

Окислительный стресс у животных: взгляд патофизиолога

Д.И. Гильдиков, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры общей патологии им. В.М. Коропова (gildikovdmiv@mail.ru).

ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина (109472, РФ, г. Москва, ул. Ак. Скрябина, д. 23).

С современных позиций рассмотрен окислительный стресс как универсальный патофизиологический механизм подавляющего большинства заболеваний у животных. Представлен краткий обзор публикационной активности в мире по данной тематике; показаны значение активных форм кислорода в физиологии и развитии внутриклеточного окислительного стресса, роль этиологических факторов, инициирующих их гиперпродукцию; охарактеризованы методы выявления окислительного стресса. Рассмотрены общие представления об антиоксидантной системе организма животных, а также обобщены патофизиологические таргеты окислительного стресса у животных.

Ключевые слова: окислительный стресс, свободнорадикальное окисление, активные формы кислорода, свободные радикалы, антиоксиданты, животные, болезнь.

Oxidative stress in animals: a pathophysiological's view

D.I. Gildikov, PhD in Veterinary Science, associate professor of Department of general pathology named after V.M. Koropov, (gildikovdmiv@mail.ru).

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — Moscow Veterinary Academy named after K.I. Skryabin (23, Ac. Skryabina str., Moscow, RF, 109472).

In the review article, from the modern standpoint, oxidative stress is considered as a universal pathophysiological mechanism of the vast majority of diseases in animals. A brief review of the publication activity in the world on this topic; the significance of reactive oxygen species in the physiology and development of intracellular oxidative stress, the role of etiological factors that initiate their hyperproduction are presented, as well the methods of detecting oxidative stress are characterized. General concepts of the antioxidant system of the animal body are examined, and the pathophysiological targets of oxidative stress in animals are generalized.

Keywords: oxidative stress, free radical oxidation, reactive oxygen species, free radicals, antioxidants, animals, disease.

Сокращения: АО — антиоксиданты, АТФ — аденоzin-trifosfat (аденоzintrifosфорная кислота), АФК — активные формы кислорода, БАВ — биологически активные вещества, ГП — глутатионпероксидаза, ГР — глутатионредуктаза, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СОД — супероксиддисмутаза, СРО — свободнорадикальное окисление, УФ — ультрафиолетовый, ХЛ — хемилюминесценция, ЭПР — электронный парамагнитный резонанс.

Введение

Свободнорадикальная патология стала самой распространенной патологией человека и животных в конце XX и начале XXI века [7]. В публикациях отечественных и зарубежных авторов все чаще можно встретить упоминание об окислительном стрессе в связи с тем, что СРО в настоящее время считается одним из важнейших патогенетических механизмов многих патологических состояний и заболеваний [6, 11...14, 21, 22].

В концепции «окислительного стресса», которую сформулировал Хельмут Сис в 1985 г., заложен определенный биологический смысл, позволяющий объединить химическую природу АФК и АО, физические и биохимические механизмы их действия со значением слова «стресс» как общего адаптационного синдрома по Селье [12].

В данном обзоре проведен анализ литературных источников, в которых рассмотрен с современных позиций окислительный стресс как универсальный патофизиологический механизм заболеваний у животных; показана роль активных форм кислорода в физиологии и развитии внутриклеточного окислительного стресса и этиологические факторы, инициирующие их гиперпродукцию; даны общие представления об антиоксидантной системе организма животных и ее классификация; представлены методы выявления окислительного стресса у животных; обобщены патофизиологические таргеты окислительного стресса у животных.

Согласно современным представлениям, окислительный стресс — это «нарушение баланса между

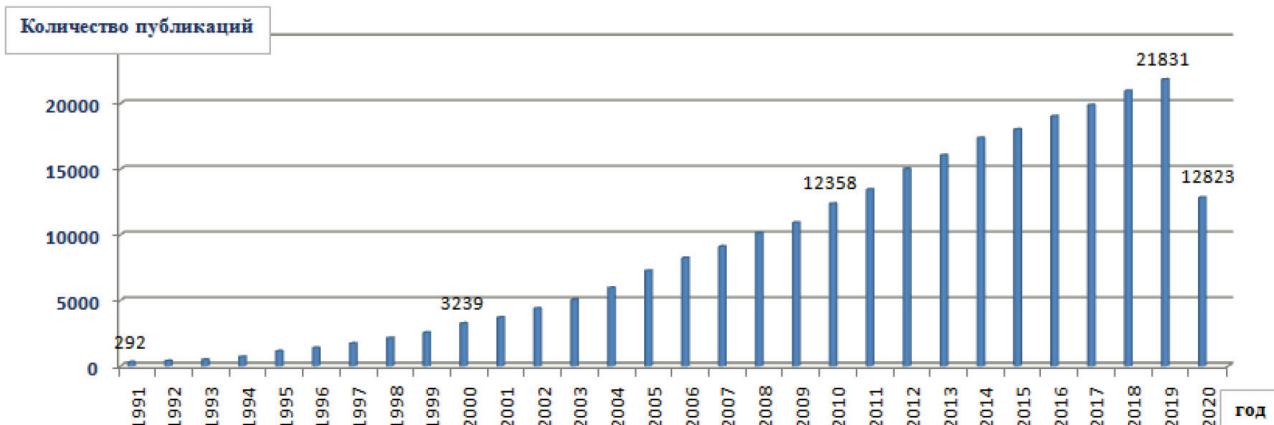


Рис. 1. Динамика публикационной активности на тему «оксидативный стресс». По данным Pub Med на 8 июля 2020 г.
Dynamics of publication activity on the topic «oxidative stress». According to Pub Med on July 8, 2020

про- и антиоксидантами в пользу первых, что приводит к нарушению редокс-сигналинга и редокс-констриции и/или повреждению молекул» [12].

При анализе публикаций в научной медицинской литературе с использованием англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций (Pub Med) автор отметил, что с 1991 по 2020 гг. число работ по данной тематике неуклонно возрастало и к 2020 г. достигло 21831 в год. Общее число опубликованных работ на 15 июня 2020 г. составило 233555 (рис. 1).

Число опубликованных результатов работ, выполненных с использованием в качестве опытной модели животных и птиц (рис. 2), на 8 июля 2020 г. составило 122397 или 47,6 % всех публикаций на тему «оксидативный стресс». В качестве объекта изучения были использованы мыши (42178), крысы (53673), свиньи (2661), коровы (2335), кролики (2015), хомяки (1204), куры (1059), собаки (804), морские свинки (575), овцы (557), лошади (431), мулы (313), козы (163), кошки (163), верблюды (63), слоны (23), дельфины (12) и др.

Роль активных форм кислорода в физиологии и развитии внутриклеточного окислительного стресса

Общепринято, что основным «инструментом» окислительного стресса являются АФК, атакующие и разруша-

ющие биологически важные молекулы (липиды, белки, нуклеиновые кислоты) [43]. В организме животных АФК образуются в процессе различных окислительно-восстановительных реакций [2, 7]. Источниками АФК в клетке служат пероксисомы (имеют целый ряд ферментов, связанных с метаболизмом пероксида водорода), гладкий эндоплазматический ретикулум (локализован ряд цитохром-зависимых оксигеназ, синтезирующих супероксидный радикал). В плазмолемме макрофагов и эндотелиоцитов функционирует НАД(Ф)Н-оксидазная система, продуцирующая супероксид анион в ходе иммунного и воспалительного ответа. При этом фагоциты быстро поглощают большое количество O_2^- (дыхательный «взрыв»), продуцируя с внешней стороны своей мембранны супероксидный анион-радикал (O_2^-) за счет окисления цитозольного НАД(Ф)Н: $2O_2 + \text{НАДФН} \rightarrow O_2^- + \text{НАДФ}+ + H^+$ [4].

Основной источник АФК в клетках — дыхательная цепь внутренней мембранны митохондрий, так как в ней происходит «утечка» электронов с I и III митохондриальных ферментных комплексов, за счет чего до 5 % поступающего кислорода переходит в активную форму, при этом часть АФК используется для окислительной модификации макромолекул [26]. В условиях действия на организм патологического фактора/ов экзогенного или эндогенного генеза повышение продукции АФК

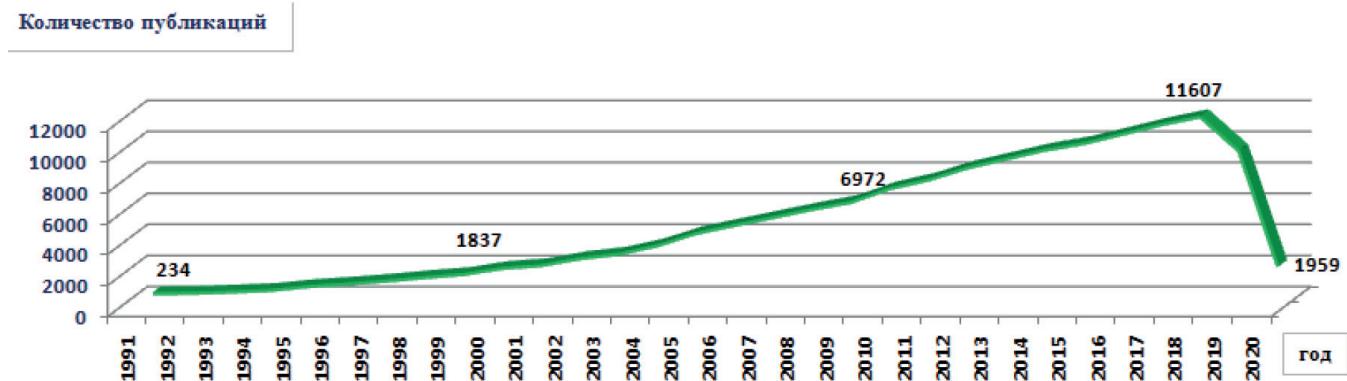


Рис. 2. Динамика публикационной активности на тему «оксидативный стресс у животных». По данным Pub Med на 8 июля 2020 г.
Dynamics of publication activity on the topic «oxidative stress in animals». According to Pub Med on July 8, 2020

в митохондриях при недостатке антиоксидантных систем оказывает повреждающее действие на мембранные митохондрий и митохондриальную ДНК, индуцируя появление в ней мутаций. Повреждение электронтранспортной цепи митохондрий и последующее снижение синтеза АТФ приводят к понижению активности АТФ-зависимых ферментов, нарушению транспорта ионов из внеклеточного пространства во внутриклеточное депо. Подобные изменения могут привести к патологии и гибели клетки, а при модификации в молекуле ДНК и повреждении хромосом — к ее злокачественному перерождению [39].

К группе АФК, инициирующих окислительный стресс, относят супероксидный анион-радикал (O_2^- или $OO\cdot$), пероксид водорода (H_2O_2 или $HOON$), гидроксильный радикал ($OH\cdot$), синглетный кислород ($'O_2$). АФК обычно появляются первыми в цепи реакций и дают начало серии других радикалов — окисленных галогенов (ClO^- — гипохлорит и хлорамины), окислов азота (NO — оксид азота, $ONOO^-$ — пероксинитрит) [2, 16].

Отличительной особенностью всех радикалов является то, что они имеют на внешнем энергетическом уровне неспаренный электрон, обладают собственным магнитным эффектом, несмотря на малое время существования весьма реакционноспособны и могут инициировать цепные реакции [4].

АФК принято дифференцировать на три типа:

- первичные (индуцирующие), которые образуются при окислении некоторых молекул. К ним относят супероксид анион O_2^- и оксид азота NO . Обладают регуляторным действием;
- вторичные, образующиеся вследствие атаки супероксида других молекул. К ним относят гидроксильный радикал ($OH\cdot$), пероксинитрит ($ONOO^-$) и радикалы липидов. Радикалы этого типа характеризуются сильным токсическим действием вследствие своей способности необратимо повреждать липиды мембран, молекулы ДНК и белков;
- третичные радикалы, образующиеся вследствие соединения вторичных радикалов с молекулами антиоксидантов и других легко окисляющихся соединений. Их роль в организме животных может быть различной [16].

Ранее полагали, что АФК — это исключительно токсичные для клетки метаболиты, однако по мере изучения их функции было установлено, что АФК не всегда пагубно влияют на клетку и инициируют окислительный стресс.

В биологическом материале животных постоянно обнаруживается некоторое количество свободных радикалов и продуктов ПОЛ. Их концентрация зависит от функциональной и метаболической активности. В свою очередь под влиянием СРО изменяются физико-химические свойства биологических мембран (проницаемость, транспорт ионов, липидный состав, структура, активность ферментов т. д.), что отражается на состоянии обмена в целом [2, 7].

В живом организме свободные радикалы выполняют ряд жизненно важных функций. Под влиянием радикалов кислорода протекают процессы ПОЛ, необходимые для обновления фосфолипидов и регуляции проницаемости клеточных мембран [2, 23, 32, 41]. Важная физиологическая функция АФК — активация ряда мембранных белков и иммуноглобулинов, а также ферментов, регулирующих переключение метаболических путей и синтез макроэргических соединений в клетке [41].

Радикалы принимают участие в передаче внутриклеточных сигналов от различных факторов роста, способны изменять активность различных транскрипционных белков, инициировать процессы экспрессии генов и деление клеток [21].

Установлено, что АФК могут выступать в качестве индукторов клеточной гибели (апоптоза) или, наоборот, ингибировать цитотоксическое действие лекарственных препаратов на опухолевые клетки [27].

Продуцируемые фагоцитами АФК обладают микробицидным действием, активируют транскрипционный фактор, что приводит к индукции ряда цитокинов и иммунных рецепторов. Радикалы участвуют в синтезе БАВ — простагландинов, простациклинов и тромбоксанов, лейкотриенов, а также способствуют генерации хемоаттрактантов [3, 4, 8].

АФК участвуют в начальных этапах клеточной сигнализации (редокс-сигнализация) в условиях стресса, гипоксии, воспаления и при других патологических состояниях. Характер клеточного ответа будет зависеть

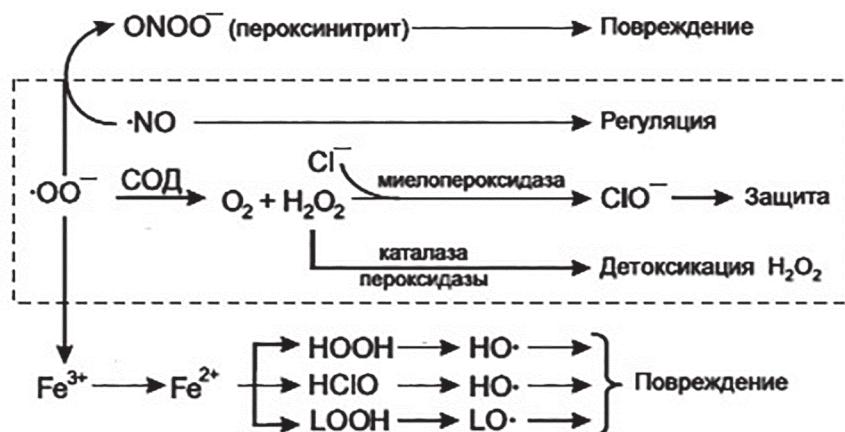


Рис. 3. Вариация метаболизма первичных радикалов в инициировании окислительного стресса (по Владимирову Ю.А., Прокуриной Е.В., 2009)

The variation of the metabolism of primary radicals in the initiation of oxidative stress (for Y. A. Vladimirov, E. V. Proskurnina, 2009)

от продолжительности и интенсивности действия патологических факторов. При умеренном воздействии формируется неспецифический ответ, повышающий адаптацию организма к новым условиям, а при воздействиях высокой интенсивности АФК инициируют окислительный стресс за счет активизации ПОЛ и других биологических молекул (рис. 3) [4, 19, 20].

Этиологические факторы, инициирующие гиперпродукцию АФК

Начальным этапом в развитии окислительного стресса у животных является избыточное образование АФК. Причинами этого могут быть как нарушение функций митохондрий, так и подавление эндогенных антиоксидантных систем, нейтрализующих свободные радикалы. Генетические мутации, УФ-излучение, радиация, воздействие гипоксии, ишемии и реперфузии рассматриваются в качестве основных факторов развития внутриклеточного окислительного стресса [14, 16, 21].

Образовавшиеся АФК действуют на входящие в состав фосфолипидов ненасыщенные жирные кислоты и подвергают их перекисному окислению. В ходе этого окисления и разветвления цепи образуются свободно-радикальные формы жирных кислот с повреждающими свойствами и токсичные продукты окисления. В результате происходит деструкция клеточных структур вплоть до гибели клеток (рис. 4).

Избыточная активация процессов цепного СРО липидов приводит к накоплению в тканях липоперекисей, радикалов жирных кислот, кетонов, альдегидов, кетокислот, что, в свою очередь, вызывает повреждение и увеличение проницаемости клеточных мембран, окислительную модификацию структурных белков, ферментов, БАВ [17].

Общие представления об антиоксидантной системе организма животных

В связи с тем, что свободные радикалы в клетках животных образуются непрерывно, то в клетке существует защитная (антиоксидантная) система от повышенной продукции и пагубного влияния свободных радикалов [7]. Эта система образована низкомолекулярными антиоксидантами и специализированными антиоксидантными ферментами.

Антиоксиданты — это вещества, которые подавляют активность свободных радикалов, отдавая им электрон, нейтрализуя этим свободный радикал, что приводит к обрыву цепей свободных радикалов [9].

К ключевым АО-ферментам относят внутриклеточные специализированные ферментные системы: СOD, каталазу, ГП, ГР и трансферазы [4, 7]. Эти ферменты первыми начинают катализировать биохимические реакции инактивации свободных радикалов, в результате чего свободные радикалы и перекиси превращаются в неактивные соединения. АО-ферменты характеризуются высокой избирательностью действия и способны разрушать определенные свободные радикалы, участвовать в разложении гидроперекисей нерадикальным путем; обладают специфичностью клеточной и органной локализации; используются в качестве стабилизаторов металлов (медь, цинк, марганец, железо и ряд других). Содержание АО-ферментов в различных тканях организма животных существенно различается. В нормальных условиях количество ферментных АО относительно постоянно и мало зависит от пола; отмечается некоторое снижение их уровня с возрастом [1, 7, 28, 29, 31, 38]. В состояниях, усиливающих образование АФК (например, при гипоксии и гипероксии), содержание ферментных АО внутри клеток увеличивается [15].

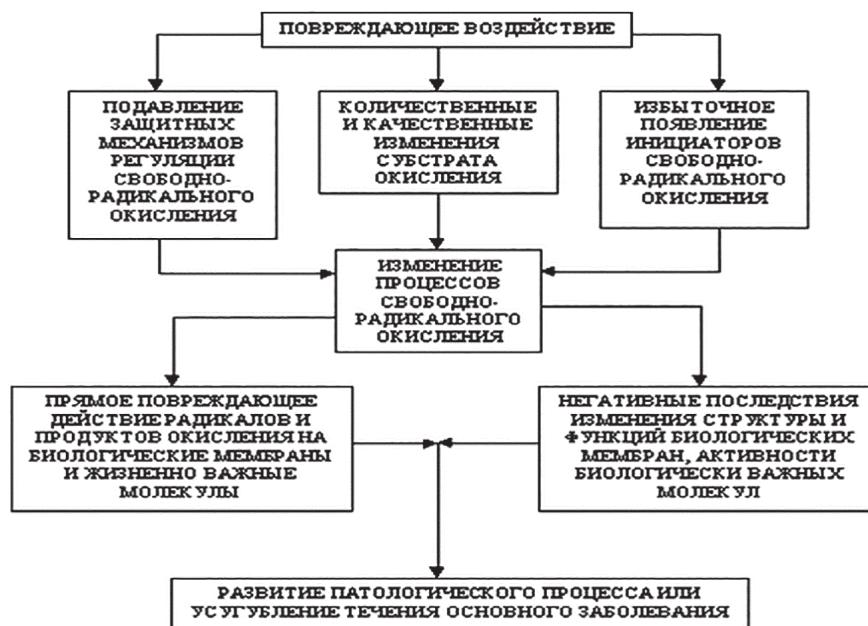


Рис. 4. Общее представление о причинах изменения свободнорадикального окисления в биологическом материале при типовых патологических процессах (по Байматову В.Н., Фархутдинову Р.Р., Багаутдинову А.М., 2009)

General idea of the causes of changes in free radical oxidation in biological material in typical pathological processes (according to Baimatov V. N., Farkhutdinov R. R., Bagautdinov a.m., 2009)

Кроме того, существуют многочисленные клеточные неспециализированные неферментные системы инактивации свободных радикалов, представленные низкомолекулярными антиоксидантами — витаминами A, E, K, C, D, стероидными гормонами, флавоноидами, полифенолами (витамином Р, коэнзимом Q10, или убихиноном), тиол-дисульфидной системой на основе глутатиона (в частности, альфа-липоевой, или тиоктовой, кислотой), ароматическими соединениями, мочевой кислотой, таурином, карнозином, ацетил-L-карнитином, L-ацетилцистеином, естественными хелаторами ионами железа, цинка, селена, марганца, хрома и др. [7, 18, 32]. Принцип АО-эффекта перечисленных веществ заключается в способности отдавать электрон, восстанавливая радикалы, при этом молекулы АО окисляются до химически устойчивых соединений [22].

Методы регистрации окислительного стресса у животных

Регистрировать окислительный стресс с помощью непосредственного анализа радикалов невозможно, так как в отличие от обычных молекул радикалы, вследствие их огромной реакционной способности, нельзя ни выделить, ни очистить. С помощью различных методов можно оценить выраженность и / или стационарную концентрацию тех или иных видов АФК, окислительное повреждение биомолекул, содержание / активность антиоксидантов [4, 13].

На территории РФ ни одна ветеринарная лаборатория по объективным причинам не предлагает исследование по выявлению окислительного стресса у животных. В медицине человека некоторые коммерческие лаборатории предлагают «тестировать окислительный стресс», используя для этого специфические тест-системы, однако при детальном рассмотрении оказывается, что имеется в виду достаточно произвольная комбинация параметров. Такие известные компании, как Sigma-Aldrich, Cayman Chemical, Qiagen и т. д., подходят к этому вопросу более сдержанно, предлагая в качестве Oxidative Stress Assay Kits наборы для определения конкретных молекул и продуктов, участвующих в процессах СРО [12]. Представленные наборы не предназначены для выявления окислительного стресса у животных разных видов.

Получить представление о процессах СРО и окислительном стрессе у животных удается, обнаруживая свободные радикалы посредством ЭПР и ХЛ или по косвенным признакам, характеризующим скорость окисления (анализ продуктов пероксидации) [2, 4, 6, 7].

Путем анализа сверхтонкой структуры сигналов ЭПР удается обнаруживать и идентифицировать многие радикалы. Однако в биологических системах данный метод часто оказывается недостаточно чувствительным из-за крайне низкой стационарной концентрации радикалов в клетках и тканях [4].

Способы, основанные на определении концентрации продуктов окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот в тканях, не всегда дают возможность судить о скорости СРО в организме животных, так как их количество в биологическом материале зависит от соотношения интенсивности образования и распада продуктов окисления. Исследования должны проводиться в строго контролируемых, специально подобранных условиях, исключающих разрушение или

образование продуктов окисления во время подготовки объекта.

Метод определения малонового диальдегида в крови и гомогенатах тканей животных получил широкое распространение. Однако его выход в реакциях перекисного окисления очень низок. Этот продукт пероксидации появляется, главным образом, при распаде автоокисленных ненасыщенных жирных кислот. Поэтому данный метод имеет ограничения и не рекомендован для применения при сравнении скоростей ПОЛ в системах, резко различающихся по составу жирных кислот.

Определение антиокислительной активности ткани трудноимко, требует специальных лабораторных условий и занимает много времени. Для получения полной картины о состоянии СРО в организме животного необходимо одновременное комплексное изучение всех защитных механизмов, ферментативных и неферментативных, что в практической ветеринарной деятельности невозможно [2].

Перспективным методом оценки состояния СРО в биологическом материале, полученном от животных, является регистрация ХЛ, то есть свечения, возникающего при взаимодействии свободных радикалов [2, 6, 7]. С помощью ХЛ удается регистрировать даже самые активные радикалы, концентрация которых в изучаемой системе исчезающее мала, и в этом заключается его уникальность и преимущество перед другими методами обнаружения радикалов в биологических системах [4, 5].

Патофизиологические таргеты окислительного стресса у животных

Неконтролируемое прогрессирование образования АФК в условиях дисфункции или недостаточной активности антиоксидантной системы находит отражение в нарушениях на клеточном, тканевом и органном уровнях. Отрицательная роль АФК и окислительного стресса показана при изменении гомеостаза и при многих заболеваниях у животных.

Выявлено, что изменение физиологического статуса у животных способно инициировать окислительно-восстановительный дисбаланс. Так, у самок собак после кастрации в сыворотке крови повышается содержание продуктов ПОЛ, возрастает активность антиоксидантных ферментов (СОД, ГП, ГР) при снижении содержания витамина С. Эти изменения коррелируют с увеличением массы тела за счет развития подкожной жировой клетчатки [36].

Установлено, что любой орган или система могут подвергаться окислительному стрессу (рис. 5). При окислительном стрессе самым первым нарушается метаболизм и синтез энергии в высокоспециализированных и потому наиболее энергопотребляющих клетках, которые крайне чувствительны даже к минимальным энергетическим нарушениям и pH-дисбалансу. К ним относятся нейроны (нервная система и анализаторы), миоциты, включая кардиомиоциты (мышечная система), половые клетки (репродуктивная система), а также быстро обновляющиеся клетки крови и кожи [10].

Основываясь на результатах многочисленных исследований у животных убедительно доказано, что окислительный стресс играет важную роль в возникновении и развитии сердечно-сосудистых и эндокринных патологий (сахарного диабета, гипертриеоза), заболеваний злок-



Рис. 5. Патофизиологические таргеты окислительного стресса у животных
Pathophysiological targets of oxidative stress in animals

качественного и воспалительного характера (например, синдрома острой дыхательной недостаточности, астмы, воспалений кишечника и печени, патологии глаз, кожи, суставов) и т. д. [6, 24, 25, 30, 33...35, 40, 42, 44].

Заключение

Согласно современным представлениям, основной «инструмент» окислительного стресса у животных — это активные формы кислорода, способные разрушать биологически важные молекулы (липиды, белки, нуклеиновые кислоты). Актуальность изучения данного вопроса неуклонно возрастает в связи с убедительными данными о роли АФК не только в поддержании гомеостаза, но и в развитии патологии клетки и болезни в целом. Альтернативным методом в выявлении окислительного стресса у животных является хемилюминесценция.

Исследования состояния СРО у животных и выявление его значения в норме и патологии имеет не только научное, но и практическое значение. Успешное решение данного вопроса поможет разработать новые эффективные подходы к лечению и профилактике различных заболеваний у животных.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиография

- Анисимов, В.Н. Молекулярные и клеточные механизмы старения / В.Н. Анисимов, М.В. Соловьев // Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука. — 2008. — Т. 1. — С. 107-268.
- Байматов, В.Н. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в сельском хозяйстве, ветеринарной медицине и животноводстве / В.Н. Байматов, Р.Р. Фархутдинов, А.М. Багаутдинов // Уфа: Здравоохранение Башкортостана. — 2009. — С. 4-16.
- Воробьева, Н.В. NADPH оксидаза нейтрофилов и заболевания, связанные с ее дисфункцией / Н.В. Воробьева // Иммунология. — 2013. — № 34 (4). — С. 232-238.
- Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина // Успехи биологической химии. — 2009. — Т. 49. — С. 341-388.
- Владимиров, Ю.А. Кинетическая хемилюминесценция как метод изучения реакций свободных радикалов / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина, Д.Ю. Измайлова // Биофизика. — 2011. — № 56 (6). — С. 1081-1090.
- Гильдиков, Д.И. Коррекция окислительного стресса у собак при гепатите / Д.И. Гильдиков, Т.В. Посева // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2018. — № 1. — С. 90-93.
- Журавлев, А.И. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение / А.И. Журавлев, С.М. Зубкова. — М.: Белые альвы, 2014. — 304 с.
- Земсков, В.М. Кислородный метаболизм и подвижность клеток / В.М. Земсков, А.А. Барсуков / В кн.: Изучение функционального состояния фагоцитов человека. Методические рекомендации МЗ СССР, Москва, 1988. — С. 38-42.
- Лудан, В.В. Роль антиоксидантов в жизнедеятельности организма / В.В. Лудан, Л.В. Польская // Таврический медико-биологический вестник. — 2019. — Т. 22. — № 3. — С. 86-92.
- Калинченко, С.Ю. Окислительный стресс и мужское бесплодие – взаимодействующие пандемии XXI века. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина / С.Ю. Калинченко, И.А. Тюзиков // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — Вып. 22. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». — С. 6-19.
- Мартусевич, А.К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А.К. Мартусевич, К.А. Карузин, А.С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. — 2018. — Т. 5. — № 1. — С. 5-23.
- Меньщикова, Е.Б. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. — Том 1. — № 3 (109). — Часть II. — С. 174-180.
- Меньщикова, Е.Б. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.В. Кандалинцева // Saarbrücken: LAP LAMBERT Acad. Publishing, 2012. — 496 с.
- Миронова, Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений / Г.Д. Миронова // Патогенез. — 2011. — Т. 9. — № 3. — С. 47.
- Моругова, Т.В. Влияние лекарственных средств на свободнорадикальное окисление / Т.В. Моругова, Д.Н. Лазарева // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — № 1. — С. 71-77.
- Новиков, В.Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2014. — Т. 12. — № 4. — С. 13-21.
- Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С.В. Оковитый // ФАРМиндекс – Практик. — 2003. — № 5. — С. 85-111.
- Подколзин, А.А. Антиоксидантная защита организма при старении и некоторых патологических состояниях с ними связанных / А.А. Подколзин, В.И. Донцов, В.Н. Крутко, А.Г. Мегреладзе, О.М. Прикаева, Е.А. Жукова // Клиническая геронтология. — 2001. — № 3. — С. 50-58.
- Сазонтова, Т.Г. Роль свободнорадикальных процессов в адаптации организма к изменению уровня кислорода / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // В кн. «Проблемы гипоксии» // Ред. Л. Лукьянова, И. Ушаков. — М.: Истоки. — 2004. — С. 112-138.
- Сазонтова, Т.Г. Роль свободнорадикальных процессов и редокс-сигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Российский физиологический журнал им. И.И. Сеченова. — 2005. — Т. 91. — № 6. — С. 636-655.
- Судаков, Н.П. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией / Н.П. Судаков, С.Б. Никифоров, Ю.М. Константинов, Л.А. Якубов, Н.А. Новикова, А.Н. Карамышева // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — Т. 51. — № 5. — С. 332-336.
- Фархутдинова, Л.М. Окислительный стресс. История вопроса / Л.М. Фархутдинова // Вестник академии наук РБ. — 2015. — Т. 20. — № 1. — С. 42-49.
- Чанчаева, Е.А. Современные представления об антиоксидантной системе организма человека / Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев // Экология человека. — 2013. — № 7. — С. 50-58.
- Barry-Heffernan, C. Biomarkers of oxidative stress as an assessment of the redox status of the liver in dogs / C. Barry-Heffernan, J. Ekena, S. Dowling, M.E. Pinkerton, K. Viviano // J. Vet. Intern. Med. — 2019 Mar. — № 33(2). — pp. 611-617.
- Candellone, A. Redox unbalance in the hyperthyroid cat: a comparison with healthy and non-thyroidal diseased cats / A. Candellone, P. Gianella, L. Cecarelli, G. Raviri, P. Badino, S. Roncone, H.S. Kooistra, G. Meineri // BMC Vet Res. — 2019 May. — Vol. 8. — № 15(1). — pp. 136.
- Chen, Q. Production of reactive oxygen species by mitochondria / Q. Chen, E.J. Vazquez, S. Moghaddas, C.L. Hoppel, E.J. Lesnefsky // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 84. — № 38. — pp. 36027-36031.
- Fluery, C. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling / C. Fluery, B. Mignotte, J.L. Vayssiere // Biochimie. — 2002. — Vol. 84. — № 2-3. — pp. 131-141.

28. Heyland, D.K. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in critically ill patient / D.K. Heyland, R. Dhaliwal, U. Suchner, M.M. Berger // *Intens. Care Med.* — 2005. — Vol. 31. — pp. 327-337.
29. Lewin, G. The antioxidant system of the organism. Theoretical basis and practical consequences / G. Lewin, I. Popov // *Medical Hypotheses*. — 1994. — Vol. 42. — No. 4. — pp. 269-275.
30. Macotp, A. Oxidative stress in cancer-bearing dogs assessed by measuring serum malondialdehyde / A. Macotp, F. Suksawat, P. Sukon, K. Pimpakdee, E. Pattarapanwichien, R. Tangrassameprasert, P. Boonsiri // *BMC. Vet. Res.* — 2013 May. — Vol. 11. — No. 9. — pp. 101.
31. Manczak, M. Time-course of mitochondrial gene expressions in mice brains: implications for mitochondrial dysfunction, oxidative damage, and cytochrome c in aging / M. Manczak, Y. Jung, B.S. Park, D. Partovi, P.H. Reddy // *J. Neuropath. Exp. Neurol.* — 2005. — Vol. 92. — pp. 494-504.
32. Menshikova, E.B. Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty [Oxidizing stress. Prooxidants and antioksidants] / E.B. Menshikova, V.Z. Lankin, N.K. Zenkov, I.A. Bondar', N.F. Pie, V.A. Trufakin // Moscow: Slovo, 2006. — 553 p. [In Russian].
33. Michałek, M. Antioxidant defence and oxidative stress markers in cats with asymptomatic and symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study / M. Michałek, A. Tabiś, U. Pasławska, A. Noszczyk-Nowak // *BMC Vet. Res.* — 2020 Jan. — Vol. 30. — No. 16 (1). — pp. 26.
34. Mongillo, P. Peripheral leukocyte populations and oxidative stress biomarkers in aged dogs showing impaired cognitive abilities / P. Mongillo, D. Bertotto, E. Pitteri, A. Stefani, L. Marinelli, G. Gabai // *Age (Dordr.)*. — 2015 Jun. — No. 37(3). — pp. 9778.
35. Niedzwiedz, A. Serum 8-hydroxy-2-deoxyguanosine as a marker of DNA oxidative damage in horses with recurrent airway obstruction / A. Niedzwiedz, H. Borowicz, L. Januszewska, I. Markiewicz-Gorka, Z. Jaworski // *Acta Vet Scand.* — 2016 Jun. — Vol. 7. — No. 58 (1). — pp. 38.
36. Pech, L.G.M. Effect of oophorosalpingo-hysterectomy on serum antioxidant enzymes in female dogs / L.G.M. Pech, S.D.C. Caballero-Chacón, V. Guarner-Lans, E. Díaz-Díaz, A.M. Gómez, I. Pérez-Torres // *Sci Rep.* — 2019 Jul. — Vol. 4. — No. 9 (1). — pp. 9674.
37. Sies, H. Oxidative stress / H. Sies, D. Jones. In *Encyclopedia of stress*, Vol 3, Fink G (ed.), Elsevier, Amsterdam, 2007. — pp. 45-48.
38. Sohal, R.S. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process / R.S. Sohal // *Free Radic. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 33. — No. 1. — pp. 37-44.
39. Skulachev, V.P. Mitochondria targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases / V.P. Skulachev // *J. Alzheimers Dis.* — 2012. — Vol. 28. — № 2. — pp. 283-289.
40. Timmons, R.M. Vitamin E supplementation fails to impact measures of oxidative stress or the anaemia of feline chronic kidney disease: a randomised, double-blinded placebo control study / R.M. Timmons, C.B. Webb // *Vet. Med. Sci.* — 2016 Jan. — Vol. 22. — No. 2(2). — pp. 117-124.
41. Valko, M. Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, D. Moncol, M.T. Cronin, M. Mazur, J. Telser // *J. Biochem. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 39. — pp. 44-84.
42. Verbrugge, A. Failure of a dietary model to affect markers of inflammation in domestic cats / A. Verbrugge, G.P.J. Janssens, H. Van de Velde, E. Cox, S. De Smet, B. Vlaeminck, M. Hesta // *BMC Vet. Res.* — 2014 May. — Vol. 4. — No. 10. — pp. 104.
43. Yoshikawa T. What Is Oxidative Stress? / T. Yoshikawa, Y. Naito // *JMAJ.* — 2002. — Vol. 45 (7). — pp. 271-276.
44. Zini, E. Oxidative status of erythrocytes, hyperglycemia, and hyperlipidemia in diabetic cats / E. Zini, G. Gabai, E. Salesov, G. Gerardi, L. Da Dalt, T.A. Lutz, C.E. Reusch // *J. Vet. Intern. Med.* — 2020 Mar. — No. 34(2). — pp. 616-625.

References

1. Anisimov V.N., Soloviev M.V., *Molekuljarnye i kletochnye mehanizmy starenija* [Molecular and cellular mechanisms of aging]. In *Molekuljarnye i fiziologicheskie mehanizmy starenija* [In Molecular and physiological mechanisms of aging], Saint Petersburg, Nauka [Science], 2008, Vol. 1, pp. 107-268. [In Russian].
2. Baymatov V.N., Farkhutdinov R.R., Bagautdinov A.M., *Hemilyuminescentnye metody issledovaniya svobodnoradikal'nogo okisleniya v sel'skom hozyajstve, veterinarnoj medicine i zhivotnovodstve* [Chemiluminescent methods for the study of free radical oxidation in agriculture, veterinary medicine and animal husbandry], Ufa, Zdravohranenie Bashkortostana [Public health of Bashkortostan], 2009, pp. 4-16. [In Russian].
3. Vorobieva N.V., NADPH oksidaza nejtrofilov i zabolevaniya, svyazannye s ee disfunkcijej [NADPH neutrophil oxidase and diseases associated with its dysfunction], *Immunologija [Immunology]*, 2013, No. 34 (4), pp. 232-238. [In Russian].
4. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Svobodnye radikaly i kletochnaya hemilyuminescencija [Free radicals and cellular chemiluminescence], *Uspekhi biologicheskoy himii [Advances in Biological Chemistry]*, 2009, Vol. 49, pp. 341-388. [In Russian].
5. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Izmailov D.Yu., Kineticheskaya hemilyuminescencija kak metod izuchenija reakcij svobodnyh radikalov [Kinetic chemiluminescence as a method for studying free radical reactions], *Biophysika [Biophysics]*, 2011, No. 56 (6), pp. 1081-1090. [In Russian].
6. Gildikov D.I., Loseva T.V., Korrekcija okislitel'nogo stressa u sobak pri hepatite [Correction of oxidative stress in dogs with hepatitis], *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii [Issues of legal regulation in veterinary medicine]*, 2018, No. 1, pp. 90-93. [In Russian].
7. Zhuravlev A.I., Zubkova S.M., *Antioksidanty. Svobodnoradikal'naya patologiya, starenje* [Antioxidants. Free radical pathology, aging], Moscow, Belye al'vy [White alves], 2014, 304 p. [In Russian].
8. Zemskov V.M., Barsukov A.A., *Kislорodnyj metabolism i podvizhnost' kletok* [Oxygen metabolism and cell mobility], In *Izuchenie funkcional'nogo sostoyaniya fagocitov cheloveka. Metodicheskie rekommendacii MZ SSSR* [Study of the functional state of human phagocytes. Methodical recommendations of the USSR Ministry of Health], Moscow, 1988, pp. 38-42. [In Russian].
9. Ludan V.V., Pol'skaya L.V., *Rol' antioksidantov v zhiznedeyatel'nosti organizma* [The role of antioxidants in the life of the body], *Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik [Tavricheskiy medico-biological herald]*, 2019, Vol. 22, No. 3, pp. 86-92. [In Russian].
10. Kalinchenko, S.Yu., Tyuzikov I.A., Okislitel'nyj stress i muzhskoe besplodie – vzaimodejstvuyushchie pandemii XXI veka. Sovremennye farmakoterapevticheskie vozmozhnosti patogeneticheskoy korrekciij narushenij spermatogeneza preparatami L-karninita/acetil-L-karnitina [Oxidative stress and male infertility are interacting pandemics of the 21st century. Modern pharmacotherapeutic possibilities of pathogenetic correction of spermatogenesis disorders with L-carnitine / acetyl-L-carnitine preparations], *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*, 2017, Is. 22 Urologiya i nefrologiya. Specvypusk «Muzhskoe zdorov'e» [Urology and Nephrology. Special issue «Men's health»], pp. 6-19. [In Russian].
11. Martusevich A.K., Karuzin K.A., Samoilov A.S., *Antioksidantnaya terapija: sovremennoe sostoyanie, vozmozhnosti i perspektivy* [Antioxidant therapy: current state, opportunities and prospects], *Bioradikal'y i antioksidanty, [Bioradicals and antioxidants]*, 2018, Vol. 5, No. 1, pp. 5-23. [In Russian].
12. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Sovremennye podhody pri analize okislitel'nogo stressa, ili kak izmerit' neizmerimoe [Modern approaches to the analysis of oxidative stress, or how to measure the immeasurable], *Byulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the SB RAMS], 2016, Vol. 1, No. 3 (109), Part II, pp. 174-180. [In Russian].
13. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Kandalintseva N.V., *Fenol'nye antioksidanty v biologii i medicine* [Phenolic antioxidants in biology and medicine], Saarbrücken, LAP LAMBERT Acad. Publishing, 2012, 496 p. [In Russian].
14. Mironova G.D., Ispol'zovanie modulyatorov ionnyh kanalov kak vozmozhnyj put' lecheniya serdechno-sosudistyh zabolevanij, okislitel'nogo stressa i nejrodegenerativnyh narushenij [The use of ion channel modulators as a possible way of treating cardiovascular diseases, oxidative stress and neurodegenerative disorders], *Pathogenez [Pathogenesis]*, 2011, Vol. 9, No. 3, pp. 47. [In Russian].
15. Morugova T.V., Lazareva D.N., Vliyanie lekarstvennyh sredstv na svobodnoradikal'noe okislenie [The influence of drugs on free radical oxidation], *Ekspерimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*, 2000, No. 1, pp. 71-77. [In Russian].
16. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V., *Rol' aktivnyh form kisloroda v fiziologii i patologii kletki i ih farmakologicheskaya reguljaciya* [The role of reactive oxygen species in the physiology and pathology of cells and their pharmacological regulation], *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy], 2014, Vol. 12, No. 4, pp. 13-21. [In Russian].
17. Okovity S.V., *Klinicheskaya farmakologiya antioksidantov* [Clinical pharmacology of antioxidants], FARMindeks – Praktik [PHARMindeks – Practitioner], 2003, No. 5, pp. 85-111. [In Russian].
18. Podkolzin A.A., Dontsov V.I., Krutko V.N., Megreladze A.G., Prikayeva O.M., Zhukova E.A., *Antioksidantnaya zashchita organizma pri starenii i nekotoryh patologicheskikh sostoyaniyah s nimi svyazannyh* [Antioxidant defense of the body during aging and some pathological conditions associated with them], *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical Gerontology]*, 2001, No. 3, pp. 50-58. [In Russian].
19. Sazontova T.G., Arhipenko Yu.V., *Rol' svobodnoradikal'nyh processov v adaptacii organizma k izmeneniyu urovnya kisloroda* [The role of free radical processes in the adaptation of the organism to changes in the oxygen level],



Уважаемые ветеринарные специалисты!

Успешно завершился этап регистрации Первой научно-практической Олимпиады «Мексидол-Вет®: 12 лет ветеринарной практики», которая организуется компанией ООО «Векторфарм» и проходит совместно с участием редакционной коллегии научного журнала «Российский Ветеринарный Журнал. Мелкие домашние и дикие животные» (РВЖ МДЖ), издательство «Логос пресс».

ПЕРВАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ОЛИМПИАДА МЕКСИДОЛ-ВЕТ ®: 12 ЛЕТ ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКИ

Регистрация закрыта!

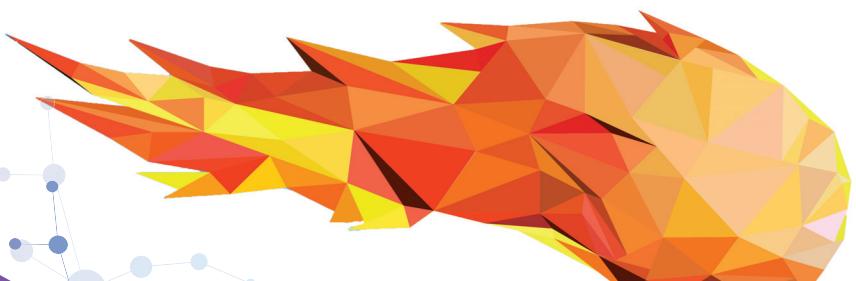
Готовые научно-практические работы принимаются в электронном виде до 30.09.2020 для последующей оценки работ экспертным советом[®].

E-mail: vet-olimpiada@vektorpharm.ru

[®]С полными условиями научного-практического конкурса, техническими требованиями к конкурсным работам, этапами и сроками проведения Олимпиады, Вы можете ознакомиться на сайте <https://mexidol-vet.ru/olimpiada/>.



Зажги огонь своих побед!



- In. Problemy gipoksi [Problems of hypoxia], Ed. L. Lukyanova, I. Ushakov, Moscow, Istoki [Sources], 2004, pp. 112-138. [In Russian].
20. Sazonova, T.G., Arhipenko Yu.V., Rol' svobodnoradikal'nyh processov i redoks-signalizacii v adaptacii organizma k izmeneniyam urovnya kisloroda [The role of free radical processes and redox signaling in the adaptation of the body to changes in oxygen levels], *Rossijskij fiziologicheskiy zhurnal im. I.I. Sechenova* [Russian physiology journal named after I.I. Sechenov], 2005, Vol. 91, No. 6, pp. 636-655. [In Russian].
 21. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Konstantinov Yu.M., Yakubov L.A., Novikova N.A., Karamysheva A.N., Mekhanizmy uchastiya mitohondrij v razvitiu patologicheskikh processov, soprovozhdayushchihsya ishemiej i reperfuziej [Mechanisms of mitochondrial participation in the development of pathological processes accompanied by ischemia and reperfusion], *Byulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin VSNC SO RAMN], 2006, Vol. 51, No. 5, pp. 332-336. [In Russian].
 22. Farkhutdinova, L.M. Okislitel'nyj stress. Istorija voprosa [Oxidative stress. History of the issue], *Vestnik akademii nauk RB* [Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Belarus], 2015, Vol. 20, No. 1, pp. 42-49. [In Russian].
 23. Chanchaeva E.A., Eisman R.I., Gerasev A.D., Sovremennye predstavleniya ob antioksidantnoj sisteme organizma cheloveka [Modern concepts of the antioxidant system of the human body], *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology], 2013, No. 7, pp. 50-58. [In Russian].
 24. Barry-Heffernan C., Ekena J., Dowling S., Pinkerton M.E., Viviano K., Biomarkers of oxidative stress as an assessment of the redox status of the liver in dogs, *J. Vet. Intern. Med.*, 2019 Mar, No. 33(2), pp. 611-617.
 25. Candellone A., Gianella P., Ceccarelli L., Raviri G., Badino P., Roncone S., Koostistra H.S., Meineri G., Redox unbalance in the hyperthyroid cat: a comparison with healthy and non-thyroidal diseased cats, *BMC Vet Res.*, 2019 May, Vol. 8, No. 15(1), pp. 136.
 26. Chen Q., Vazques E.J., Moghaddas S.Q., Hoppel C.L., Lesnfsky E.J., Production of reactive oxygen species by mitochondria, *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 84, No. 38, pp. 36027-36031.
 27. Fluery C., Mignotte B., Vayssiere J.L., Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling, *Biochimie*, 2002, Vol. 84, No. 2-3, pp. 131-141.
 28. Heyland D.K., Dhalialiwal R., Suchner U., Berger M.M., Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in critically ill patient, *Intens. Care Med.*, 2005, Vol. 31, pp. 327-337.
 29. Lewin G., Popov I., The antioxidant system of the organism. Theoretical basis and practical consequences, *Medical Hypotheses*, 1994, Vol. 42, No. 4, pp. 269-275.
 30. Macotpeta A., Suksawat F., Sukon P., Pimpakdee K., Pattarapanwichien E., Tangrassameeprasert R., Boonsiri P., Oxidative stress in cancer-bearing dogs assessed by measuring serum malondialdehyde, *BMC. Vet. Res.*, 2013 May, Vol. 11, No. 9, pp. 101.
 31. Manczak M., Jung Y., Park S., Partovi D., Reddy P.H., Time-course of mitochondrial gene expressions in mice brains: implications for mitochondrial dysfunction, oxidative damage, and cytochrome c in aging, *J. Neurochem.*, 2005, Vol. 92, pp. 494-504.
 32. Menshikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Pie N.F., Trufakin V.A., *Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidizing stress. Prooxidants and anti-oxidants], Moscow, Slovo [Word], 2006, 553 p. [In Russian].
 33. Michałek M., Tabiś A., Pasławska U., Noszczyk-Nowak A., Antioxidant defence and oxidative stress markers in cats with asymptomatic and symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study, *BMC Vet Res.*, 2020 Jan, Vol. 30, No. 16 (1), pp. 26.
 34. Mongillo P., Bertotto D., Pitteri E., Stefani A., Marinelli L., Gabai G., Peripheral leukocyte populations and oxidative stress biomarkers in aged dogs showing impaired cognitive abilities, *Age (Dordr)*, 2015 Jun., No. 37(3), pp. 9778.
 35. Niedzwiedz A., Borowicz H., Januszewska L., Markiewicz-Gorka I., Jaworski Z., Serum 8-hydroxy-2-deoxyguanosine as a marker of DNA oxidative damage in horses with recurrent airway obstruction, *Acta Vet Scand.*, 2016 Jun., Vol. 7, No. 58 (1), pp. 38.
 36. Pech L.G.M., Caballero-Chacón S.D.C., Guarner-Lans V., Díaz-Díaz E., Gómez A.M., Pérez-Torres I., Effect of oophorosalpingo-hysterectomy on serum antioxidant enzymes in female dogs, *Sci Rep.*, 2019 Jul., Vol. 9 (1), pp. 9674.
 37. Sies H., Jones D., *Oxidative stress*, In Encyclopedia of stress, Vol. 3, Fink G (ed.), Elsevier, Amsterdam, 2007, pp. 45-48.
 38. Sohal R.S., Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process, *Free Radic. Biol. Med.*, 2002, Vol. 33, Vol. 1, pp. 37-44.
 39. Skulachev V.P., Mitochondria targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases, *J. Alzheimers Dis.*, 2012, Vol. 28, No. 2, pp. 283-289.
 40. Timmons R.M., Webb C.B., Vitamin E supplementation fails to impact measures of oxidative stress or the anaemia of feline chronic kidney disease: a randomised, double-blinded placebo control study, *Vet. Med. Sci.*, 2016 Jan., Vol. 22, No. 2(2), pp. 117-124.
 41. Valko M., Leibfritz D., Moncol D., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease, *J. Biochem. Cell. Biol.*, 2007, Vol. 39, pp. 44-84.
 42. Verbrugghe A., Janssens G.P.J., Van de Velde H., Cox E., Smet S.De, Vlaeminck B., Hesta M., Failure of a dietary model to affect markers of inflammation in domestic cats, *BMC Vet. Res.*, 2014 May, Vol. 4, No. 10, pp. 104.
 43. Yoshikawa T., Naito Y., What Is Oxidative Stress?, *JMAJ*, 2002, Vol. 45 (7), pp. 271-276.
 44. Zini E., Gabai G., Salesov E., Gerardi G., Da Dalt L., Lutz T.A., Reusch C.E., Oxidative status of erythrocytes, hyperglycemia, and hyperlipidemia in diabetic cats, *J. Vet. Intern. Med.*, 2020 Mar., No. 34(2). Pp. 616-625.