

Концентрация свободных радикалов в организме млекопитающих в условиях изменения активности супероксид-генерирующей и антиоксидантной систем

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты расчета уровня концентрации ион-радикала кислорода в жидкостях и тканях млекопитающих при различных соотношениях между мощностью внутренних источников активных частиц и эффективностью антиоксидантной системы организма с позиций молекулярно-кинетической теории. Получены уравнения, описывающие установление равновесной концентрации супероксида в организме и изменение интенсивности диффузионного потока активных частиц на мембрану клеток сосудов и капилляров. Установлено, что в сбалансированной системе концентрация анион-радикала кислорода в жидкой субстанции практически не зависит от уровня активности генерирующей и антиоксидантной систем, колеблясь от 0,098 мкмоль/л до 0,096 мкмоль/л. В качестве отдельного объекта математической модели динамики свободнорадикальных процессов в организме предлагается рассматривать внутреннюю систему генерации супероксида, в основе функционирования которой лежит окисление свободного гема в гемин и самоокисление адреналина. Выявлено, что инъекции копропорфирина мышцам в дозе 35 мг/кг с последующей его активацией, вызывают реакцию, эквивалентную по результатам неврологической симптоматики у больных врожденной гипербилирубинемией (синдром Криглера-Найяра I типа), что связано с блокадой прохождения нервного импульса к мышцам. Показано, что поток свободных радикалов, взаимодействуя с активными центрами дипольной сети клеточной мембраны, вызывает локальную деполяризацию. В результате устанавливается равновесное распределение активных центров дипольной сети клеточной мембраны, характерное как для типа клетки, так и для ее функционального состояния. Показано, что свободнорадикальные процессы играют существенную роль в регуляции основных функций организма в ответ на изменение факторов внешней и внутренней среды.

Ключевые слова: свободные радикалы, антиоксидантная система, активные формы кислорода, связанные состояния в жидких кристаллах, ток смещения, деполяризация клеточных мембран.

Введение. Важная роль активных форм кислорода в физиологических процессах, происходящих в организме, во многих случаях обусловлена воздействием потока активных частиц из жидких субстанций организма на микроструктуры клеточных мембран [9, 12]. В жидкокристаллической (ЖК) фазе билипидного слоя электрические диполи полярных головок молекул липидов ориентированы в плоскости мембраны [3]. Перпендикулярный этой плоскости электрический момент создается адсорбцией ионов на заряженных молекулах интегрированных в бислой белков, которые играют роль активных адсорбционных центров. Активные центры в совокупности с сорбированными на них ионами формируют двойной электрический слой, равновесная разность потенциалов на котором зависит от соотношения белок/липиды в клетках различных тканей и органов [3]. Таким образом, на ЖК основе клеточных мембран формируется интегрированная в билипидный слой сеть электрических диполей с площадью ячейки около 2000 нм² [17]. Физические процессы, происходящие в подобных структурах, определяются коллективными взаимодействиями молекул, которые формируют связанные состояния дипольной структуры, характеризующиеся высокой чувствительностью к внешним электрическим и магнитным воздействиям [20].

Возбуждение связанных состояний дипольной сети происходит под действием потока свободных радикалов и других активных микрочастиц на клеточные мембраны из внутренней среды организма. Активные частицы, например, O₂⁻; NO; HClO⁻; OH⁻, могут образоваться в организме в результате цепных окислительно-восстановительных реакций [15], а также под влиянием внешних факторов, например, ионизирующего излучения. Основным механизмом возбуждения связанных состояний дипольной сети является взаимодействие активных форм кислорода (АФК) с клеточными мембранами [9]. Обе формы АФК – молекулы в синглетном состоянии (O₂⁺) и супероксид (O₂⁻) взаимодействуют с мембранами [9, 12], при этом отрицательно заряженный ион-радикал кислорода, будучи захваченным положительно заряженным адсорбционным центром наружной оболочки билипидного слоя, способен создавать микроскопические очаги деполяризации на билипидном слое мембраны. Моделирование патологий со свободнорадикальной природой [6, 10, 11, 14] позволяет сделать вывод о том, что микроскопическая деполяризация достаточно часто сопровождается возникновением перекисных продуктов, действие которых на билипидный слой вызывает необратимую микроперфорацию клеточной оболочки. Этот эффект находит свое подтверждение в появлении диапедезных кровоизлияний в скелетных

мышцах и миокарде подопытных мышей, на которых пероральным введением гидрохинона и ингибитора *NAD(P)H*-дегидрогеназы (*DT*-диафоразы) моделировался нейрополимиозит [12]. Аналогичный вывод следует из работы J.S. Beckman, W.H. Koppenol [21], в которой изучено селективное окислительное действие пероксинитрита (ONOO^-) на клетки кровеносных сосудов.

Физико-химическая природа механизмов, вызывающих перфорацию клеточной оболочки, близка к природе процессов, происходящих при формировании пористых кристаллических структур и сорбированных на них поверхностных аквакомплексов в полупроводниковых материалах методом электролитического травления [14, 16]. В обоих случаях образование пористой структуры происходит в результате окисления поверхностных центров отрицательно заряженными радикалами, перенос которых на поверхность осуществляется диффузионным потоком.

В конечном итоге взаимодействие свободных радикалов с поверхностными центрами клеточной оболочки определяет стационарное состояние дипольной сети мембраны любой клетки организма в различных тканях и органах. Для каждой клетки устанавливается характерная для нее топология распределения интегрированных молекул белков в мембране и соответствующее ей распределение диполей, липидных кластеров и сорбированных аквакомплексов. Это распределение будет характерным не только для определенного типа клетки (нейронов, мышц, сосудов и т.д.), но и для физиологического состояния клетки в норме и при патологии, что дает возможность сделать вывод о существенной роли свободных радикалов в регуляции основных функций многоклеточного организма.

Цель исследования. На основе методов молекулярной динамики построить физико-математическую модель установления равновесной концентрации ион-радикала кислорода (супероксида) в жидкой субстанции организма. Исследовать процессы взаимодействия свободных радикалов с поверхностными структурами клеточных мембран, выявить предпосылки возникновения патологических состояний со свободно-радикальной природой в зависимости от сбалансированности внутренней системы генерации супероксида (СГС) в организме и его антиоксидантной системы (АОС).

Материалы и методы. Ранее нами [7, 9] показано, что нарушение баланса между СГС и АОС с большой вероятностью ведет к появлению широкого спектра патологий, вызывающих многие социально значимые заболевания человека: ишемия и инфаркт миокарда, болезнь Альцгеймера, диабет, рак и другие болезни, имеющие в том числе и свободно-радикальную природу.

Для экспериментального моделирования гемозависимого экзофтальма в качестве источника ион-радикала кислорода использовалась тетракалиевая соль копропорфирина III (копропорфирин), водный раствор которой вводился подопытным животным внутрибрюшинно, однократно в количестве 35 мг/кг [10]. Моделирование ферментозависимого полимио-

зита проводилось пероральным введением водного раствора гидрохинона в несколько приемов в течение недели в количестве 25 мг/кг [12].

В ряде экспериментов проводилось прямое воздействие на баланс СГС и АОС с помощью перорального введения ингибитора фермента *NAD(P)H*-дегидрогеназы (*DT*-диафоразы) [9, 13], использующей хиноны в качестве акцептора электронов. Эффект снижения активности *DT*-диафоразы состоял в понижении порога деполаризации мембран, а также смещения равновесной области генерации АФК в сторону увеличения концентрации ион-радикала. Противоположный результат достигался при стимуляции глюкуронизации билирубина. По данным инфракрасной (ИК) спектроскопии [6, 7], эффект изменения отношения амплитуд линий поглощения в образцах крови подопытных животных, спектры которых приближались к спектрам образцов крови животных контрольной группы, нивелировался.

Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) [13] и ИК-спектроскопия [6, 7] достаточно надежно выявляют существование двух, связанных радикальными эффектами физиологических механизмов инактивации свободных радикалов – дисмутации супероксида и энергоемкое изменение ЖК структуры клеточной мембраны, скорости которых существенно различаются. Константа дисмутации супероксида составляет около $10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$, еще быстрее супероксид реагирует с некоторыми другими радикалами, например, со своим антагонистом – оксидом азота NO^\bullet , образуя пероксинитрит ONOO^- . Самая высокая константа реакции ($10^9 \text{ моль}^{-1} \text{ с}^{-1}$) имеет место в присутствии супероксиддисмутазы (СОД) [19]. Скорость этой реакции ограничена только числом столкновений молекул фермента и супероксида кислорода, что служит регулятором потока активных заряженных частиц на мембрану клетки и защищает ее от повреждающего действия радикала. С другой стороны, эффекты, проявляющиеся в изменении ЖК структуры клеточной мембраны, наблюдаемые в ИК спектрах образцов крови [6, 7], протекают со скоростью около 10^{-3} с^{-1} . Столь сильное различие в скоростях дисмутации супероксида и изменения ЖК структуры клеточной мембраны позволяет упростить систему уравнений, описывающих рассматриваемую ситуацию, ограничив число параметров, включаемых в уравнения.

Таким образом, уравнение (1) для скорости изменения концентрации активных частиц в жидкостях и тканях организма (кровь, ликвор, нервные и мышечные волокна и т.д.) определяется несколькими независимыми факторами, каждый из которых характеризуется своей временной константой:

$$\frac{dN_R}{dt} = -\frac{N_R}{\tau_n} + \frac{C_R}{\tau_g} - \frac{N_R}{\tau_{trans}}, \quad (1)$$

где N_R – мгновенное значение концентрации активных частиц, C_R – равновесная концентрация ион-радикала кислорода, τ_g – константа генерации радикалов внутренними источниками организма, τ_n характеризует скорость нейтрализации активных частиц под действием АОС организма, τ_{trans} – константа переноса активных частиц через мембрану клеток.

Короткое время жизни супероксида не позволяет непосредственно измерить его концентрацию *in vivo*. Измерение методом ЭПР *in vitro* концентрации спиновых аддуктов дает значение $C_R = 10^{-7}$ моль/л [13]. Результаты ИК-спектроскопических исследований [7] показывает, что это же значение концентрации наблюдается как в образцах крови контрольной группы животных, так и в крови мышей спустя 1 ч после внутрибрюшинной инъекции копропорфирина с последующей активацией металлом-координатором, подтверждая тем самым, что полученное значение C_R соответствует гомеостазу. Следует ожидать, что у различных видов млекопитающих значение коэффициента C_R будет различным. Оценить данное различие можно по активности СОД, которая в ряду от мыши до человека, например, увеличивается почти в три раза [4]. Генетически обусловленные различия активности СОД имеют место и внутри вида, а также в различных органах и тканях конкретного организма, меняясь в процессе индивидуального развития [5].

Скорость нейтрализации активных частиц под действием АОС организма включается в уравнение (1) в качестве слагаемого N_R/τ_n . Константа τ_n является эффективным временем релаксации процессов различной природы, с разными скоростями происходящих в объемной фазе жидкой субстанции. К этим процессам относятся спонтанная и каталитическая дисмутация супероксида, его взаимодействие с другими радикалами, вызывающее цепные окислительно-восстановительные реакции. Константа τ_n включает также другие процессы, обусловленные наличием и концентрацией ловушек и мишеней в объемной фазе жидкой субстанции. Скорость этих процессов обусловлена частотой столкновений взаимодействующих частиц.

Слагаемое N_R/τ_{trans} в уравнении (1), пропорциональное диффузионному потоку (j_{Radif}) радикалов на поверхность клеточной мембраны, описывает поглощение активных частиц и перенос заряда, происходящий из примембранного слоя, толщина которого равна диффузионной длине пробега частицы $\lambda_R = (D_R \tau_R)^{1/2}$, где D_R – коэффициент диффузии радикала, значения которого составляют $2,5 \times 10^{-5}$ см²/с в жидкой среде и $1,8 \times 10^{-6}$ см²/с в мышечных тканях [1]. Время жизни радикала вблизи поверхности мембраны (τ_R) в общем случае отличается от τ_n . Описываемый процесс является одной из составляющих АОС организма, а выделение его в отдельное слагаемое в уравнении (1) обусловлено тем, что в этом процессе непосредственно участвует СОД, образующаяся в клетках стенок кровеносного или лимфатического сосуда и микроциркуляторного русла рассматриваемого органа. Этот фермент наряду с каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами А и Е служит основным регулятором проникновения потока ион-радикала кислорода внутрь клетки [2, 18].

Если процесс диффузии эффективно восстанавливает концентрацию активных частиц вблизи поверхности клеточной мембраны, то плотность диффузионного потока на ее поверхность определится соотношением:

$$j_{Radif} = N_R \sqrt{\frac{D_R}{\tau_R}} \quad (2)$$

Учет поглощения активных частиц поверхностью мембраны показывает, что изменение концентрации радикалов в объемной фазе зависит от диаметра различных проводящих каналов, а также сосудов и капилляров микроциркуляторного русла различных органов, несущих жидкость (кровь, лимфу, ликвор, межклеточную, тканевую жидкость) к волокнам двигательной мускулатуры, миокарду, наконец, к тем или иным отделам головного мозга и отдельным клеткам. Легко показать, что учет размерного эффекта в канале, проводящем жидкость, приводит к выражению:

$$\frac{N_R}{\tau_{trans}} = \frac{N_R}{r} \sqrt{\frac{D_R}{\tau_R}} \quad (3)$$

С учетом равенства (3) уравнение для скорости изменения концентрации в жидкой субстанции принимает вид:

$$\frac{dN_R}{dt} = \frac{C_R}{\tau_g} - \frac{N_R}{\tau_n} \left(1 + \frac{\tau_n}{r} \sqrt{\frac{D_R}{\tau_R}} \right) \quad (4)$$

В уравнении (4) временные константы τ_g , τ_n , τ_R выражают эффективности перечисленных процессов соответственно.

Результаты и их обсуждение. Условие ($dN_R/dt=0$) установления равновесной физиологической концентрации супероксида приводит к выражению:

$$N_R^{\text{э}} = C_R \frac{\tau_n}{\tau_g} \frac{1}{1 + \frac{\tau_n}{r} \sqrt{\frac{D_R}{\tau_R}}}, \quad (5)$$

которое позволяет выявить ряд ситуаций, характерных для биологической системы, где происходят реакции с участием свободных радикалов.

Динамика равновесной концентрации радикала в сбалансированной системе организма. Анализ уравнения (5) при подстановке оценочных значений концентрации радикалов и указанных выше временных констант, показывает, что в условиях баланса СГС и АОС ($\tau_g = \tau_n$) концентрация анион-радикала кислорода в жидкой субстанции практически не зависит от уровня активности генерирующей и антиоксидантной систем, колеблясь от 0,098 мкмоль/л до 0,096 мкмоль/л при изменении времени жизни радикала на два порядка (от 10^{-5} с до 10^{-7} с). В мышечных тканях, где коэффициент диффузии почти на порядок меньше, чем в жидкой субстанции, это изменение еще меньше. Таким образом, уравнения (1) и (5) показывают, что в сбалансированной системе поддерживается постоянная концентрация активных отрицательно заряженных частиц как в жидкостях внутренней среды, так и в тканях организма, независимо от активности генерирующей и антиоксидантной систем. Активность СГС в первую очередь проявляется как окисление гема в гемин [9], а также как самоокисление адреналина. На рисунке 1 зависимости концентрации радикала в сбалансированной системе (прямая 1) представлены в широких пределах изменения активности СГС.

Известно, что копропорфирин близок по структуре к гему и образуется в организме млекопитающих как побочный продукт синтеза гема. Так же как хлорофилл растений и гем животных, копропорфирин имеет тетрапирольную структуру и способен при химической или фотоактивации [9] генерировать супероксидный ион или



Рис. 1. Динамика концентрации ион-радикала кислорода в сбалансированной системе: 1 – концентрация радикала в жидкой субстанции; 2 – плотность потока активных частиц на наружную поверхность клеточной мембраны

синглетный кислород. Следовательно, кровь является важнейшей составляющей СГС и обеспечивает баланс СГС и АОС в организме. Способность крови к выполнению функции балансировки может быть прослежена по содержанию в ней билирубина, поскольку количество гемина в крови напрямую связано с уровнем концентрации свободного гема, основной путь обмена которого идет через билирубин. Концентрация последнего в крови колеблется в достаточно широких пределах – от 3,5 мкмоль/л до 17 мкмоль/л (верхний предел нормы). В наших экспериментах результат инъекции копропорфирина мышам эквивалентен по результатам неврологической симптоматики патологическому состоянию больного с врожденной гипербилирубинемией (синдром Криглера-Найяра). Концентрация билирубина при первом типе этого заболевания может достигать 855 мкмоль/л, что сопровождается соответствующими симптомами (опистотонус, нистагм и др.), обусловленными блоком проведения нервного импульса к мышцам [17, 21]. Заболевание возникает при отсутствии активности фермента уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы (УДФГТ) при первом типе заболевания, или значительном снижении активности фермента при втором типе. Второй тип поддается лечению фенобарбиталом, который стимулирует активность УДФГТ, повышая ее на 25%.

Важная особенность динамики концентрации ион-радикала кислорода в сбалансированной системе состоит в росте плотности потока активных частиц на наружную поверхность мембран клеток стенок сосудов при увеличении активности СГС (прямая 2, см. рис. 1). Физически это обусловлено ростом градиента концентрации радикала в радиальном направлении, что связано с уменьшением времени жизни супероксида при увеличении активности СОД – цитозольной и митохондриальной [8].

Динамика равновесной концентрации радикала при дисбалансе АОС и СГС. При отсутствии баланса указанных систем равновесное значение концентрации радикала смещается, следуя за изменениями активности АОС и СГС. При этом увеличение концентрации

радикалов в жидкой субстанции организма происходит практически одинаково, независимо от того, произошло ли оно в результате повышения активности СГС, или за счет угнетения АОС. Анализ уравнения (5) позволяет выявить определенные различия в динамике плотности потока активных частиц, обусловленные динамикой активизации АОС. Результаты, полученные из анализа уравнения (5), представлены на рисунке 2.

Увеличение активности СГС с одновременной задержкой активизации АОС в организме (правая область на рис. 2) приводит к тому, что концентрация радикала возрастает в значительной степени, а его поток на эндотелий сосудов увеличивается пропорционально увеличению концентрации радикала в объеме жидкости. Такой механизм установления физиологической концентрации может быть обусловлен снижением активности ферментов АОС, а также внешними воздействиями, стимулирующими процессы гемолиза, такими, как, например, ионизирующее излучение. В экспериментах по моделированию экзофтальма и полимиозита в процессе гемолиза эритроцитов в плазму поступают одновременно СОД и гемоглобин. Животные, у которых гемолиз проходил достаточно активно (плазма крови имела розовый оттенок), типичных признаков моделируемого заболевания не проявляли. Это дает возможность предположить, что гемолиз является одной из составляющих АОС организма, включающейся в критических ситуациях.

Левая область рисунка 2 иллюстрирует ситуацию, когда при постоянной активности СГС происходит ослабление АОС. Эта ситуация скорее всего соответствует возрастным изменениям в организме, когда стенки сосудов испытывают длительное воздействие повышенной концентрации супероксида, а в объеме жидкости ускоряются окислительные цепные реакции, связанные с взаимопревращением радикалов и их производных. В наших экспериментах это соответствует моделированию полимиозита [12] в хронических опытах с поражением миокарда на мышях со средней массой тела более 22 г.

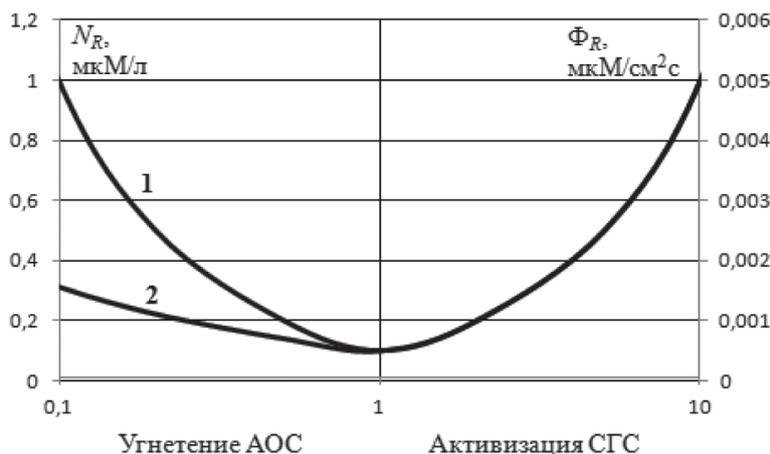


Рис. 2. Динамика концентрации ион-радикала кислорода в условиях дисбаланса СГС и АОС: 1 – концентрация радикала в жидкой субстанции; 2 – плотность потока активных частиц на наружную поверхность клеточной мембраны

Взаимодействие радикалов с поверхностными центрами клеточной мембраны. Оценка плотности потока активных частиц за время жизни радикала из выражения (2) дает значение $j_{R_{dif}} = 3 \times 10^8 \text{ см}^{-2}\text{с}^{-1}$. Используя значение эффективного радиуса ячейки дипольной сети клеточной оболочки $R_{ef} = 25 \text{ нм}$ [17], получим для поверхностной плотности активных центров $\sigma_{ef} = 5 \times 10^{10} \text{ см}^{-2}$. Для средней по времени плотности тока, переносимого отрицательно заряженными ионами супероксида через клеточную мембрану (электронно-транспортного тока) $j_D = e j_{R_{dif}}$ ($e = 1,6 \times 10^{-19}$ Кл – заряд электрона), получим $j_D = 50 \text{ мкА/см}^2$, или, в пересчете на ячейку дипольной сети, $9,6 \times 10^{-8} \text{ мкА}$. Учитывая импульсный характер электронно-транспортного тока, можно заключить, что при взаимодействии заряженной частицы с поверхностным центром клеточной оболочки происходит локальная деполяризация и возбуждается электромагнитное поле, которое может служить источником так называемой спонтанной биоэлектрической активности, наблюдаемой в организме.

Динамика свободнорадикальных процессов на поверхностных структурах прослеживается также по изменению ИК-спектров плазмы крови у мышей, которым был введен копропорфирин, и мышей контрольной группы. В ИК-спектрах меняются соотношения между амплитудами линий, отражающих колебательно-вращательные спектры молекулярных фрагментов [6, 7]. Изменение во времени амплитуд спектральных линий соответствует изменению концентрации продуктов цепных реакций радикалов. Скорости изменения ИК спектральных составляющих существенно меньше, чем время жизни радикалов. Для скорости изменения ИК-спектров определяющим фактором будет частота взаимодействия радикала с активным центром поверхности клеточной оболочки $\omega = j_{R_{dif}} / \sigma_{ef}$, значение которой $\omega = 6 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, тогда как существенно меньшее время жизни радикалов определяется взаимодействиями, которые индуцируют ферменты АОС. Очевидно, что ЖК

клеточная мембрана сама относится к СГС, на что указывает явление «кислородного взрыва», который используется лейкоцитами при фагоцитозе. С повышением концентрации радикалов усиливающееся электромагнитное поле синхронизирует импульсы отдельных ячеек (молекул интегральных белков), возбуждая импульс действия и иные возможные коллективные состояния молекулярного ансамбля клеточной мембраны.

Образованная интегральными белками дипольная сеть клеток, тканей и органов организма реагирует на местное и общее повышение концентрации свободных радикалов в жидкой среде организма ростом частоты локальных деполяризаций в билипидном слое клеточной мембраны [11, 17]. Токи смещения, возникающие в процессе одноэлектронного переноса радикалами, приобретают синфазный характер, подобно вынужденным переходам в квантовых системах, в результате чего формируются импульсы солитонного типа. В нейронной сети, например, эти импульсы передаются на большие расстояния и могут блокировать передачу управляющих сигналов.

Выводы

Свободнорадикальные процессы играют ведущую роль в регуляции основных функций многоклеточного организма и позволяют ему перестраивать в широких пределах совместное функционирование СГС и АОС в соответствии с реакцией нервной и эндокринной систем на изменение факторов внешней и внутренней среды.

Процессы одноэлектронного переноса свободными радикалами через клеточную мембрану в конечном счете осуществляют гуморальную регуляцию. Регуляция происходит в результате поверхностных взаимодействий активных частиц-радикалов и дипольной сети мембран клеток всего организма.

Литература

1. Баранов, В.И. Коэффициент диффузии кислорода в мышечном волокне и факторы, на него влияющие / В.И. Баранов [и др.] // Физиология мышечной деятельности: тез. докл. междунар. конф. – М., 2000. – С. 25–26.

2. Болевич, С.Б. Особенности свободнорадикальных процессов у больных с артериальной гипертензией, перенесших insult, на фоне гипотензивной терапии / С.Б. Болевич, А.И. Федин, Н.В. Карташева // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 4 (40). – С. 184–189.
3. Геннис, Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции / Р. Геннис: пер. с англ. – М.: Мир, 1997. – 623 с.
4. Гусев, В.А. Свободнорадикальная теория в парадигме геронтологии / В.А. Гусев // Успехи геронтологии. – 2000. – № 4. – С. 271–272.
5. Колесникова, Л.И. Динамика изменения некоторых компонентов системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у военнослужащих первого года службы / Л.И. Колесникова [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 2 (42). – С. 116–119.
6. Листов, М.В. Динамика формирования патогенерирующей дозы свободных радикалов при моделировании гемозависимого экзофтальма по данным ИК-спектроскопии / М.В. Листов [и др.] // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. – 2013. – СПб.: ВМА. – Вып. 44. – С. 108–110.
7. Листов, М.В. ИК-спектроскопия биологических жидкостей при моделировании патологий со свободнорадикальной этиологией / М.В. Листов [и др.] // Инновационная деятельность в Вооруженных силах РФ: Труды Всеармейской научно-практ. конф. – СПб.: МО РФ, ЛВО, Военная академия связи, 2012. – С. 188–192.
8. Листов, М.В. Онкологические аспекты одноэлектронного переноса в митохондриальных и клеточных мембранах и матриксе / М.В. Листов, А.И. Мамыкин // Медицина XXI века: труды II международной интернет конф. – Казань.: Казанский университет, 2013. – С. 193–197.
9. Листов, М.В. Фото- и химическая активация одноэлектронного переноса при моделировании патологий на мышцах линии DBA/2 / М.В. Листов, А.И. Мамыкин // ДАН. Физиология. – 2011. – Т. 439. – № 6. – С. 841–843.
10. Листов, М.В. Экспериментальное моделирование гемозависимого экзофтальма / М.В. Листов, А.И. Мамыкин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 2 (42). – С. 120–125.
11. Листов, М.В. Экспериментальное моделирование патологических состояний со свободнорадикальной этиологией и их математическое описание / М.В. Листов [и др.] // Высокоинтенсивные физические факторы в биологии, медицине, сельском хозяйстве и экологии: труды международной конференции. – Саров, 2009, ФГУП Российский федеральный ядерный центр, ВНИИЭФ. – С. 88–97.
12. Листов, М.В. Экспериментальное моделирование полимиозита формы Вагнера–Унферрихта: физиологические, физические и математические аспекты / М.В. Листов, А.И. Мамыкин, Л.П. Тихонова // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 4 (40). – С. 143–149.
13. Листов, М.В. Экспериментальное обоснование свободнорадикальной этиологии системных заболеваний соединительной ткани на моделях полимиозита и гемозависимого экзофтальма / М.В. Листов, Д.К. Торопов, Г.Г. Родионов // ДАН – 2007. – Т. 414. – №5. – С. 715–717
14. Мамыкин, А.И. Исследование поверхностных аквакомплексов в пористых кристаллах методом ядерного магнитного резонанса / А.И. Мамыкин [и др.] // Нанотехника. – 2009. – № 1 (17). – С. 99–103.
15. Мамыкин, А.И. Кинетика релаксации свободных радикалов и перенос электрона в жидких субстанциях организма / А.И. Мамыкин, М.В. Листов // Известия СПб ГЭТУ «ЛЭТИ». – 2010. – № 3. – С. 55–59.
16. Мамыкин, А.И. Магнитно-резонансная спектроскопия пористых квантово-размерных структур / А.И. Мамыкин, В.А. Мошников, А.Ю. Ильин // Физика и техника полупроводников. – 1998. – Т.32. – № 3. – С. 356–358.
17. Мамыкин, А.И. Одноэлектронный механизм блокировки и проведения нервного импульса. Опистотонус как неврологический симптом / А.И. Мамыкин, М.В. Листов // На стыке наук. Физ.-хим. серия: труды I международной интернет-конф. – Казань.: Казанский университет, 2013. – С. 170–176.
18. Терещенко, О.А. Роль свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе желчного перитонита / О.А. Терещенко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 2 (42). – С. 116–119.
19. Уайт, А. Основы биохимии / А. Уайт [и др.] // Основы биохимии: в 3 томах. – М.: Мир, 1981. – 1878 с.
20. Чандрасекар, С. Жидкие кристаллы / С. Чандрасекар: пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – 344 с.
21. Beckman, J.S. Nitric Oxide, Superoxide, and Peroxynitrite: the Good, the Bad, and Ugly / J.S. Beckman, W.H. Koppenol // American j. physiology. cell physiology. – 1996. – Vol. 271. – P. C. 1424–C1437.

M.V. Listov, A.I. Mamykin

Free radicals concentration in mammals organism at homeostasis in varying activity conditions of superoxide generation and antioxidant systems

Abstract. In terms of the molecular-kinetic theory there are presented the results of calculation of a degree of physiological concentrations of oxygen ion-radicals in the fluids and tissues of mammals under different ratios between the power of internal sources of active particles and efficiency of the antioxidant system of the organism. The equations describing the establishment of the equilibrium concentration of superoxide in the body and the change of the intensity of the diffusion flow of active particles on the walls of the microvasculature have been formulated. In a balanced system, the concentration of anion-radicals of oxygen in the liquid substance does not practically depend on the level of activity generating and antioxidant systems, ranging from 0,098 mcmol/l to 0,096 mcmol/L. The new concept of superoxide-generating system of the body based on the oxidation of free heme to geminus and adrenaline selfoxidation is defined. The results of 35 mg/kg coproporphyrin injection into mice are equivalent to neurological symptoms of patients with congenital hyperbilirubinemia (Crigler–Najjar syndrome I type) associated with temporary blocking nerve impulses to the muscles. It is shown that the interacting between the flow of free radicals and cell membranes active sites, leads to local depolarization, the nature of which in some cases may be irreversible. An equilibrium configuration of the active centers of the cell membrane is unique for both cell types, and its state. Free radical processes play a key role in the regulation of basic body functions according to the reaction of the nervous and endocrine systems to changing factors in the external and internal environment.

Key words: free radicals, antioxidant system, active forms of oxygen, collective states in liquid crystals, the bias current, plasmalemma depolarization.

Контактный телефон: +7-904-615-0321; e-mail: alexmamykin@yandex.ru