

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.008>



Юрьева Э.А., Длин В.В. ✉, Кушнарева М.В., Шабельникова Е.И.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Антиоксиданты в лечении болезней у детей (за и против)

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн – Юрьева Э.А.; анализ данных и написание текста – Юрьева Э.А., Кушнарева М.В., Шабельникова Е.И.; научное редактирование – Юрьева Э.А., Длин В.В.

Подана: 09.08.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: vdlin@pedklin.ru

### Резюме

Нарушение окислительно-восстановительных процессов в митохондриях с преобладанием окислительной активности характерно для всех болезней, особенно в детском возрасте при возможной незрелости функций компонентов антиоксидантной защиты от стресса. В начале стрессорного воздействия на организм окислительная «вспышка» необходима для адаптации к предъявляемому воздействию. Однако при избыточной силе окислительного стресса эта реакция приводит к истощению антиоксидантной системы, что требует ее заместительной терапии. Остается дискуссионным вопрос о том, какие антиоксиданты применять с лечебной целью, в каком количестве, в каких сочетаниях, в какие патогенетические периоды и как длительно их использовать. Этот вопрос связан с возможным нежелательным действием антиоксидантов при передозировках. Представлены наиболее употребляемые антиоксиданты и средства защиты окислительно-восстановительной цепи митохондрий при стрессе.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, супероксиддисмутазы, окислительное фосфорилирование, антиоксиданты, митохондрии, дети

Eleonora A. Yurieva, Vladimir V. Dlin ✉, Maria V. Kushnareva, Ekaterina I. Shabelnikova  
Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery  
of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Antioxidants in the Treatment of Diseases in Children (Pros and Cons)

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** the concept and design – Eleonora A. Yurieva; data analysis and text writing – Eleonora A. Yurieva, Maria V. Kushnareva, Ekaterina I. Shabelnikova; scientific editing – Eleonora A. Yurieva, Vladimir V. Dlin.

Submitted: 09.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: vmlin@pedklin.ru

### Abstract

---

Violation of redox processes in mitochondria with a predominance of oxidative activity is characteristic of all diseases, especially in childhood, with the possible immaturity of the functions of the components of antioxidant protection against stress. At the beginning of the stress effect on the body, an oxidative "flash" is necessary for adaptation to the exposure. However, with excessive oxidative stress, this reaction leads to the depletion of the antioxidant system, which requires its replacement therapy. It remains debatable the question of which antioxidants to use for therapeutic purposes, in what quantity, in what combinations, in what pathogenetic periods, and how long to use them. This issue is related to the possible undesirable effects of antioxidants in overdoses. The most commonly used antioxidants and means of protecting the redox chain of mitochondria under stress are presented.

**Keywords:** oxidative stress, superoxide dismutases, oxidative phosphorylation, antioxidants, mitochondria, children

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

К антиоксидантам (АО) относятся различные соединения, используемые организмом для снижения неблагоприятных действий окислительных процессов, которые активизируются при необходимости адаптации к различным стрессовым воздействиям. Вопрос о применении АО с лечебной целью до конца не решен. Обсуждается значение активности болезни для применения АО, выбор конкретных АО или их комплексов, дозы, сроки применения, продолжается поиск маркеров эффективности и осложнений при использовании АО, в том числе у детей.

Обязательным компонентом патогенеза различных заболеваний является быстрая (секунды) реакция организма на предъявляемое ему воздействие [1–5]. При этом ишемия/реперфузия идентифицируется при большинстве хронических заболеваний и является одним из наиболее распространенных феноменов, так же как и активация стрессорных гормонов. Происходит перестройка многочисленных функций клеток. В ответ на стресс (гипоксию) в течение первых секунд в клетках неферментным путем синтезируются низкомолекулярные сигнальные молекулы, обладающие мощной прооксидантной активностью: свободные радикалы (СР), активные

формы кислорода (АФК), азота (АФА) и активные карбонильные соединения (АКС) [2, 6–8]. Эти соединения окисляют не только углеводы, липиды (в том числе митохондриальные), но и белки, в которые они легко встраиваются, изменяя их структуру и снижая функцию, в частности функцию антиоксидантных ферментов. Такое действие сигнальных молекул вполне целесообразно для защиты от воздействия стресса («бороться и бежать»), что позволяет организму избежать значительных повреждений [2, 9–13]. При более мощных и длительных воздействиях синтез, накопление сигнальных молекул начинает действовать как патологический фактор риска воспаления, апоптоза, некроза (свободно-радикальная патология), в частности в детском возрасте в связи с возможным отставанием созревания компонентов антиоксидантной системы [2, 3, 11].

В результате многочисленных исследований было доказано, что продукция активных форм кислорода и элементы антиоксидантной защиты являются критически необходимыми для жизнедеятельности организма [4]. Окислительные процессы с участием про- и антиоксидантов необходимы не только для адекватного ответа на воздействие экстремальных факторов внешней среды, активные формы кислорода являются важнейшими регуляторами клеточных процессов и ключевыми элементами программы дифференциации, пролиферации и апоптоза клеток [4, 10, 13]. В то же время течение многих патологических процессов определяется балансом прооксидантов и антиоксидантов.

Свободно-радикальная патология характеризуется такими клиническими симптомами, как вялость, хроническая усталость, снижение реакции на внешние раздражители, хрупкость суставов, снижение гемолитической устойчивости эритроцитов, преобладание дистрофических процессов над репаративными, задержка роста, снижение иммунорезистентности и, как следствие, склонность к развитию инфекционных болезней [4, 14]. Описанная картина напоминает симптомы митохондриальной дисфункции [10, 15, 16]. Men'shchikova E.B. et al. (2012) [4] представили перечень болезней (среди более 200), для которых доказано участие в патогенезе свободно-радикальной патологии (в том числе при экопатологии).

Основным потребителем поступающего в клетку кислорода (более 70%) являются митохондрии, и именно в этих органеллах образуются стрессорные сигнальные агенты, содержащие активированные кислородные молекулы:  $H_2O_2$ ,  $O_{2\cdot-}$ ,  $OH\cdot$ ,  $NO_2\cdot$ ,  $ONOO\cdot$ , метилглиоксаль ( $CH_3COCHO$ ), обуславливающие адаптационные перестройки различных молекул [2, 6–8]. При избытке сигнальных молекул и снижении антиоксидантных элементов митохондрии сами становятся мишенью для патологических действий этих молекул, что приводит к нарушению не только биоэнергетики, но и целого спектра ключевых сигнальных процессов в таком «сигнальном узле», как митохондрии, являющиеся самостоятельным мощным регуляторным элементом в клетке [2, 4, 10, 17, 18]. С учетом «самоедства» регуляторного хозяина клетки, становится чрезвычайно актуальной необходимость включения в комплекс антиоксидантной терапии препаратов, защищающих митохондрии от повреждения активированными молекулами кислорода. Защита митохондрий от повреждения способствует сохранению их участия в передаче сигналов, трансляции, адаптации к стимулам и средовым условиям, определяет выживание или смерть клетки [10, 19]. Благодаря «счастливым случаям» были найдены препараты, защищающие митохондрии от свободных радикалов. Такими препаратами, получившими широкое применение для защиты

структуры и функций митохондрий, являются убихинон (коэнзим Q10), улучшающий функцию I и II комплексов дыхательной цепи, цитохром C, повышающий активность III и IV комплексов, L-карнитин, улучшающий доставку и окисление жирных кислот в митохондриях. Кроме того, при создании липофильных катионов (ионов Скулачева SkQ1) удалось получить инструмент «настройки сигнального оркестра» митохондрий – средства для удаления из митохондрий избытка АФК, что приводит к снижению последствий ишемии/реперфузии тканей, в том числе и при фокальной ишемии мозга [16–18, 20].

Снижение адаптации к стрессу, например при длительном (хроническом) его воздействии, характеризуется нарушением окислительного фосфорилирования, снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы, что наблюдается в более выраженной степени при генетически обусловленной мутации митохондриальной или ядерной ДНК. В этих условиях основные принципы лечебной тактики заключаются в назначении препаратов, повышающих эффективность биологических процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, способствующих высвобождению энергии органических соединений и продукции АТФ [13]. Такие препараты необходимы для активизации митохондриальных ферментов транспорта электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10, цитохром C); улучшения энергетического метаболизма тканей, активации бета-окисления жирных кислот в митохондриях – основного метаболического источника энергии (L-карнитин). Кроме того, целесообразно использование кофакторов энзимных реакций энергетического обмена (никотинамид, рибофлавин, тиамин, липоевая кислота, биотин). Эти меры позволяют снизить развитие умственной отсталости, мышечной слабости, лактацидоза, офтальмоплегии, кардиомиопатии [16].

Окислительный стресс в определенных пределах – нормальный феномен в организме. Обычно физиологический уровень реактивных кислородных радикалов поддерживается на низком уровне с помощью различных ферментных и неферментных антиокислительных систем, участвующих в редокс-гомеостазе (окислительно-восстановительных функциях). Однако окислительный стресс может стать патологическим в условиях дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами. Обе системы в организме имеют специфические ферментные и неферментные компоненты. Кроме того, имеется значительное число про- и антиоксидантов экзогенного происхождения, способных влиять на обменные процессы [13].

Прооксидантные системы включают такие ферменты, как НАДФН-оксидаза, моноаминоксидаза, ксантиноксидаза, цитохромоксидаза и другие, обладающие мощным окислительным действием, быстро активируемые стрессорными гормонами (кортизол, адреналин, паратгормон). Эти ферменты участвуют в бактерицидной функции фагоцитов, увеличивая продукцию свободных радикалов ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH^{\cdot-}$ ,  $NO^{\cdot-}$  и др.), повышают продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 8, ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, интерферона-гамма, фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, фактора активации тромбоцитов. В организме имеются и противовоспалительные цитокины: ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, активность которых также потенцируют антиоксиданты. Снижение активности НАДФН-оксидазы фагоцитов приводит к повышению риска бактериальных инфекций [13, 21]. К неферментным прооксидантам (эндогенным и экзогенным) относятся все молекулы, содержащие реактивные свободные радикалы, включающиеся в молекулы клеток и тканей, а также такие микроэлементы, как  $Fe^{2+}$  и  $Cu^{2+}$  с

**Таблица 1**  
**Прооксиданты и механизм их влияния на окислительный стресс [22]**  
**Table 1**  
**Prooxidants and the mechanism of their effect on oxidative stress [22]**

| Класс                             | Пример                                                     | Механизм                                                                                                        |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лекарства                         | Анальгетики (парацетамол)<br>Антиканцерогены (метотрексат) | АФК-синтез приводит к изменениям макромолекул, которые могут фатально повреждать ткани, особенно почки и печень |
| Микроэлементы (МЭ)                | Fe, Cu, Zn                                                 | Эти МЭ стимулируют образование АФК, вызывают гемохроматоз (Fe) или болезнь Вильсона (Cu)                        |
| Пестициды                         | трихлорметилди(п-хлорфенил) метан (ДДТ) и др.              | Стимулируют синтез АФК, пероксидацию липидов, изменяют АО-ферменты и GSH-redox-систему                          |
| Физические влияния                | Бег, подъем тяжестей                                       | Расслабление мышечного спазма сопровождается продукцией АФК, особенно при высоких нагрузках                     |
| Беспокойство (психические эмоции) | Напряжение, опасения                                       | Нейродегенерация, дисфункция митохондрий, изменения нервной сигнализации, ингибирование нейрогенеза             |
| Патофизиология                    | Локальная ишемия                                           | Повышается синтез АФК                                                                                           |
| Внешние факторы                   | Экстремальная погода                                       | Снижение жидкостности мембран митохондрий с нарушением транспорта электронов, повышением синтеза АФК            |
| Антиоксиданты                     | Аскорбиновая кислота, витамин Е, полифенолы                | Действуют как прооксидант при некоторых условиях (тяжелые металлы)                                              |

переменной валентностью. Эти микроэлементы, находясь в свободном состоянии, не только действуют как окислители, но и, агрессивно и прочно связываясь с окисленными «расплавленными белковыми глобулами», «стягивают» их, изменяя функцию и антигенные свойства (риск аутоиммунной патологии) [2, 4, 22]. В противоположность ионам  $Fe^{2+}$  и  $Cu^{2+}$  антиоксидантной активностью обладают  $Se^{2+}$  (катион с переменной валентностью), а также  $Zn^{2+}$ , последний является конкурентом с ионами железа за место связывания с белком. Кроме того, агрессию железа и меди предотвращают металлотионеины, связывающие избыточные количества этих металлов. Примеры различных классов прооксидантов представлены в табл. 1.

## ■ АНТИОКСИДАНТЫ

В клетках имеется целая система предупреждения их повреждения, в частности от окислительного стресса. Белки, ферменты, локализующиеся в митохондриях, участвуют в регуляции окислительного стресса, обеспечивают баланс про- и антиоксидантов при перекисном окислении липидов различных мембран, в том числе митохондриальных. Накопление избытков прооксидантных агентов является сигналом стимуляции антиоксидантной системы – первой линии защиты от стресса [4, 13, 23]. Антиоксидантные ферменты, активирующиеся при таких ситуациях, как ишемия/реперфузия (реоксигенация): НАДФН-редуктаза, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионредуктаза, осуществляют защиту от вспышки генерации АФК, АФА, АКС, а также от провоспалительных агентов (фактор некроза опухоли – TNF, ФНО) и активации апоптоза и повреждения РНК [10, 20, 24, 25]. Имеется несколько

вариантов супероксиддисмутазы, которые активно переводят супероксидный анион в менее агрессивную перекись водорода ( $H_2O_2$ ): митохондриальная – Cu,Zn-СОД, цитоплазматическая – Mn,Cu-СОД, экстрацеллюлярная – Fe,S-СОД. При снижении активности СОД наблюдаются кардиомиопатии разной степени тяжести, патология ЦНС, глаз (катаракта), патология дыхательной системы, снижение массы мышц. В митохондриях снижается активность НАД-дегидрогеназы (I комплекс дыхательной цепи), сукцинатдегидрогеназы (II комплекс дыхательной цепи). В то же время гиперэкспрессия Cu,Zn-СОД является причиной нейротоксичности (синдром Дауна, 21-я хромосома), снижается продолжительность жизни, повышается чувствительность к гипоксии [4, 26].

Активность каталазы (Fe-зависимой) также наблюдается в разных вариантах: митохондриальная и ядерная. Фермент снижает продукцию  $H_2O_2$ , повреждение ДНК, улучшает сократительную функцию миокарда.

Глутатионпероксидаза (GSH-PO) – цитоплазматический фермент, снижает чувствительность к экзогенным прооксидантам, подавляет образование липопероксидов и  $H_2O_2$ , снижает переокисление фосфолипидов, повышает устойчивость к окислительному стрессу [4, 27]. Глутатион-S-трансфераза – антиоксидантный фермент, утилизирует перекись водорода.

Пероксиредоксины – антиоксидантные ферменты, которые также утилизируют  $H_2O_2$ , восстанавливают гидроперекиси липидов, полиеновых жирных кислот, ненасыщенных фосфолипидов, участвуют в детоксикации АФК [8].

Металлотионеины – белки, транспортирующие и обеспечивающие ферменты ионами цинка, при отсутствии которых возникает усиленный синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ФНО-альфа) и нарушение иммунитета [4]. Цинк входит в состав более 300 ферментов и факторов транскрипции, важных для адаптации.

Церулоплазмин С – важнейший антиоксидантный внеклеточный фермент, главный белок (альфа-2-глобулин), переносящий медь из печени в ткани, участвует в обмене железа, в окислительно-восстановительных процессах, мобилизует медь из печени, содержит 3% меди тела и 90% меди сыворотки, активизируется при стрессе, аутоиммунных процессах, снижает образование АФК и липопероксидацию [28].

Помимо ферментных антиоксидантов существует целый ряд эндогенных и экзогенных низкомолекулярных АО, включая растительные и синтетические: глутатион, витамины Е, С, А, мочева кислота, следовые металлы ( $Se^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ) и другие, функционирующие так же, как прямые ловушки (мусорщики) активных форм кислорода [4, 10, 13]. Как ферментные, так и неферментные АО-системы необходимы для поддержания жизни с помощью защиты от повреждения клетки под действием АФК [29].

Глутатион (GSH) – природный серосодержащий АО, может служить маркером контроля окислительно-восстановительного состояния, действует как мусорщик АФК.

Янтарная кислота участвует в переносе электронов непосредственно к II комплексу, минуя I комплекс дыхательной цепи митохондрий. Обладает выраженным антиоксидантным эффектом.

Никотинамид – кофактор АО-ферментов (дегидрогеназ) дыхательной цепи митохондрий.

Витамины В1, В2, В6, биотин – кофакторы АО-ферментов. Витамины А, Е, С, рутин – экзогенные АО, способствуют защите липидов (фосфолипидов) клеточных мембран в условиях окислительного стресса. Витамин А (ретинол) участвует в качестве

**Таблица 2**  
**Антидиабетический и антиоксидантный эффект экстрактов растений [4]**  
**Table 2**  
**Antidiabetic and antioxidant effect of plant extracts [4]**

| Вид растения                                                                  | Механизм действия, эффект                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Achillea santolina</i><br>(тысячелистник сантолиновый, трава)              | ↓ глюкозы и NO в сыворотке крови, малонового диальдегида и карбонильных групп белков в поджелудочной железе<br>↑ глутатиона и антиоксидантных ферментов |
| <i>Allium cepa</i><br>(лук репчатый, луковицы)                                | ↓ глюкозы, липопероксидов, диеновых конъюгатов в сыворотке крови<br>↑ активности СОД и каталазы в печени, почках и сердце                               |
| <i>Allium sativum</i><br>(чеснок, луковицы)                                   | ↓ липопероксидов<br>↑ SH-групп в плазме крови, активности СОД в эритроцитах, печени и почках                                                            |
| <i>Aloe vera</i><br>(алоэ, листья)                                            | ↓ глюкозы, гликированного Hb в крови, гидроперекисей липидов<br>↑ глутатиона, активности СОД, каталазы в печени и почках                                |
| <i>Ananas comosus</i> L.<br>(ананас крупнохохолковый, листья)                 | ↓ глюкозы и гликированного Hb в крови<br>↓ малонового диальдегида в сыворотке крови, мозге, печени, почках                                              |
| <i>Annona squamosa</i><br>(сахарное яблоко, листья)                           | ↓ глюкозы, гликированного Hb и липопероксидов<br>↑ инсулина в крови, глутатиона, активности СОД, каталазы в печени и почках                             |
| <i>Brassica oleracea</i><br>(брокколи, цветки)                                | ↓ глюкозы, гликированных белков в сыворотке крови                                                                                                       |
| <i>Citrus unshiu</i> Marc.<br>(мандарин японский, плоды)                      | ↑ глутатиона, активности СОД, глутатионредуктазы<br>↓ активности аланинаминотрансферазы и γ-глутамиламинотрансферазы                                    |
| <i>Laminaria japonica</i><br>(морская капуста)                                | ↓ глюкозы в крови, липопероксидов и активности ксантиноксидазы в печени<br>↑ глутатиона в печени                                                        |
| <i>Musa sapientum</i> var. <i>Paradisiaca</i><br>(банан, плоды)               | ↓ NO<br>↑ активности каталазы в слизистой оболочке желудка                                                                                              |
| <i>Panax ginseng</i><br>(женьшень настоящий, корни)                           | ↓ глюкозы и гликированных белков в сыворотке крови, апоптоза, циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтазы и 3-нитротирозина в почках                    |
| <i>Petroselinum crispum</i><br>(петрушка, листья)                             | ↓ глюкозы в крови, неферментативного гликирования<br>↑ глутатиона в печени                                                                              |
| <i>Plantago depressa</i> var. <i>montana</i><br>(подорожник прижатый, листья) | ↓ глюкозы, гликированных белков и NO в сыворотке крови, повреждения островков поджелудочной железы<br>↑ активности СОД                                  |
| <i>Rhodiola rosea</i><br>(родиола розовая)                                    | ↓ глюкозы крови<br>↑ глутатиона, активности СОД, каталазы, глутатионредуктазы в печени                                                                  |
| <i>Rosa rugosa</i><br>(шиповник морщинистый, корни)                           | ↓ глюкозы, гликированных белков, NO в сыворотке крови                                                                                                   |
| <i>Trifolium alexandrinum</i><br>(клевер александрийский, цветки)             | ↓ глюкозы, гликированного Hb, МДА<br>↑ инсулина в крови, глутатиона в печени                                                                            |
| <i>Viburnum dilatatum</i><br>(калина расширенная, ягоды)                      | ↓ глюкозы в крови, печени, почках и поджелудочной железе                                                                                                |
| <i>Zingiber officinale</i> Rosc.<br>(имбирь лекарственный)                    | ↓ глюкозы и дислипидемии в крови, печени и поджелудочной железе                                                                                         |



коэнзима флаavin-зависимых дегидрогеназ, вместе с витамином Е стабилизирует структуру и функции клеточных мембран.

L-карнитин (также и в составе препарата Элькар) участвует в транспорте и окислении жирных кислот (основных субстратов окисления) в митохондриях.

Мочевая кислота – эндогенный мусорщик АФК: в физиологических концентрациях действует как ловушка АФК, однако при повышенных концентрациях (более 0,25–0,3 ммоль) оказывает выраженное прооксидантное действие.

Димефосфон (15% раствор) – отечественный синтетический антиоксидант. Снижает лактат-ацидоз, стимулирует АО-ферменты, стабилизирует фосфолипидный слой клеточных мембран, снижает синтез АФК, повышает синтез АТФ в митохондриях, улучшает тканевое дыхание [15, 30].

Полиоксидоний – отечественный синтетический антиоксидант, детоксикант, иммуномодулятор, хелатирует избытки железа, снижает синтез свободных радикалов, стабилизирует клеточные мембраны, включая митохондриальные, повышает фагоцитоз, снижает синтез цитокинов и воспалительную реакцию [4, 31].

Ионы Скулачева – синтетический отечественный антиоксидант (10-(6-пластохенонил)-децил-трифенилфосфония бромид; в составе глазных капель Визомитин), липофильные органические катионы – мощные антиоксиданты, действуют в митохондриях как протектор от АФК, «молекулярный электровоз» электронов в дыхательной цепи. Кератопротекторное средство, снижает риск развития возрастной катаракты [9, 10, 17].

Флавоноиды – гидроксипроизводные флавона, большой класс растительных полифенолов, обладающих антиоксидантными свойствами и способностью нейтрализовать АФК, близки по действию к гормонам, участвуют во всех обменных процессах в организме, регулируют активность ферментов [4].

В различных публикациях авторы обращают внимание на то, что в живых организмах отдельные антиоксиданты действуют не сами по себе, а формируют АО-цепи, вступая в кооперацию с другими АО-соединениями. Как ингибиторы прооксидантов, такая цепь позволяет переводить высокореакционные радикалы из липидной фазы (мембраны, липопротеиды) в водную фазу, где ускоряется реакция их детоксикации:  $O_2$  – (токоферол) – (СОД) – (аскорбиновая кислота) – (мочевая кислота) [4]. Антиоксидантные кооперативные цепи принимают участие в электрон-транспортной функции митохондрий, эффективность которых определяется работой всех АО-компонентов. Однако существенное увеличение концентрации 1 компонента АО-цепи при экзогенном его введении может привести к инверсии переноса электронов.

Именно поэтому применение в лечебных целях смеси антиоксидантов в грубых растительных экстрактах более эффективно (и безопасно) по сравнению с выделенными компонентами [4, 32].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любые болезни, особенно в детском возрасте, характеризуются нарушением окислительно-восстановительных процессов в митохондриях с преобладанием окислительной активности. Этот феномен необходим организму для адаптации к предъявляемому ему воздействию (стрессу), включения воспалительного, пролиферативного процессов, устранения поврежденных клеток (апоптоз), митохондрий (митоптоз). Эти защитные эффекты становятся патологическими при высокой силе



или продолжительности воздействия, обуславливая развитие избыточного окислительного стресса, при котором резко истощаются факторы антиоксидантной защиты, как ферментные, так и неферментные, причем некоторые из последних становятся прооксидантами. Такие экзогенные биологически активные вещества, как витамины, также быстро истощаются в организме, при этом часть из них является антиоксидантами (витамины Е, С), а другая – кофакторами АО-ферментов (витамины группы В) либо действуют как мембраностабилизаторы (витамины А, Е и др.). Сами по себе витамины могут быть недостаточными средствами против окислительного стресса, который в первую очередь повреждает окислительно-восстановительный процесс в дыхательной цепи митохондрий. Становится очевидной необходимость поддержания структуры и функций редокс-потенциала (коэнзим Q10, Цито-Мак, Лимонтар). Кроме того, в настоящее время хорошо изучена роль митохондрий не только в окислительном стрессе, апоптозе, но также и в кальциевой сигнализации, в регуляции генетических функций клеток и так далее. Повреждение многочисленных функций митохондрий приводит к развитию митохондриальных болезней, отличительной чертой которых является поражение органов и тканей, потребляющих большое количество энергии (скелетная мускулатура, миокард, нервная система, почки). Одним из факторов повреждения различных структур организма является нарушение баланса между про- и антиоксидантами. Антиоксиданты удерживают это равновесие, ограничивая развитие радикальных процессов и повреждение цитомембран клеток, тканей. В детском возрасте имеется целый ряд хронических генетических болезней, при которых зачастую возникает необходимость применения антиоксидантов. К таким состояниям относятся болезни соединительной ткани, почечные остеопатии, несовершенный остеогенез, болезнь Педжета и другие, помимо периодов реабилитации после перенесенных приобретенных заболеваний.

Вышесказанное вызывает необходимость применения экзогенных антиоксидантов, но оказалось, что, стремясь улучшить одно, мы неизбежно ухудшаем другое (фагоцитоз, защиту от бактерий, вирусов и др.). Необходимо учитывать, что иногда больше не значит лучше. Нужна осторожность в применении антиоксидантов и использование маркеров активности перекисного окисления для контроля окислительного стресса [4]. Главное – не навредить! Важен еще один аспект антиоксидантной терапии. Необходимо учитывать, что разные АО действуют на разных этапах и в разных локусах редокс-процесса, составляя цепь последовательных реакций с окисленным субстратом, дополняя и усиливая эффект предыдущих компонентов, и преобладание одного или дефицит другого приводят к инверсии транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий. Нужны комплексы, сбалансированные по разным антиоксидантным компонентам для лечения и профилактики окислительного стресса. Эта задача еще не вполне разрешена в связи с недостаточностью знаний по этой проблеме и постоянным пересмотром и уточнением добытых ранее сведений. В связи с этим большинство авторов призывают вести здоровый образ жизни в экологически чистой зоне с умеренным климатом, не употребляя несвежих продуктов. Рекомендуются применение растительных продуктов с витаминами и природными антиоксидантами (флавоноидами), повышение двигательной активности (стимуляция антиоксидантных ферментов, регуляция обменных процессов). Природные антиоксиданты повышают устойчивость к окислительным повреждениям (фрукты, овощи, зеленый чай, оливковое масло, сыр вместо молока, рыба вместо мяса) [4].

Природа создает гениально сбалансированные ансамбли необходимых живым организмам компонентов с их оптимальной биодоступностью. Остается только учиться разумно их использовать.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Selye H. *The natural stress*. The best basal fact. International Center for Nutritional stress; 1981.
2. Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.B., Topunov A.F. *Carbonyl stress: from bacteria to humans*. Petrozavodsk: IP Markov N.A.; 2018. 225 p. (in Russian)
3. Grigoriev K.I. *Adaptation and stress in childhood*. M.: MedPress-Inform; 2014. 297 p. (in Russian)
4. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Kandalintseva N.V. *Phenolic antioxidants in biology and medicine*. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2012. 488 p. (in Russian)
5. Menshchikova E.B., Zenkov N.K. Modern approaches to the analysis of oxidative stress, or how to measure the immeasurable. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(3):174–180. doi: 10.12737/article\_590823a565aa50.41723117
6. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kapelko V.I. Mechanism of oxidative modification of low density lipoproteins under oxidative and carbonyl stress. *Biochemistry*. 2007;72(10):1081–90. doi: 10.1134/s0006297907100069
7. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kumsikova E.M., et al. Carbonyl stress and LDL modification: pathophysiological and diagnostic significance. *Health, Med. Ecology, Science*. 2009;4–5(39–40):99–102. doi: 10.26442/terarkh201890104-50. (in Russian)
8. Lankin V.Z., Sharapov M.G., Goncharov R.G., et al. Natural carbonyls inhibit the peroxidase activity of peroxiredoxins. *DAN*. 2019;485(3):377–380. doi: 10.31857/S0869-56524853377-380. (in Russian)
9. Chistyakov V.A., Tsvetkov D.S., Prazdnova E.V., et al. The concept of phenoptosis and a systematic approach in nephrology. *Nephrology*. 2013;17(5):16–21. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-5-16-21. (in Russian)
10. Zolotukhin P.V., Belanova A.A., Prazdnova E.V., et al. Mitochondria as a signal node and a target for turning off phenoptosis. *Biochemistry*. 2016;81(4):465–475. (in Russian)
11. Anisimov V.N., Egorov M.K., Krasilshchikova M.S., et al. Effects of mitochondria-targeted antioxidant ScQ1 on lifespan of rodents. *Aging-US*. 2011;3(11):1110–1119. doi: 10.18632/aging.100404
12. Yurieva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Shabelnikova E.I. Stress. Adaptation syndrome, participation in the pathogenesis of diseases in children. *Pediatric practice*. 2020;1:14–21. (in Russian)
13. Izyumov D.S., Domnina L.V., Nepriyakhina O.K. Mitochondria as a source of reactive oxygen species in oxidative stress. Research using new mitochondria-targeted antioxidants based on Skulachev ions. *Biochemistry*. 2010;75(2):149–157. (in Russian)
14. Rahal A., Kumar A., Singh V., et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*. 2014;761264. doi: 10.1155/2014/761264
15. Gomez-Mejiba S.E., Zhai Z., Della-Vedova M.C., et al. Immuno-spin trapping from biochemistry to medicine: Advances, challenges, and pitfalls. Focus on protein-centered radicals. *Biochim. Biophys Acta*. 2014;1840(2):722–729. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.039
16. Sukhorukov V.S. *Essays on mitochondrial pathology*. M.: Medpraktika-M; 2011. 288 p. (in Russian)
17. Skulachev V.P., Holtse S., Vysokikh M.Yu., et al. Neoteny: from naked mole rats to people. *Biochemistry*. 2017;82(10):1389–1416. (in Russian)
18. Severin F.F., Fenyuk B.A., Skulachev V.P. Possible role of protein glycation in the device of the "large biological clock". *Biochemistry*. 2013;78(9):1331–1336. (in Russian)
19. Kamskova S.M., Antonova O.A., Balashov S.A., et al. Malonyldialdehyde and glyoxal act differently on low-density lipoproteins and endothelial cells. *Mol. Cell Biochem*. 2014;396(1–2):79–85.
20. Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Chupyrkina A.A., et al. A new generation of Skulachev ions with a pronounced nephro- and neuroprotective effect. *Biochemistry*. 2010;75(2):177–184. (in Russian)
21. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmunity Rev*. 2010;9(5):A271–A276. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.014
22. Yuryeva E.A., Novikova N.N., Dlin V.V., et al. Molecular stress and chronic metabolic disorders. *Russ. Vest. Perinat. and pediatrics*. 2020;65(5):12–22. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22. (in Russian)
23. Sies H. Oxidative stress: concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4(4):180–183. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002
24. Hansen J.M., Zhang H., Jones D.P. Mitochondrial thioredoxin-2 has a key role in determining tumor necrosis factor alpha induced reactive oxygen species generation, NF-kappaB activation and apoptosis. *Toxicol. Sci*. 2006;91:643–650. doi: 10.1093/toxsci/kfj175
25. Ernault-Lange M., Kress M., Weil D. P-bodies and mitochondria: with place in RNA interference? *Biochimie*. 2012;94(7):1572–1977. doi: 10.1016/j.biochi.2012.03.008
26. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmunity Rew*. 2009;9(5):A271–A276. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.014
27. Muller F.L., Lustgarten S., Yanf Y., et al. Trend in oxidative aging theory. *Free Rad. Biol. Med*. 2007;43(4):477–503. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.034
28. Scheiber I.F., Bruha R., Dusek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb. Clin. Neurol*. 2017;142:43–55. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00005.7
29. Durakova Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol. Research*. 2010;59(4):459–469. doi: 10.33549/physiolres.931844
30. Xu Z., Xu L. Fluorescent probes for the selective detection of chemical species inside mitochondria. *Chem Commun (Camb)*. 2016;52(6):1094–119. doi: 10.1039/c5cc09248e
31. Karaulov A.V. *Polyoxodionium in clinical practice*. M.: GEOTAR Media; 2008. 136 p. (in Russian)
32. Puerollano M.A., Puerollano G.A., de Genfuegos G.A. et al. Dietary antioxidants: immunity and host defense. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(14):1752–66. doi: 10.2174/156802611796235107