь в умовах наявності оксидантного стресу. В експерименті при моделюванні цукрового діабету доведено взаємозв'язок між мітохондріальним оксидативним стресом та мікроциркуляторними ускладненнями з відповідним збільшенням експресії СОД2, яка виконує захисну функцію при формуванні діабетичної ретинопатії [26, 27].

У дослідженні, що проводилось серед підлітків з андрогенною недостатністю та субклінічним гіпотиреозом, показано, що більш ніж у половини пацієнтів відмічається дисбаланс ключових антиоксидантних ферментів – збільшується активність каталази, СОД та знижується активність глутатіонпероксидази 2 [28]. У нашому дослідженні було виявлено, що у хворих молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою в сироватці крові достовірно вищий рівень СОД2, ніж у здорових осіб аналогічного віку [29]. Було показано, що помірно (у 2–3 рази) збільшення рівня СОД2 ефективно регулює мітохондріальний

окисний баланс, знижуючи продукцію активних форм кисню, отже, захищає від прооксидантних і проапоптотичних стимулів, а також від ішемічного пошкодження, у такий спосіб покращує мітохондріальний гомеостаз [30–33].

Однак за певних обставин при зниженні позаклітинної антиоксидантної активності (глутатіонпероксидаза, пероксиредоксин, каталаза) СОД може втратити антиоксидантну здатність, тому що каталаза і глутатіон запобігають утворенню перекису водню, який продукується після специфічного впливу СОД на активну форму кисню у вигляді супероксида-ніона, отже, СОД здатна діяти як пероксидаза, генеруючи токсичні реактивні форми кисню з використанням H_2O_2 , що спричинює ушкодження мітохондріальної ДНК [34]. Більш того, висловлюються конфліктні положення, що дисрегуляція СОД2 гена та глутатіонпероксидази 1 може призводити до прооксидантних ефектів, навіть до онтогенезу, що знайшло підтвердження в дослідженнях [35]. Клінічними спостереженнями встановлено, що СОД2 індукує інвазію та метастазування клітин пухлини у хворих на рак яєчників, язика [36, 37]. У біоптаті, отриманому зі слизової стравоходу, ураженого злоякісним процесом, визначено високі рівні СОД2, що сполучалося з експресією фактора пухлин- α та поганою виживаністю хворих [38]. Експресія СОД2 у хворих із раком грудної залози достовірно корелює з клінічною стадією захворювання та метастазуванням у пахвові лімфатичні вузли [39].

При дослідженні молодих хворих із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та аутоімунним тиреоїдитом нами було встановлено достовірне зниження загальної антиоксидантної активності з одночасним підвищенням рівня СОД2, який перевищував показники як здорових осіб, так і хворих з ізольованою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою [40].

Таким чином, відповідно до публікацій останніх років, з'явилася нова додаткова інтерпретація ендогенної антиоксидантної системи, що потребує поглибленого розгляду. Результати деяких досліджень свідчать про цитопротективну роль антиоксиданту мітохондріального походження, що проявляється компенсаторним збільшенням рівня СОД2 при патологічних фенотипах організму людини.

Разом з тим патогенетичною ланкою дестабілізації клінічного перебігу різних захворювань, виникнення ускладнень, особливо за наявності коморбідності, є надекспресія СОД2, дисбаланс співвідношення між компонентами позаклітинної та мітохондріальної антиоксидантної системи, що призводить до втрати захисних властивостей та формування прооксидантної спрямованості процесів. Для оцінювання оптимальної захисної спроможності організму необхідно комплексно вивчати компоненти антиоксидантної системи з огляду на

їхню можливість діяти у взаємодії або протистояти один одному, підсилюючи ефекти захисту або пошкодження клітин залежно від конкретних патологічних станів. У клінічній практиці доцільно своєчасно аналізувати показники, що відображають процеси вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту, проводити їхній моніторинг у динаміці перебігу захворювання з метою своєчасного залучення превентивних заходів стосовно розвитку ускладнень та призначення адекватного, патогенетично обґрунтованого лікування.

Список літератури

1. T cell apoptosis and reactive oxygen species / D. A. Hildeman, T. Mitchell, J. Kappler, P. Marrack // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 111, No. 5. – P. 575–581.
2. ROS signaling: the new wave? / R. Mittler, S. Vanderauwera, N. Suzuki [et al.] // *Trends in Plant Science*. – 2011. – Vol. 16, iss. 6. – P. 300–309.
3. *Finkel T.* Signal transduction by reactive oxygen species / T. Finkel // *The Journal of Cell Biology*. – 2011. – Vol. 194, No. 1. – P. 7–15.
4. *Pham-Huy L. A.* Free radicals, antioxidants in disease and health / L. A. Pham-Huy, H. He, C. Pham-Huy // *International Journal of Biomedical Science: IJBS*. – 2008. – Vol. 4, No. 2. – P. 89–96.
5. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen [et al.] // *The World Allergy Organization Journal*. – 2012. – Vol. 5, iss. 1. – P. 9–19.
6. *Genestra M.* Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants / M. Genestra // *Cellular Signaling*. – 2007. – Vol. 19, iss. 9. – P. 1807–1819.
7. *Ighodaro O. M.* First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid / O. M. Ighodaro, O. A. Akinloye // *Alexandria Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 54, iss. 4. – P. 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
8. *Gill S. S.* Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants / S. S. Gill, N. Tuteja // *Plant Physiology and Biochemistry: PPB*. – 2010. – Vol. 48, iss. 12. – P. 909–930.
9. Glutathione peroxidase 4 differentially regulates the release of apoptogenic proteins from mitochondria / H. Liang, Q. Ran, Y. C. Jang [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2009. – Vol. 47, iss. 3. – P. 312–320.
10. Characterization of mammalian selenoproteomes / G. V. Kryukov, S. Castellano, S. V. Novoselov [et al.] // *Science (New York)*. – 2003. – Vol. 300, iss. 5624. – P. 1439–1443.
11. Glutathione peroxidase-3 produced by the kidney binds to a population of basement membranes in the gastrointestinal tract and in other tissues / R. F. Burk, G. E. Olson, V. P. Winfrey [et al.] // *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2011. – Vol. 301, iss. 1. – P. 32–38.
12. Tissue expression and cellular localization of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) mRNA in male mice / I. J. Baek, D. S. Seo, J. M. Yon [et al.] // *Journal of Molecular Histology*. – 2007. – Vol. 38, iss. 3. – P. 237–244.
13. Glutathione peroxidases at work on epididymal spermatozoa: an example of the dual effect of reactive oxygen species on mammalian male fertilizing ability / A. Noblanc, A. Kocer, E. Chaborly [et al.] // *Journal of Andrology*. – 2011. – Vol. 32, No. 6. – P. 641–650.
14. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин / Ю. Ю. Лавришин, І. С. Вархоляк, Т. В. Мартишук [та ін.] // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. – 2016. – Т. 18, № 2 (66). – С. 100–111.
15. *Zelko I. N.* Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression / I. N. Zelko, T. J. Mariani, R. J. Folz // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2002. – Vol. 33, iss. 3. – P. 337–349.

16. Ho Y. S. Isolation and characterization of complementary DNAs encoding human manganese-containing superoxide dismutase / Y. S. Ho, J. D. Crapo // *FEBS letters*. – 1988. – Vol. 229, No. 2. – P. 256–260.
17. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? / S. Reuter, S. C. Gupta, M. M. Chaturvedi, B. B. Aggarwal // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2010. – Vol. 49, iss. 11. – P. 1603–1616.
18. Flynn J. M. SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration / J. M. Flynn, S. Melov // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2013. – Vol. 62. – P. 4–12.
19. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review / R. K. Gupta, A. K. Patel, N. Shah [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. – 2014. – Vol. 15, iss. 11. – P. 4405–4409.
20. Sharma K. Obesity and diabetic kidney disease: role of oxidant stress and redox balance / K. Sharma // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2016. – Vol. 25, No. 4. – P. 208–216.
21. Заика М. В. 8-изопростан как маркер оксидантного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью / М. В. Заика, О. Н. Ковалёва // *Український кардіологічний журнал*. – 2006. – № 4. – С. 55–57.
22. Роль оксидативного стресса в становлении и прогрессировании гипертонической болезни / О. Н. Ковалёва, Т. В. Ащеулова, Н. Н. Герасимчук, Н. А. Сафаргалина-Корнилова // *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. – 2015. – № 4 (201), вып. 29. – С. 5–10.
23. Ковальова О. М. Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на рівень 8-ізопростану, активність супероксиддисмутазу і каталази у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / О. М. Ковальова, Н. М. Герасимчук, Н. А. Сафаргалина-Корнилова // *Кровообіг та гемостаз*. – 2012. – № 1–2. – С. 70–74.
24. Yamakura F. Post-translational modifications of superoxide dismutase / F. Yamakura, H. Kawasaki // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2010. – Vol. 1804, iss. 2. – P. 318–325.
25. Transcriptional and phenotypic changes in aorta and aortic valve with aging and MnSOD deficiency in mice / C. M. Roos, M. Hagler, B. Zhang [et al.] // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2013. – Vol. 305, iss. 10. – P. 1428–1439.
26. Miller D. J. Diabetic retinopathy: the role of mitochondria in the neural retina and microvascular disease / D. J. Miller, M. A. Cascio, M. G. Rosca // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2020. – Vol. 9, iss. 10. – Article 905.
27. Santos J. M. A compensatory mechanism protects retinal mitochondria from initial insult in diabetic retinopathy / J. M. Santos, S. Tewari, R. A. Kowluru // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2012. – Vol. 53, iss. 9. – P. 1729–1737.
28. Особливості процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у хлопців-підлітків із гіпоандрогенією в залежності від функціонального стану щитоподібної залози / Д. А. Кашкалда, Г. В. Косовцова, С. І. Турчина [та ін.] // *Проблеми ендокринної патології*. – 2020. – № 1. – С. 30–35.
29. Kovalyova O. M. The activity of mitochondrial antioxidant defense system in young patients with gastroesophageal reflux disease / O. M. Kovalyova, T. M. Pasiieshvili // *Inter Collegas*. – 2020. – No. 4. – P. 164–167.
30. Chandra M. Manganese superoxide dismutase: guardian of the heart dysfunction / M. Chandra, M. Panchatcharam, S. Miriyala // *MOJ Anatomy & Physiology*. – 2015. – Vol. 1, iss. 2. – P. 27–28.
31. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species / L. He, T. He, S. Farrar [et al.] // *Cell Physiol. Biochem*. – 2017. – Vol. 44, No. 2. – P. 532–553.
32. Chen Y. Mitochondria, oxidative stress and innate immunity / Y. Chen, Z. Zhou, W. Min // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – Article 1487.
33. Manganese superoxide dismutase dysfunction and the pathogenesis of kidney disease / M. Kitada, J. Xu, Y. Ogura [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – Article 755.
34. The peroxidase activity of mitochondrial superoxide dismutase / K. Ansenberger-Fricano, D. Ganini, M. Mao [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2013. – Vol. 54. – P. 116–124.
35. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis / D. N. Ekoue, C. He, A. M. Diamond, M. G. Bonini // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. – 2017. – Vol. 1858, iss. 8. – P. 628–632.

36. Manganese superoxide dismutase induces migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma via H₂O₂-dependent Snail signaling / Z. Liu, S. Li, Y. Cai [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2012. – Vol. 53, iss. 1. – P. 44–50.
37. Mitochondrial superoxide dismutase has a protumorigenic role in ovarian clear cell carcinoma / L. P. Hemachandra, D. H. Shin, U. Dier [et al.] // *Cancer Research*. – 2015. – Vol. 75, iss. 22. – P. 4973–4984.
38. TNF- α -mediated upregulation of SOD-2 contributes to cell proliferation and cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma / J. Zuo, M. Zhao, B. Liu [et al.] // *Oncology Reports*. – 2019. – Vol. 42, iss. 4. – P. 1497–1506.
39. Li J. [Expression of superoxide dismutase 2 in breast cancer and its clinical significance] / J. Li, Y. Liu, Q. Liu // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2020. – Vol. 40, iss. 8. – P. 1103–1111.
40. The state of antioxidant defense system in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis / O. Kovalyova, N. Chukhrienko, T. Pasiieshvili [et al.] // *Medicni Perspektivi (Medical Perspectives)*. – 2020. – Vol. 25, No. 4. – P. 87–93.

References

1. Hildeman, D. A., Mitchell, T., Kappler, J., & Marrack, P. (2003). T cell apoptosis and reactive oxygen species. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(5), 575–581. DOI: 10.1172/JCI18007. PMID: 12618509. PMCID: PMC151907.
2. Mittler, R., Vanderauwera, S., Suzuki, N. Miller, G., Tognetti, V. B., Vandepoele, K. et al. (2011). ROS signaling: the new wave? *Trends in Plant Science*, 16(6), 300–309. DOI: 10.1016/j.tplants.2011.03.007. PMID: 21482172.
3. Finkel, T. (2011). Signal transduction by reactive oxygen species. *The Journal of Cell Biology*, 194(1), 7–15. DOI: 10.1083/jcb.201102095. PMID: 21746850. PMCID: PMC3135394.
4. Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science: IJBS*, 4(2), 89–96. PMID: 23675073. PMCID: PMC3614697.
5. Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613. PMID: 23268465. PMCID: PMC3488923.
6. Genestra, M. (2007). Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling*, 19(9), 1807–1819. DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.04.009. PMID: 17570640.
7. Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293. DOI: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
8. Gill, S. S., & Tuteja, N. (2010). Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiology and Biochemistry: PPB*, 48(12), 909–930. DOI: 10.1016/j.plaphy.2010.08.016. PMID: 20870416.
9. Liang, H., Ran, Q., Jang, Y. C., Holstein D., Lechleiter J., McDonald-Marsh T. et al. (2009). Glutathione peroxidase 4 differentially regulates the release of apoptogenic proteins from mitochondria. *Free Radical Biology & Medicine*, 47(3), 312–320. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.012. PMID: 19447173. PMCID: PMC2773016.
10. Kryukov, G. V., Castellano, S., Novoselov, S. V., Lobanov, A. V., Zehtab, O., Guigó, R., Gladyshev, V. N. (2003). Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science (New York)*, 300(5624), 1439–1443. DOI: 10.1126/science.1083516. PMID: 12775843.
11. Burk, R. F., Olson, G. E., Winfrey, V. P., Hill, K. E., Yin, D. (2011). Glutathione peroxidase-3 produced by the kidney binds to a population of basement membranes in the gastrointestinal tract and in other tissues. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 301(1), 32–38. DOI: 10.1152/ajpgi.00064.2011. PMID: 21493731. PMCID: PMC3280860.
12. Baek, I. J., Seo, D. S., Yon, J. M., Lee, S. R., Jin, Y., Nahm, S. S. et al. (2007). Tissue expression and cellular localization of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) mRNA in male mice. *Journal of Molecular Histology*, 38(3), 237–244. DOI: 10.1007/s10735-007-9092-7. PMID: 17503194.

13. Noblanc, A., Kocer, A., Chabory, E., Vernet, P., Saez, F., Cadet, R. et al. (2011). Glutathione peroxidases at work on epididymal spermatozoa: an example of the dual effect of reactive oxygen species on mammalian male fertilizing ability. *Journal of Andrology*, 32(6), 641–650. DOI: 10.2164/jandrol.110.012823. PMID: 21441427.
14. Lavryshyn, Y., Varkholyak, I., Martyschuk, T., Guta, Z., & Ivankiv, L. (2016). Biologichne znachennia systemy antyoksydantnoho zakhystu orhanizmu tvaryn [The biological significance of the antioxidant defense system of animals body]. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterinarynoi medytsyny ta biotekhnologii imeni S.Z. Gzhytskoho. Seriya: Veteynarni Nauky – Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 18(2(66)), 100–111. DOI: 10.15421/nvlvet6622.
15. Zelko, I. N., Mariani, T. J., & Folz, R. J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine*, 33(3), 337–349. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)00905-x. PMID: 12126755.
16. Ho, Y. S., & Crapo, J. D. (1988). Isolation and characterization of complementary DNAs encoding human manganese-containing superoxide dismutase. *FEBS Letters*, 229(2), 256–260. DOI: 10.1016/0014-5793(88)81136-0. PMID: 2831093.
17. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology & Medicine*, 49(11), 1603–1616. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006. PMID: 20840865. PMCID: PMC2990475.
18. Flynn, J. M., & Melov, S. (2013). SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Free Radical Biology & Medicine*, 62, 4–12. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.027. PMID: 23727323. PMCID: PMC3811078.
19. Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Chaudhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, U. C. et al. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(11), 4405–4409. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.11.4405. PMID: 24969860.
20. Sharma, K. (2016). Obesity and diabetic kidney disease: role of oxidant stress and redox balance. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(4), 208–216. DOI: 10.1089/ars.2016.6696. PMID: 26983586. PMCID: PMC4964755.
21. Zaika, M. V., & Kovalyova, O. N. (2006). 8-izoprostan kak marker oksidativnoho stressa u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [8-isoprostane as a marker of oxidative stress in patients with chronic heart failure]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, (4), 55–57 [in Russian].
22. Kovalyova, O. N., Ashcheulova, T. V., Gerasimchuk, N. N., & Safargalina-Kornilova, N. A. (2015). Rol oksidativnoho stressa v stanovlenii i prohressirovanii hipertoničeskoi bolezni [Role of oxidative stress in the formation and progression of hypertensive diseases]. *Nauchnyie vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiia – Scientific Statements. Series Medicine. Pharmacy*, 4(201) (29), 5–10. Retrieved from <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-oksidativnogo-stressa-v-stanovlenii-i-progressirovanii-gipertonicheskoy-bolezni/viewer> [in Russian].
23. Kovalyova, O. M., Gerasymchuk, N. M., & Safarhalina-Kornilova, N. A. (2012). Vplyv nadmirnoi masy tila ta ozhyrinnia na riven 8-izoprostanu, aktyvnist superoksyddysmutazy i katalazy u patsientiv z hipertoničnoiu khvoroboio [Influences of overweight and obesity on blood plasma 8-isoprostane levels and antioxidant enzyme activity in patients with arterial hypertension]. *Krovoobih ta hemostaz – Circulation and Haemostasis*, (1–2), 70–74. Retrieved from http://circhem.org.ua/journal/j-2012_1-2.pdf [in Ukrainian].
24. Yamakura, F., & Kawasaki, H. (2010). Post-translational modifications of superoxide dismutase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1804(2), 318–325. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.10.010. PMID: 19837190.
25. Roos, C. M., Hagler, M., Zhang, B., Oehler, E. A., Arghami, A., & Miller, J. D. (2013). Transcriptional and phenotypic changes in aorta and aortic valve with aging and MnSOD deficiency in mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 305(10), 1428–1439. DOI: 10.1152/ajpheart.00735.2012. PMID: 23997094. PMCID: PMC3840262.
26. Miller, D. J., Cascio, M. A., & Rosca, M. G. (2020). Diabetic retinopathy: the role of mitochondria in the neural retina and microvascular disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(10), Article 905. DOI: 10.3390/antiox9100905. PMID: 32977483. PMCID: PMC7598160.

27. Santos, J. M., Tewari, S., & Kowluru, R. A. (2012). A compensatory mechanism protects retinal mitochondria from initial insult in diabetic retinopathy. *Free Radical Biology & Medicine*, 53(9), 1729–1737. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.588. PMID: 22982046. PMCID: PMC3632051.
28. Kashkalda, D. A., Kosovtsova, G. V., Turchina, S. I., Sukhova, L. L., & Sotnikova-Meleshkina, Zh. V. (2020). Osoblyvosti protsesiv vilnoradykalnoho okyslennia ta antyoksydantnoho zakhystu u khloptsiv-pidlitkiv iz hipoandroheniieiu v zalezhnosti vid funktsionalnoho stanu shchypodibnoi zalozy [Features of free radical oxidation and antioxidant protection in adolescent boys with hypoandrogenism depending on the functional condition of the thyroid gland]. *Problemy endokrynnoi patolohii – Problems of Endocrine Pathology*, (1), 30–35. DOI: 10.21856/j-PEP.2020.1.04.
29. Kovalyova, O. M., & Pasiieshvili, T. M. (2020). The activity of mitochondrial antioxidant defense system in young patients with gastroesophageal reflux disease. *Inter Collegas*, (4), 164–167. DOI: 10.35339/ic.7.4.164-167.
30. Chandra, M., Panchatcharam, M., & Miriyala, S. (2015). Manganese superoxide dismutase: guardian of the heart dysfunction. *MOJ Anatomy & Physiology*, 1(2), 27–28. DOI: 10.15406/mojap.2015.01.00006.
31. He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (2017). Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol. Biochem*, 44(2), 532–553. DOI: 10.1159/000485089. PMID: 29145191.
32. Chen, Y., Zhou, Z., & Min, W. (2018). Mitochondria, oxidative stress and innate immunity. *Frontiers in Physiology*, 9, Article 1487. DOI: 10.3389/fphys.2018.01487. PMID: 30405440. PMCID: PMC6200916.
33. Kitada, M., Xu, J., Ogura, Y., Monno, I., & Koya, D. (2020). Manganese superoxide dismutase dysfunction and the pathogenesis of kidney disease. *Frontiers in Physiology*, 11, Article 755. DOI: 10.3389/fphys.2020.00755. PMID: 32760286. PMCID: PMC7373076.
34. Ansenberger-Fricano, K., Ganini, D., Mao, M., Chatterjee, S., Dallas, S., Mason, R. P. et al. (2013). The peroxidase activity of mitochondrial superoxide dismutase. *Free Radical Biology & Medicine*, 54, 116–124. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.573. PMID: 31968997. PMCID: PMC7047081.
35. Ekoue, D. N., He, C., Diamond, A. M., & Bonini, M. G. (2017). Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*, 1858(8), 628–632. DOI: 10.1016/j.bbabo.2017.01.006. PMID: 28087256. PMCID: PMC5689482.
36. Liu, Z., Li, S., Cai, Y., Wang, A., He, Q., Zheng, C. et al. (2012). Manganese superoxide dismutase induces migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma via H₂O₂-dependent Snail signaling. *Free Radical Biology & Medicine*, 53(1), 44–50. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.04.031. PMID: 22580338. PMCID: PMC3377784.
37. Hemachandra, L. P., Shin, D. H., Dier, U., Iuliano, J. N., Engelberth, S. A., Uusitalo, L. M. et al. (2015). Mitochondrial superoxide dismutase has a protumorigenic role in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Research*, 75(22), 4973–4984. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3799. PMID: 26359457. PMCID: PMC4651777.
38. Zuo, J., Zhao, M., Liu, B., Han, X., Li, Y., Wang, W. et al. (2019). TNF- α -mediated upregulation of SOD-2 contributes to cell proliferation and cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Reports*, 42(4), 1497–1506. DOI: 10.3892/or.2019.7252. PMID: 31364751.
39. Li, J., Liu, Y., Liu, Q. (2020). [Expression of superoxide dismutase 2 in breast cancer and its clinical significance]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 40(8), 1103–1111. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.08.06. PMID: 32895185. PMCID: PMC7429158 [in Chinese].
40. Kovalyova, O., Chukhrienko, N., Pasiieshvili, T., Pasiyeshvili, L., & Zhelezniakova, N. (2020). The state of antioxidant defense system in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Medicni Perspektivi (Medical Perspectives)*, 25(4), 87–93. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.4.221237

О.Н. Ковалёва, Т.М. Пасиешвили

БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Статья посвящена антиоксидантной системе организма человека в контексте биологического и медицинского значения. Представлена классификация антиоксидантов согласно физико-химическим свойствам, биоорганическим соединениям, биохимическим эффектам, механизмам реализации антиоксидантной защиты. Приведены процессы свободнорадикального окисления и механизмы антиоксидантной защиты в физиологических и патологических условиях. Представлена характеристика компонентов глутатионовой системы, а именно: глутатиона и ферментов – глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы. Значительное внимание уделено марганец-супероксиддисмутазе, ферменту антирадикальной защиты, как фундаментальному регулятору клеточной пролиферации, медиатору метаболизма и апоптоза. Интерпретация изменений антиоксидантного фермента митохондриального происхождения с прогностических позиций трактуется на основании результатов клинических наблюдений, проведенных учеными при различных заболеваниях людей. Подчеркивается целесообразность определения марганец-супероксиддисмутазы в клинической практике для диагностического поиска направленности патологического процесса, своевременного выявления осложнений и назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: антиоксидантная система, классификация, глутатионовая система, марганец-супероксиддисмутаза.

О.М. Kovalyova, T.M. Pasiëshvili

BIOLOGICAL AND MEDICAL VALUE OF ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM OF THE HUMAN BODY

The article is devoted to the antioxidant system of the human body in the context of biological and medical significance. The classification of antioxidants in terms of their physical and chemical properties, bioorganic compounds, biochemical effects, mechanisms of implementation of antioxidant protection is presented. The given processes of extreme radical oxidation and mechanisms of antioxidant defense in physiological and pathological conditions. The characteristics of the components of the glutathione system, namely glutathione and enzymes – glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione transferase are presented. Much attention is paid to manganese superoxide dismutase, an antiradical defense enzyme, as a fundamental regulator of cell proliferation, a mediator of metabolism and apoptosis. Interpretation of changes in the antioxidant enzyme of mitochondrial origin from a prognostic point of view is interpreted on the basis of the results of clinical observations carried out by scientists in various human diseases. The expediency of determining manganese superoxide dismutase in clinical practice for the diagnostic search for the direction of the pathological process, the timely detection of complications and the appointment of adequate therapy is emphasized.

Keywords: antioxidant system, classification, glutathione system, manganese superoxide dismutase.

Надійшла 12.03.2021

Відомості про авторів

Ковальова Ольга Миколаївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +38(057)733-81-49.

E-mail: prokov@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3410-6623.

Пасиешвили Тамара Мерабівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +38(057)705-01-70.

E-mail: pasotoma2017@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7079-4761.