

УДК 576.32.36+581.17

А. В. СИДОРОВ

**АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И РЕГУЛЯЦИЯ
НЕЙРОННЫХ ФУНКЦИЙ***Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

Рассмотрены вопросы, связанные с участием свободнорадикальных форм кислорода в процессах межнейронной коммуникации в качестве сигнальных молекул. Представлены сведения об источниках образования и молекулярных механизмах действия активных форм кислорода в нервной ткани, их вовлечённости в регуляцию когнитивных функций мозга и развитие ряда нарушений мозговой деятельности.

Ключевые слова: свободные радикалы, нейрон, синапс, окислительный стресс.

В течение продолжительного периода времени физиологическая роль свободных радикалов, в том числе и активных форм кислорода (АФК), сводилась к участию в развитии и поддержании целого спектра патологических процессов на клеточном, тканевом и организменном уровнях. В связи с этим, основная масса исследований была сосредоточена на изучении антиоксидантной системы организма, действие которой направлено на элиминацию свободных радикалов в ткани. За относительно небольшой промежуток времени (50–60-е гг. XX века) были идентифицированы основные компоненты, ответственные за нейтрализацию АФК, рассматриваемых как побочные продукты восстановительных реакций в электронтранспортной цепи митохондрий, – супероксиддисмутаза, пероксидаза, каталаза и др. [3, 8, 41, 49].

Открытие фермента, специально предназначенного для продукции свободнорадикальных форм кислорода ($\cdot\text{O}_2^-$), НАДФН-оксидазы [33], позволило взглянуть на выполняемую АФК роль под другим углом зрения. В частности, усиленная генерация супероксида аниона клетками иммунной системы (т. н. «дыхательный взрыв» фагоцитов) представляет собой основной компонент неспецифической внутритканевой защиты [34]. Установление сигнальных свойств у молекулы монооксида азота (NO), обладающей неспаренным электроном и, следовательно, также рассматриваемой в качестве биорадикала [93], позволило предположить участие АФК в процессах передачи информации.

В середине 90-х гг. XX века была высказана гипотеза об АФК ($\cdot\text{O}_2^-$), как внутриклеточных передатчиках сигнала [6, 39] и агентов межклеточной коммуникации (пероксид водорода) [14, 77]. Между тем, накопление экспериментальных данных, не говоря уже о построении теорий, свидетельствующих о роли свободнорадикальных форм кислорода в регуляции и координации нервных функций, находится на начальном этапе. Высказано предположение, что равновесное про-/антиоксидантное состояние (редокс-состояние) как внутри клетки, так и в интерстиции [4, 20] во многом предопределяет последующие реакции структурных элементов ткани на действие различных внешних сигналов. Тем не менее, в литературе имеются достаточно разрозненные сведения о характере влияний АФК в физиологических (микромольных) концентрациях на физиологию нервных клеток и синапсов. Очевидно, что модификация их функций напрямую может быть связана с изменением контролируемых ими форм поведения, пластическими перестройками поведения, обучения, памяти и т. п.

Источники образования АФК в организме. Активные формы кислорода представляют собой высоко реакционно-способные соединения, содержащие кислород. К ним относятся: супероксид анион ($\cdot\text{O}_2^-$), пероксид водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($\cdot\text{OH}$). Исходной формой является супероксид анион, представляющий собой побочный продукт функционирования электронтранспортной цепи митохондрий. В случае его образования посредством комплекса I, супероксид

анион поступает в матрикс митохондрий, а при генерации $\cdot\text{O}_2^-$ макромолекулярным комплексом III, – как в матрикс, так и на наружную сторону внутренней мембраны митохондрий [21, 90].

Определенные домены клетки, например пресинаптические терминалы нейронов, вследствие повышенного сосредоточения в них митохондрий [9] выступают в качестве источника продукции АФК. Как результат, целые участки нервной ткани, насыщенные синаптическими контактами, или области нервно-мышечных соединений оказываются подверженными действию свободнорадикальных форм кислорода. Другими словами, усиление метаболической активности, связанное с увеличением продукции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), а следовательно, и АФК приводит к возрастанию биорадикальной нагрузки на организм. В этой связи отметим, что мозг человека потребляет 20–25% от общего количества кислорода (50% при максимальной активности) и 70% свободной глюкозы. При этом 85–90% ее аэробно окисляется до углекислого газа и воды, а в ткани мозга образуется 95% всего АТФ организма [2]. С другой стороны, одноэлектронное восстановление молекулярного кислорода, приводящее к образованию $\cdot\text{O}_2^-$, стимулируется при пониженных концентрациях O_2 в клетке или ткани, как это наблюдается, например, при ишемии [1]. Фактически, в этом случае митохондрии, точнее количество образуемого ими $\cdot\text{O}_2^-$, выступают в качестве сенсора содержания кислорода в ткани, как это было отмечено для каротидных тел [10].

Супероксид анион под действием супероксиддисмутазы превращается в H_2O_2 , который в свою очередь восстанавливается пероксидазой и/или каталазой до воды или гидроксильного радикала в присутствии металлов с переменной валентностью – восстановленного железа или меди [1, 34]. Гидроксильный радикал может образовываться и вследствие взаимодействия $\cdot\text{O}_2^-$ с NO , сопровождаемого последующим восстановлением и распадом пероксинитрита [1, 3]. Считается, что $\cdot\text{OH}$ является основной причиной гибели нейронов при окислительном стрессе [102].

Одним из источников *регулируемой* продукции АФК служит НАДФН-оксидаза – специфический белок, напрямую генерирующий $\cdot\text{O}_2^-$, преимущественно клетками крови [52]. Тем не менее, НАДФН-оксидазная активность отмечена для фибробластов, эндотелиальных клеток, клеток гладких мышц, кардиомиоцитов [34]. Образование АФК может быть следствием активности и других ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах в клетке: 5-липооксигеназы (лимфоциты) [68] и циклооксигеназы, ответственной за продукцию биорадикалов клетками, подвергнутыми действию различных сигнальных молекул (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1, бактериальный липополисахарид) [38]. Пероксид водорода является побочным продуктом ферментативного распада катехоламинов под действием моноаминоксидазы [5].

Именно H_2O_2 вызывает наибольший интерес как сигнальная молекула из всего семейства АФК. Причины этого были перечислены во введении статьи [46]. Среди прочего авторами было отмечено, что пероксид водорода является наиболее стабильной и долгоживущей активной формой кислорода, легко проникает через мембраны, более устойчив во внеклеточном пространстве, нежели в цитозоле, не вызывает неспецифического перекисного окисления липидов мембран при умеренной (менее 30 мин) экспозиции. Отмечено, что в некоторых участках мозга позвоночных локальное содержание H_2O_2 достигает нескольких ммоль [26].

Таким образом, существуют как высоко, так и низко контролируемые способы образования АФК в организме, что позволяет предположить участие этих молекул в процессы как внутри-, так и межклеточной сигнализации.

Влияние АФК на нейронные функции. Для осуществления регуляторных функций сигнальная молекула должна обладать достаточно высокой специфичностью своего действия, что не всегда характерно в отношении биорадикалов, потенциально способных взаимодействовать со многими вне- и внутриклеточными мишенями. Несмотря на то, что точные механизмы действия АФК, и пероксида водорода в частности, на клетки-мишени остаются до конца неизвестными, наличие у этих молекул свободнорадикальных свойств позволяет предположить их прямое взаимодействие с некоторыми аминокислотами (метионином, цистеином, тирозином) [63]. Потенциально, таким образом, эффекты АФК могут быть реализованы практически в любом участке клетки: цитозоле, мембране, ядре.

Источники образования АФК в нервной ткани принципиально мало отличаются от выше указанных. Так, митохондрии в терминалах аксонов являются источником не только АТФ, но и АФК [72]. В частности, отмечено увеличение АФК в мембране синапсом у крыс, питавшихся *ad libitum*, по сравнению с получавшими 40%-ное ограничение по диете сорочичами [29], для ко-

торых был характерен более низкий уровень обменных процессов. Как следствие, регуляторному действию оказываются подвержены процессы синаптической передачи, прежде всего за счет изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . В частности, имеются сведения о вовлеченности свободнорадикальных форм кислорода в регуляцию работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника и Ca^{2+} -АТФазы плазматической мембраны нейронов [57], а активность Ca^{2+} -АТФазы в мозге крыс снижается с возрастом из-за развития хронического окислительного стресса [100]. Отмеченное возрастание количества АФК митохондриального происхождения характерно и для периферических (нервно-мышечных) синапсов. В частности, пресинаптические терминалы двигательных аксонов личинок *Drosophila* метаболически более активны, а, следовательно, и аккумулируют больше АФК по сравнению с мышечными клетками [91]. Усиленное потребление АТФ миоцитами также приводит к возрастанию продукции АФК [73], а они, в свою очередь, могут выступать в роли ретроградного передатчика, угнетая высвобождение нейромедиатора (ацетилхолина) из пресинаптических окончаний [47]. Кроме того, постсинаптические участки нейронов, содержащие н-холинорецепторы, насыщены большим количеством митохондрий. В результате, усиление продукции АФК вызывает уменьшение холинергических токов и длительную депрессию быстрых возбуждающих постсинаптических потенциалов в культуре симпатических нейронов [22].

В нейронах гиппокампа мышей НАДФН-оксидаза расположена в участках сомы и дендритов, а также ассоциируется с областями синаптического контакта. Фермент состоит из 2 мембранных и 4 цитозольных доменов. При стимуляции нейронов внутриклеточные домены перемещаются к плазмалемме и формируют комплекс с мембранными компонентами белка, вызывая образование супероксид аниона [88]. Считается, что активность НАДФН-оксидазы в телах нейронов примерно в 10 раз выше по сравнению с участками синаптической мембраны [83]. Области мозга, в которых протекают окислительно-восстановительные реакции, содержат и другие ферменты, участвующие в метаболизме биорадикалов. Так, цитохром P-450 располагается около или в тех компартментах нейронов *substantia nigra*, которые накапливают и хранят дофамин (эндоплазматический ретикулум), а его активность влияет на количество нейромедиатора, готового к высвобождению [84]. Участки неокортекса обезьян, содержащие возбуждающие, асимметричные глутаматергические синапсы, расположены преимущественно в районах мозга, насыщенных цитохромоксидазой [98], что позволяет нейтрализовать избыток образующегося в ходе метаболических превращений супероксид аниона.

Сведения о модуляторном воздействии АФК и прежде всего пероксида водорода на электротоническую передачу сигнала крайне противоречивы. В частности, разобщители щелевых соединений (карбенексолон) вызывают снижение уровня перекисного окисления липидов в астроцитах головного мозга крыс [79], предотвращают вызываемую возрастанием сопряженности гибель гиппокампальных нейронов, обработанных H_2O_2 (100 мкмоль) [82]. В условиях окислительного стресса деполяризация мембраны сопряжена с переходом коннексинов в открытое состояние, а возрастание уровня экспрессии белков щелевых контактов ассоциируется с увеличением гибели клеток [80]. С другой стороны, наблюдения ряда авторов свидетельствуют об усилении продукции АФК внутри астроцитов при действии разобщителей щелевых контактов [18]. На эпителиальных клетках печени установлено прямое угнетающее действие пероксида водорода (500 мкмоль) на коммуникацию, опосредованную щелевыми соединениями, а использование различных антиоксидантов позволяло предотвратить вызываемое H_2O_2 разобщение клеток [66, 92].

В отношении химической синаптической передачи действие пероксида водорода, как правило, ассоциируется с угнетением процессов межклеточной коммуникации. Так, в нервно-мышечных синапсах омара H_2O_2 снижает как глутамат-, так и ГАМК-ергическую передачу [31], реализуя свое действие на пре- (для глутамата и ГАМК) и пост- (для глутамата) синаптических уровнях. В первом случае речь идет об уменьшении квантового содержимого, а во втором – о снижении ответов, определяемых активацией соответствующих рецепторов постсинаптической мембраны. Схожие данные получены и для гигантского синапса кальмара. Обработка препарата комплексом ксантин / ксантиноксидаза, сопровождавшаяся генерацией пероксида водорода, вызывала уменьшение высвобождения медиатора, но не изменяла уровень мембранного потенциала и не влияла на характеристики потенциала действия в пресинаптическом волокне [30]. Указанные нарушения частично блокировались при использовании каталазы, а прямая аппликация H_2O_2 в область синапса приводила также к снижению эффективности синаптической передачи. Известно, что нанесение H_2O_2 (10^{-4} – 10^{-11} моль/л) на поверхность клетки вызывает дозозависимое угне-

тение ацетилхолин-индуцированных ионных токов в мембране нейронов моллюска [56], связанное со снижением числа функционально активных рецепторов.

Имеется ряд свидетельств о нейромодулирующем действии пероксида водорода в нейронных сетях гиппокампа. В частности, в области СА1 гиппокампа крыс H_2O_2 ($2,9 \times 10^{-3}$ – $2,9 \times 10^{-4}$ моль/л) вызывает начальное усиление, сменяющееся продолжительной депрессией, популяционных разрядов и ВПСП, опосредованных электрической стимуляцией коллатералей Шаффера [60]. Считается, что эффект обусловлен изменением ГАМК-ергической передачи, поскольку применение блокатора ГАМК_A-рецепторов (пикротоксин) ограничивало развитие фазы депрессии, и активностью компонентов фосфолипидной системы – ингибитор фосфолипазы А₂/С предотвращал начальное возрастание числа популяционных спайков. Схожие данные получены и в отношении СА1 участка гиппокампа морских свинок – предотвращение сохранности долговременной потенциации, обусловленной высокочастотной стимуляцией афферентных путей, в условиях действия пероксида водорода (2×10^{-3} моль/л) [78]. Другими словами, возрастание эффективности синаптической передачи замедлялось при обработке срезов H_2O_2 .

Отдельно заметим, что в приведённых примерах речь идёт о блокаде передачи сигнала в контактах тормозного типа. Как следствие, существует возможность развития процессов возбуждения за счёт растормаживания. Так, обработка пирамидных клеток коры и нейронов вентробазальных ядер таламуса мозга крыс пероксидом водорода ($2,5 \times 10^{-3}$ моль/л) снижает, в среднем на 30–40%, тормозные эффекты, вызываемые стимуляцией ГАМК_A и ГАМК_B рецепторов, в указанных регионах и усиливает (в 1,6 раза) возбуждающую передачу в таламических нейронах [40]. При этом наблюдается и падение входного сопротивления клеток. Результатом такой гипервозбудимости является развитие эпилептиформной активности в нейронных сетях мозга, т. е. установление нового функционального состояния организма со своим особым поведенческим паттерном.

Действие пероксида водорода не всегда связано с угнетением синаптической передачи, в том числе и ГАМК-ергической. В частности, H_2O_2 (1×10^{-3} – 1×10^{-5} моль/л) дозозависимо увеличивал частоту ГАМК-ергических миниатюрных тормозных постсинаптических токов, регистрируемых в нейронах желатинозной субстанции спинного мозга мышей [87].

Патологические процессы при действии АФК в нервной ткани. Изменения содержания биорадикалов во внутренней среде отмечены при ряде нейродегенеративных заболеваний (болезнях Альцгеймера [74], Паркинсона [37], Шарко (боковой амиотрофический склероз) [81]), нарушениях кровоснабжения (ишемии) мозга и сердца [23, 42], воспалительных процессах [12]. Одной из важнейших гипотез старения организма является свободнорадикальная теория, связывающая процессы постепенного угасания функций с накоплением АФК [7, 16, 17]. Гиперпродукция АФК приводит к развитию разнообразных нарушений нейронных функций. Так, дегенерация нейронов полосатого тела крыс, вызываемая применением амфетаминов, обусловлена генерацией свободнорадикальных форм кислорода, прежде всего в синапсосомах, что приводит к уменьшению квантового выхода дофамина [36] и сопровождается окислительным повреждением ДНК [58]. Образование АФК, как результат нарушения функций митохондрий, приводит к дегенерации синапсов и клеточных тел фоторецепторов в сетчатке *Drosophila* [71], а манипуляции, направленные на снижение уровня свободнорадикальных форм кислорода, предотвращают разрушение синапсов. Изменение содержания АФК в митохондриях сопряжено с колебаниями уровня Ca^{2+} в этих органеллах. Увеличение концентрации Ca^{2+} , опосредованное их поступлением через NMDA-рецепторный канал, например при ишемии, приводит к нарушению проницаемости мембраны митохондрий и последующей гибели клеток [64]. Сверхпродукция АФК, как отражение метаболизма катехоламинов, приводит к гибели культивируемых дофаминергических нейронов мозга, а сам дофамин может выступать в качестве индуктора нейродегенеративных процессов [69]. При этом свободнорадикальные формы кислорода провоцируют апоптотическую трансформацию нейронов [67], связанную с угнетением синтеза белка и РНК [50], а также некроз клеток нервной ткани, в том числе при разных внешних воздействиях [20, 53].

Существуют многочисленные экспериментальные свидетельства о связи окислительного стресса с развитием болезни Альцгеймера [99]. В частности, β-амилоидный пептид индуцирует образование АФК [85]. Увеличение концентрации металлов с переменной валентностью (медь, железо) в гомогенатах мозга отмечено при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, что сопровождается возрастанием количества гидроксильного радикала и приводит к угнетению фосфолипидной

системы, как это отмечено для нейронов неокортекса крыс [101]. Отметим, что изменение активности НАДФН-оксидазы наблюдается при развитии нарушений мозгового кровообращения [76], а развивающаяся при этом ишемия–гипоксия, в свою очередь, провоцирует развитие окислительного стресса [2, 34].

Усиление ферментативного распада дофамина под действием ассоциированных с митохондриями моноаминоксидаз, сопровождается нарастанием уровня пероксида водорода, выступающего в качестве побочного продукта этой реакции [5], и может приводить к нарушению функционирования указанных органелл [19]. При этом отмечается падение их мембранного потенциала и снижение активности макромолекулярных комплексов, в частности комплекса I, как это отмечено для изолированных нервных окончаний [28]. В результате отмечается гибель нейронов и развитие ряда нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и др.) [19, 28].

Роль АФК в поддержании когнитивных процессов. Супероксид анион и пероксид водорода являются необходимыми компонентами, обеспечивающими когнитивные функции мозга. Источником АФК в этом случае выступает НАДФН-оксидаза [62]. Клеточный механизм их действия предполагает высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо и модуляцию активности Ca^{2+} -зависимых протеинфосфатаз [59] или функциональной активности генов [54]. В частности, развитие долговременной потенциации (ДВП) в гиппокампе, обусловленной стимуляцией NMDA-рецепторов, сопровождается генерацией $\cdot\text{O}_2^-$ НАДФН-оксидазным комплексом [61]. Замечено, что с возрастом активность НАДФН-оксидазы в мозге крыс снижается в участках коры, насыщенных синапсами [44]. Апликация пероксида водорода ($1,5 \times 10^{-3}$ моль/л) угнетает ДВП в гиппокампе молодых мышей, но не сказывается на её развитии у старых особей [97], а антиоксиданты оказывают более выраженный эффект на формирование ДВП в корковостриатальных синапсах у молодых мышей [11]. В сочетании с фактом снижения ДВП с возрастом [11, 97] эти наблюдения наталкивают на мысль о том, что фоновая продукция АФК, свойственная молодым особям, способствует развитию долговременных изменений в синапсах. Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты также сказывается на когнитивных функциях мозга. В частности, сверхэкспрессия внеклеточной формы супероксиддисмутазы приводит к усилению ДВП в гиппокампе [55, 89], улучшает обучение у взрослых трансгенных мышей по сравнению с животными дикого типа [55], что связано с итоговим падением концентрации супероксид аниона. В то же время ни нокаут генов каталазы, ни обработка срезов мозга зрелых мышей супероксиддисмутазой не влияют на развитие ДВП, хотя у старых особей апликация супероксиддисмутазы и каталазы замедляет угнетение ДВП по сравнению с контрольной группой [96]. Известно, что реакция на приложение ингибиторов митохондриального комплекса I, сопровождаемая возрастанием свободнорадикальной нагрузки в цитозоле, отличается у молодых и старых мышей – для последней группы отмечено резкое увеличение уровня АФК [13].

Молекулярные механизмы действия АФК. На субклеточном уровне АФК оказывают влияние на системы выделения медиатора, в частности, на белки синаптических контактов (комплекс белков семейства SNARE), – SNAP25, который выступает в качестве пресинаптического сенсора для свободнорадикальных форм кислорода, например, в нервно-мышечном, холинергическом соединении лягушки [45]. В этом случае $\cdot\text{OH}$ снижает вызванный и спонтанный квантовый выход медиатора, но не влияет на чувствительность постсинаптической мембраны к нейромедиатору. Уменьшение содержания синаптофизина и белка RAC-1 в нейронах полосатого тела у крыс связано с возрастанием количества АФК [32]. Сообщалось, что H_2O_2 изменял активность ключевого регуляторного фермента синаптической области – протеинкиназы С [48]. В высоких (более 30 мкмоль/л) концентрациях H_2O_2 угнетает развитие возбуждающих постсинаптических токов и увеличивает синаптическую задержку, а в микромолярных концентрациях, – обеспечивает возрастание амплитуды возбуждающих постсинаптических токов в нервно-мышечном контакте лягушки, реализуя свое действие на пресинаптическом уровне [46]. Пероксид водорода (10^{-3} – 10^{-5} моль/л) стимулирует спонтанное высвобождение дофамина и, в меньшей степени, норадреналина из нейронов в пределах срезов полосатого тела и коры мозга крыс [65]. Дофамин может выступать в роли ловушки для АФК, хелатировать ионы железа, стимуляция им D_2 рецепторов приводит к синтезу антиоксидантных ферментов (каталазы) [86]. С другой стороны, катехоламины легко окисляются до хинонов, в частности 6-гидроксидофамина, обладающих нейротоксичными свойствами [75]. Известно, что пероксид водорода подавляет обратный захват катехоламинов, например, в препаратах синапсом мозга крыс [51], таким образом, дополнительно определяя

биорадикальную нагрузку в том или ином участке ткани. С другой стороны, в ядрах среднего мозга пероксид водорода, в миллимолярных концентрациях, напротив, вызывает двукратное снижение высвобождения дофамина [27], а эксайтотоксические эффекты аминокислот связаны, в том числе, и с нарушением механизмов их обратного захвата, опосредованным АФК [94].

Действие биорадикалов реализуется и на уровне ионных каналов. Так, окислительно-восстановительный статус N-концевого участка K^+ -канала у *Drosophila* типа Shaker (Sh) определяет потенциал-чувствительность и кинетику открытия–закрытия канала [91]. Мутантные особи *Drosophila*, дефектные по генам, кодирующим образование некоторых субъединиц K^+ -каналов, демонстрируют гиперчувствительность к АФК [95]. Переход в открытое состояние АТФ-чувствительных K^+ -каналов нейронов среднего мозга модулируется при экзогенной аппликации пероксида водорода [15]. При гипоксии функционирование ионотропных пуринергических рецепторов ($P2X_2$) опосредуется АФК, а модуляция работы электронтранспортной цепи митохондрий изменяет величину $P2X_2$ -опосредованных токов [70]. Известны эффекты H_2O_2 , направленные на усиление выхода Ca^{2+} из внутриклеточных депо [43] за счет окислительно-восстановительной модификации инозитол трифосфатных рецепторов ($InsP_3R$) [35, 87]. Развитие апоптотической и некротической трансформации сенсорных нейронов моллюска *Aplysia* обусловлено окислением тиоловых групп, преимущественно мембранных белков [24] и ассоциируется с деполяризацией мембраны, сменяющейся стойкой гиперполяризацией клетки, что предполагает вовлечение K^+ -каналов, а следовательно, и их чувствительность к действию АФК в развитие данной реакции [25].

Таким образом, наличие у АФК нейротропных эффектов не вызывает сомнения. Приведённый анализ литературных источников позволяет заключить, что АФК выполняют, по крайней мере, нейромодуляторные функции. Об этом свидетельствуют данные о модификации работы ряда внутриклеточных систем, вовлечённых в межклеточную передачу сигнала, при изменении свободнорадикальной нагрузки в нервной ткани. В то же время, действие АФК, реализуемое на уровне канальных и рецепторных белков, говорит о прямой вовлеченности этих молекул в регуляцию функциональной активности нервных центров мозга.

Тем не менее, характер влияний свободнорадикальных форм кислорода на нейронные процессы изучен фрагментарно, преимущественно на ряде модельных *клеточных* систем. При этом должной оценки физиологической роли свободнорадикальных форм кислорода на организменном уровне (изменение поведения при контролируемом возрастании уровня биорадикалов в мозге) пока не было дано. Именно исследование изменений эффективности синаптической передачи в нейронных сетях мозга, вызываемых свободнорадикальными формами кислорода, в сочетании с анализом перестроек контролируемых ими (нейронными сетями) поведенческих реакций организма, может стать ключом к пониманию нейрорегуляторной роли АФК.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Конвергенция» (задание 3.3.03.4).

Литература:

- [1]. Болдырев А.А. // Биохимия. 1995. Т. 60. С. 1536–1542.
- [2]. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
- [3]. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Мн.: БГУ, 2004. 179 с.
- [4]. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. // Усп. физиол. наук. 2008. Т. 39. С. 29–44.
- [5]. Мейес П. // Биохимия человека: в 2 т. М.: Мир, 1993. Т.1. С. 118–126.
- [6]. Скулачев В.П. // Биохимия. 1994. Т. 59. С. 1910–1912.
- [7]. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. М., 2003.
- [8]. Фридович И. // Свободные радикалы в биологии. М.: Мир, 1979. Т. 1. С. 272–314.
- [9]. Экклс Дж. Физиология синапсов. М.: Мир, 1966. 395 с.
- [10]. Acker H. // Respir. Physiol. 1994. Vol. 95. P. 1–10.
- [11]. Akopian G., Walsh J.P. // Synapse. 2006. Vol. 60. P. 223–238.
- [12]. Alexander R.W. // Hypertension. 1995. Vol. 25. P. 155–161.
- [13]. Ali S.F., David S.N., Newport G.D. et al. // Synapse. 1994. Vol. 18. P. 27–34.
- [14]. Auerbach J.M., Segal M. // J. Neurosci. 1997. Vol. 17. P. 8695–8701.
- [15]. Avshalumov M.V., Chen B.T., Koos T. et al. // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. P. 4222–4231.
- [16]. Beal M.F. // Ann. Neurol. 1995. Vol. 38. P. 357–366.
- [17]. Beckman K.B., Ames B.N. // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. P. 547–581.
- [18]. Blanc E.M., Bruce-Keller A.J., Mattson M.P. // J. Neurochem. 1998. Vol. 70. P. 958–970.
- [19]. Bortolato M., Chen K, Shih J.C. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2008. Vol. 60. P. 1527–1533.

- [20]. Calabrese V., Cornelius C., Mancuso C. et al. // *Methods Mol. Biol.* 2010. Vol. 610. P. 285–308.
- [21]. Camello-Almaraz C., Gomez-Pinilla P.J., Pozo M.J. et al. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. Vol. 291. P. C1082–C1088.
- [22]. Campanucci V.A., Krishnaswamy A., Cooper E. // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. P. 1733–1744.
- [23]. Chan P.H. // *Stroke.* 1996. Vol. 27. P. 1124–1129.
- [24]. Chang D.J., Lee S.H., Lim C.S. et al. // *Brain Res.* 2004. Vol. 1007. P. 71–77.
- [25]. Chang D.J., Lim C.S., Lee S.H., Kaang B.K. // *Brain Res.* 2003. Vol. 970. P. 159–168.
- [26]. Chen B.T., Avshalumov M.V., Rice M.E. // *J. Neurophysiol.* 2001. Vol. 85. P. 2468–2476.
- [27]. Chen B.T., Avshalumov M.V., Rice M.E. // *J. Neurophysiol.* 2002. Vol. 87. P. 1155–1158.
- [28]. Chinopoulos C., Adam-Vizi V. // *J. Neurochem.* 2001. Vol. 76. P. 302–306.
- [29]. Choi J.H., Yu B.P. // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 18. P. 133–139.
- [30]. Colton C., Yao J., Grossman Y., Gilbert D. // *Free Rad. Res. Commun.* 1991. Vol. 14. P. 385–393.
- [31]. Colton C.A., Colton J.S., Gilbert D.L. // *J. Free Radic. Biol. Med.* 1986. Vol. 2. P. 141–148.
- [32]. Corsi P., D'Aprile A., Nico B. et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007. Vol. 224. P. 49–59.
- [33]. Curnutte J.T., Babior B.M. // *J. Clin. Invest.* 1974. Vol. 53. P. 1662–1672.
- [34]. Droge W. // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82. P. 47–95.
- [35]. Edwards D.H., Li Y., Griffith T.M. // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1774–1781.
- [36]. Escubedo E., Chipana C., Pérez-Sánchez M. et al. // *J. Pharm. Exp. Ther.* 2005. Vol. 315. P. 658–667.
- [37]. Fahn S., Cohen G. // *Ann. Neurol.* 1992. Vol. 32. P. 804–812.
- [38]. Feng Xia L.Y., Garcia G.E., Hwang D., Wilson C.B. // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95. P. 1669–1675.
- [39]. Finkel T. // *Curr. Biol.* 1998. Vol. 10. P. 248–253.
- [40]. Frantseva M.V., Perez Velazquez J.L., Carlen P.L. // *J. Neurophys.* 1998. Vol. 80. P. 1317–1326.
- [41]. Fridovich I. // *Science.* 1978. Vol. 201. P. 875–880.
- [42]. Garcia J.H., Lassen N.A., Weiller C. et al. // *Stroke.* 1996. Vol. 27. P. 761–765.
- [43]. Garry A., Edwards D.H., Fallis I.F. et al. // *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 84. P. 218–226.
- [44]. Genova M.L., Bovina C., Marchetti M. et al. // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 410. P. 467–469.
- [45]. Giniatullin A.R., Darios F., Shakirzyanova A. et al. // *J. Neurochem.* 2006. Vol. 98. P. 1789–1797.
- [46]. Giniatullin A.R., Giniatullin R.A. // *J. Physiol.* 2003. Vol. 552. P. 283–293.
- [47]. Giniatullin A.R., Grishin S.N., Sharifullina E.R. et al. // *J. Physiol.* 2005. Vol. 565. P. 229–242.
- [48]. Gopalakrishna R., Anderson W.B. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86. P. 6758–6762.
- [49]. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. // *Biochem. J.* 1984. Vol. 219. P. 1–14.
- [50]. Hatanaka H. // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1998. Vol. 112. Suppl 1. P. 10P–14P.
- [51]. Heikkila R., Cohen G. // *Science.* 1971. Vol. 172. P. 1257–1258.
- [52]. Henderson L.M., Chappell J.B., Jones O.T. // *Biochem. J.* 1987. Vol. 246. P. 325–329.
- [53]. Hepp S., Müller M. // *Neuroscience.* 2008. Vol. 152. P. 903–912.
- [54]. Hidalgo C., Carrasco M., Muñoz P., Núñez M.T. // *Antiox. Redox. Sign.* 2007. Vol. 9. P. 245–255.
- [55]. Hu D., Serrano F., Oury T.D., Klann E. // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. P. 3933–3941.
- [56]. Hunanyan A., Ayrapetyan S. // *Electromagn. Biol. Med.* 2007. Vol. 26. P. 225–233.
- [57]. Huschenbett J., Zaidi A., Michaelis M.L. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. Vol. 1374. P. 34–46.
- [58]. Jeng W., Ramkissoon A., Parman T., Wells P.G. // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. P. 638–650.
- [59]. Kamsler A., Segal M. // *Mol. Neurobiol.* 2004. Vol. 29. P. 167–178.
- [60]. Katsuki H., Nakanishi C., Saito H., Matsuki N. // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. Vol. 337. P. 213–218.
- [61]. Kishida K.T., Hoeffler C.A., Hu D. et al. // *Mol. Cell. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 5908–5920.
- [62]. Kishida K.T., Klann E. // *Antioxid. Redox. Signal.* 2007. Vol. 9. P. 233–244.
- [63]. Knapp L.T., Klann E. // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 24136–24145.
- [64]. Korde A.S., Pettigrew L.C., Craddock S.D. et al. // *J. Neurotrauma.* 2007. Vol. 24. P. 895–908.
- [65]. Langeveld C.H., Schepens E., Stoof J.C. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 19. P. 209–217.
- [66]. Lee D.E., Shin B.J., Hur H.J. et al. // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 22. P. 1–7.
- [67]. Lim C.S., Lee J.C., Kim S.D. et al. // *Brain Res.* 2002. Vol. 941. P. 137–145.
- [68]. Los M., Schenk H., Hexel K. et al. // *EMBO J.* 1995. Vol. 14. P. 3731–3740.
- [69]. Lud Cadet J., Harrington B., Ordonez S. // *Synapse.* 2000. Vol. 35. P. 228–233.
- [70]. Mason H.S., Bourke S., Kemp P.J. // *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 66. P. 1525–1535.
- [71]. Mast J.D., Tomalty K.M., Vogel H., Clandinin T.R. // *Development.* 2008. Vol. 135. P. 2669–2679.
- [72]. Mattson M.P., Liu D. // *Neuromolecular. Med.* 2002. Vol. 2. P. 215–231.
- [73]. Milatovic D., Gupta R.C., Aschner M. // *Sci. World J.* 2006. Vol. 6. P. 295–310.
- [74]. Multhaup G., Ruppert T., Schlicksupp A. et al. // *Biochem. Pharmacol.* 1997. Vol. 54. P. 533–539.
- [75]. Palumbo A., Napolitano A., Barone P. et al. // *Chem. Res. Tox.* 1999. Vol. 12. P. 1213–1222.
- [76]. Park L., Anrather J., Girouard H. et al. // *J. Cereb. Blood Flow Met.* 2007. Vol. 27. P. 1908–1918.
- [77]. Pellmar T.C. // *J. Neurosci. Methods.* 1995. Vol. 59. P. 93–98.
- [78]. Pellmar T.C., Hollinden G.E., Sarvey J.M. // *Neuroscience.* 1991. Vol. 44. P. 353–359.

- [79]. Perez Velazquez J.L., Kokarovtseva L., Sarbazih R. et al. // Eur. J. Neurosci. 2006. Vol. 23. P. 1–10.
- [80]. Ramachandran S., Xie L.H., John S.A. et al. // PLoS One. 2007. Vol. 2. E. 712.
- [81]. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D. et al. // Nature. 1993. Vol. 362. P. 59–62.
- [82]. Rouach N., Calvo C.F., Duquennov H. et al. // Glia. 2004. Vol. 45. P. 28–38.
- [83]. Samhan-Arias A.K., Duarte R.O., Martín-Romero F.J. et al. // Arch. Biochem. Biophys. 2008. Vol. 469. P. 243–254.
- [84]. Shahabi H.N., Andersson D.R., Nissbrandt H. // Synapse. 2008. Vol. 62. P. 379–388.
- [85]. Smith W.W., Gorospe M., Kusiak J.W. // CNS Neurol. Disord. Drug. Targets. 2006. Vol. 5. P. 355–361.
- [86]. Smythies J. // Antioxid. Redox Signal. 2000. Vol. 2. P. 575–583.
- [87]. Takahashi A., Mikami M., Yang J. // Eur. J. Neurosci. 2007. Vol. 25. P. 705–716.
- [88]. Tejada-Simon M., Serrano F., Villasana L. et al. // Mol. Cell. Neurosci. 2005. Vol. 29. P. 97–106.
- [89]. Thiels E., Klann E. // Physiol. Behav. 2002. Vol. 77. P. 601–605.
- [90]. Turrens J.F. // J. Physiol. 2003. Vol. 552. P. 335–344.
- [91]. Ueda A., Wu C.F. // J. Neurogenet. 2008. Vol. 22. P. 1–13.
- [92]. Upham B.L., Kang K.-S., Cho H.-Y., Trosko J.E. // Carcinogenesis. 1997. Vol. 18. P. 37–42.
- [93]. Vincent S.R. // Progress Neurobiol. 1994. Vol. 42. P. 129–160.
- [94]. Volterra A., Trotti D., Tromba C. et al. // J. Neurosci. 1994. Vol. 14. P. 2924–2932.
- [95]. Wang J.W., Humphreys J.M., Phillips J.P. et al. // J. Neurosci. 2000. Vol. 20. P. 5958–5964.
- [96]. Watson J.B., Arnold M.M., Ho Y.S., O'Dell T.J. // J. Neurosci. Res. 2006. Vol. 84. P. 1564–1574.
- [97]. Watson J.B., Khorasani H., Persson A. et al. // J. Neurosci. Res. 2002. Vol. 70. P. 298–308.
- [98]. Wong-Riley M., Anderson B., Liebl W., Huang Z. // Neuroscience. 1998. Vol. 83. P. 1025–1045.
- [99]. Xie J., Guo Q. // Neurobiol. Dis. 2004. Vol. 16. P. 150–157.
- [100]. Zaidi A., Michaelis M.L. // Free Radic. Biol. Med. 1999. Vol. 27. P. 810–821.
- [101]. Zambrzycka A., Cakala M., Kamińska M. // Pol. J. Pharmacol. 2003. Vol. 55. P. 915–917.
- [102]. Zhang J., Piantadosi P. // Neurosci. Lett. 1994. Vol. 177. P. 127–130.

Поступила в редакцию: 08. 11. 2011 г.

A. V. SIDOROV

REACTIVE OXYGEN SPECIES AND REGULATION OF NEURONAL ACTIVITY

Belarusian State University, Minsk, Belarus

Summary

The article deals with the possible role of reactive oxygen species (ROS) as signal molecules in neuron-to-neuron transduction. The data provided about ROS sources, molecular mechanisms of the action in nervous tissue, their contribution in brain cognitive processes and brain pathology.

Key words: free radicals, neurone, synapse, oxidative stress.