

Учёт синергии витаминов Е и С в кинетической модели перекисного окисления липидов

Е. Ю. Канаровский*, О. В. Ялтыченко**

*Институт прикладной физики,
г. Кишинёв, MD-2028, Молдова*

*e-mail: kanarovskii@gmail.com, **e-mail: oialt@mail.ru

Поступила в редакцию 07.07.2022

После доработки 12.08.2022

Принята к публикации 15.08.2022

Рассмотрена теоретическая модель кинетики процесса перекисного окисления липидов, в которой учтен эффект синергии витаминов Е и С. Анализируются приближения, позволяющие упростить модельную систему с учетом особенностей протекания процесса перекисного окисления липидов. Полученная модель является минимальной и достаточно адекватно описывает перекисное окисление липидов на стадиях, значимых для эффективного контроля данного процесса в целом.

Ключевые слова: кинетика, перекисное окисление, клеточные мембраны, радикалы, антиоксиданты, эффект синергии, α -токоферол, аскорбат

УДК 577.352; 544.43; 577.15; 577.16; 577.115

<https://doi.org/10.52577/eom.2022.58.5.44>

ВВЕДЕНИЕ

Структурная стабильность и сохранение функциональности клеточных мембран являются ключевыми факторами для нормальной жизнедеятельности клетки [1]. Оперативную защиту клеточных мембран от вредного воздействия липидных радикалов и активных форм кислорода эффективно обеспечивают липидные антиоксиданты, выступающие в роли ингибиторов цепных радикальных реакций [1, 2], главным из которых считается α -токоферол (витамин Е) [3–5]. В данной работе выполнено моделирование антирадикальной активности жирорастворимого витамина Е в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток с учетом его синергии с водорастворимым витамином С. Благодаря эффекту синергии аскорбат (витамин С) может восстанавливать α -токоферол из его окисленных и радикальных форм, то есть витамины Е и С являются сопряженными антиоксидантами.

Биологическая роль аскорбиновой кислоты в организме, прежде всего, связана с тем, что она проявляет себя как антиоксидант, защищая организм от избытка свободных радикалов. Осуществление аскорбатом фактически всех известных своих физиологических и биохимических функций основано на его способности действовать как донор электронов. При этом существенно, что аскорбат участвует во многих биохимических реакциях как восстановитель и выполняет функцию кофермента в ряде метаболических процессов, регулируя транспорт H^+ .

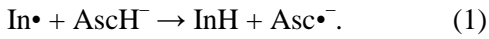
Согласно [6] метаболическое действие аскорбиновой кислоты многофункционально и связано не только с регулированием окислительно-восстановительных процессов, но и углеводного обмена, свёртываемости крови, регенерации тканей. Помимо синтеза коллагена витамин С управляет синтезом стероидных гормонов, участвует в образовании серотонина, катехоламинов и кортикостероидов, превращает холестерин в желчные кислоты, регулируя уровень холестерина в крови. Витамин С также необходим для протекания реакций гидроксирования, превращающих вредные соединения в безвредные [6]. Он способствует фагоцитозу и регулирует иммунологические реакции, активируя синтез антител и интерферона, поддерживает стабильность клеточных мембран и нормальную проницаемость капилляров, улучшает всасывание в кишечнике негемового железа из пищи растительного происхождения и препаратов железа.

С количественной точки зрения витамин С является наиболее распространенным восстановителем в клетках наряду с глутатионом (GSH) – основным эндогенным (производимым в клетках) антиоксидантом, который участвует в рециркуляции аскорбата из дегидроаскорбата [7]. Витамины С и Е характеризуются как экзогенные антиоксиданты, так как не синтезируются в организме человека, а поступают извне, в связи с чем они являются одними из важнейших веществ в рационе питания. Аскорбат в организме человека находится в разных действующих формах, главными из

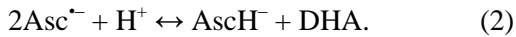
которых являются: восстановленная AscH_2 , анионная AscH^- (монодегидроаскорбат), окисленная Asc (дегидроаскорбат, ДНА) и радикальная $\text{Asc}^{\bullet-}$, которые легко превращаются друг в друга. При физиологических значениях pH основной формой (свыше 99,9%) является AscH^- [5–8]. Детальная схема разных форм аскорбиновой кислоты и их взаимных превращений представлена в работе [8, рис. 1].

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Для учёта эффекта синергии витаминов Е и С в базовой модельной системе дифференциальных уравнений, описывающих кинетику ПОЛ [1], достаточно в кинетические уравнения для радикальной формы (In^{\bullet}) и восстановленной формы (InH) α -токоферола добавить слагаемые, соответствующие вкладу реакции In^{\bullet} с аскорбатом в его основной форме (AscH^-):



В ходе этой реакции переноса атома водорода от AscH^- на радикал In^{\bullet} образуются InH и радикал аскорбата $\text{Asc}^{\bullet-}$, который затем быстро превращается в AscH^- и ДНА. Аскорбат-радикал $\text{Asc}^{\bullet-}$ относительно неактивен из-за резонансной стабилизации неспаренного электрона, и он легко дисмутирует до AscH^- и ДНА ($k_{\text{dism}} = 2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, pH 7,0) [8]:

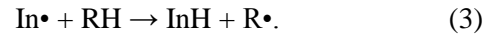


Реакция (1) происходит в интерфазе, то есть на границе между гидрофильными и гидрофобными фазами [5, 9]. Константа скорости этой реакции (k_a) достаточно высокая и экспериментально оценивается, как $k_a = 2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ [9]. Как следствие, восстанавливающее действие витамина С на витамин Е настолько эффективно, что не наблюдается заметных изменений в концентрации витамина Е вплоть до существенного истощения запаса витамина С [5, 10]. Это обеспечивает возможность упростить кинетическую модель при наличии аскорбата, не учитывая вклады рекомбинационных членов: $-k_r \text{RI}_2$, $-k_{r1} \text{R}_1 \text{I}_2$, $-k_{2r1} \text{I}_2^2$. Вследствие чего будет соблюдаться равенство: $[\text{In}^{\bullet}] + [\text{InH}] = \text{const}$.

Характерная особенность α -токоферола заключается в том, что он активно инактивирует липидные радикалы (ROO^{\bullet} , RO^{\bullet} , R^{\bullet}), не только будучи в восстановленной форме, благодаря переносу атома водорода на радикал липида, но и его радикальная форма также достаточно активно гасит липидные радикалы путём рекомбинации с ними. При этом основной вклад в антирадикальную активность α -токоферола связан с тем, что α -токоферол с наибольшей скоростью инактивирует радикал ROO^{\bullet} [10–12],

который обеспечивает продолжение цепи. Константа скорости этой реакции (k_{i1}) также достаточно высока, но из-за большого разнообразия липидов диапазон её значений довольно широк: так, в [11] указан диапазон $k_{i1} = 6 \times 10^3 \div 3 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, а в [12] – $k_{i1} = 5 \times 10^5 \div 3 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$. В итоге при численном моделировании часто используют значение $k_{i1} = 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$. Причём характерно, что k_{i1} более чем на три порядка превышает константу скорости реакции (k_{R1}) радикалов ROO^{\bullet} с остатками полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов биомембран [12].

Таким образом, если в биосистему добавляется ингибитор (α -токоферол), то скорость окисления субстрата значительно снижается. При недостаточном количестве антиоксиданта процесс ПОЛ может вновь выйти из-под контроля, поскольку основной липидный антиоксидант интенсивно расходуется. Прежде всего быстро уменьшается концентрация восстановленной формы α -токоферола, а концентрация радикальной формы α -токоферола соответственно становится выше. Как следствие, при достаточно больших концентрациях радикальной формы α -токоферола начинает проявлять себя прооксидантный эффект витамина Е из-за реакции:



Реакция (3) является обратной к реакции инактивации радикала R^{\bullet} :



Как указано в [13], в модельной липидной системе (в отсутствие сопряжённых антиоксидантов, восстанавливающих радикалы α -токоферола) при избыточной концентрации α -токоферола, то есть выше 1% от количества жирной кислоты, он проявляет прооксидантные свойства вследствие вышеуказанной реакции (3), тогда как *in vivo* физиологически нормальным является отношение концентраций $[\text{InH}]/[\text{RH}]$ порядка 1/1000 [9, 12, 13]. Таким образом, вновь начинает расти концентрация радикала R^{\bullet} , что способствует ускорению процесса ПОЛ. В связи с этим восстанавливающее действие аскорбиновой кислоты на радикальную форму α -токоферола является ключевым фактором для уменьшения концентрации In^{\bullet} , что блокирует прооксидантный эффект α -токоферола, соответственно повышая концентрацию InH . В итоге количество липидных радикалов в биосистеме падает, что приводит к торможению процесса ПОЛ. Наглядная схема взаимодействий α -токоферола с липидными радикалами и аскорбатом в липидном слое мембраны и в интерфазе представлена в работе [9, рис. 1].

В качестве базовой здесь используется модельная система, соответствующая стандартной кинетической схеме ПОЛ [1], но может быть использована и расширенная модель, предложенная в работе [2]. В общем виде процесс перекисного окисления липидов и белков в биосистемах состоит из четырёх стадий: инициация, продолжение, разветвление (вырожденное) и обрыв цепи.

В клеточных мембранах инициация процесса ПОЛ происходит с возникновением липидных радикалов $R\bullet$, которые главным образом генерируются внутри мембраны под действием активных форм кислорода (АФК), а не поступают в мембрану благодаря диффузии $R\bullet$ извне. Появлению АФК в мембране способствуют различные факторы, как химические, так и физические. К химическим факторам относятся различные реакции в ферментативных и неферментативных системах клеточных мембран, способные инициировать процесс ПОЛ [1], а к физическим факторам – фотосенсибилизирующее действие света, воздействия ультрафиолетового излучения и ионизирующей радиации [1], в результате которых внутри клеточных мембран также образуются АФК. Дополнительным физическим фактором можно считать диффузию АФК извне, которая идёт с достаточно высокой скоростью.

В итоге минимальная модель для описания кинетики ПОЛ, с учётом вкладов α -токоферола и его синергиста (аскорбиновой кислоты) имеет вид:

$$dR/dt = w_i + k_{R1}SR_1 - k_R YR - k_i I_1 R, \quad (5)$$

$$dR_1/dt = k_R YR - k_{R1}SR_1 - k_{i1}I_1R_1 - k_{2r1}R_1^2, \quad (6)$$

$$dI_1/dt = k_a I_2 A - k_i I_1 R - k_{i1}I_1 R_1, \quad (7)$$

$$dI_2/dt = k_i I_1 R + k_{i1}I_1 R_1 - k_a I_2 A, \quad (8)$$

$$dP_1/dt = k_{R1}SR_1 + k_{i1}I_1R_1 - (k_{d1} + k_{d2})P_1, \quad (9)$$

здесь введены следующие обозначения: $S=[RH]$, $Y=[O_2]$, $R=[R\bullet]$, $R_1=[ROO\bullet]$, $P_1=[ROOH]$, $I_1=[InH]$, $I_2=[In\bullet]$, $A=[AscH]$. В уравнении (5) постоянная величина w_i есть начальная скорость инициации ПОЛ, обеспечивающая приток радикала $R\bullet$ [1]. Соответствующие константы скоростей реакций: k_{d1} и k_{d2} – для распада липидной гидроперекиси (гомолитического, при котором образуются радикалы $RO\bullet$, и гетеролитического, без образования радикалов), k_i и k_{i1} – для инактивации радикалов $R\bullet$ и $ROO\bullet$, k_{R1} – для радикального окисления субстрата RH радикалом $ROO\bullet$, k_{2r1} – для квадратичной рекомбинации радикала $ROO\bullet$.

В этой модели считается, что липидный субстрат RH , кислород O_2 и аскорбиновая кислота $AscH$ присутствуют в избытке, то есть в

первом приближении их концентрации можно считать постоянными: $S \approx S_0$, $Y \approx Y_0$, $A \approx A_0$. Следует отметить, что скорость реакции $R\bullet$ и O_2 очень высока: $k_R = 10^7 \div 10^8 \text{ M}^{-1}\text{c}^{-1}$ [1, 9]. Вследствие этого, а также с учётом того, что в жидкофазных биосистемах концентрация кислорода достаточно велика, выполняется условие [1]: $[ROO\bullet] \gg [R\bullet]$, $[RO\bullet]$. Таким образом, радикал $ROO\bullet$ играет определяющую роль в процессе радикального окисления. В связи с этим в полученной минимальной модели принимается во внимание только квадратичная рекомбинация для радикала $ROO\bullet$.

В рассматриваемом нами случае предполагается, что реагенты реакций ПОЛ распределены в мембране достаточно равномерно, так что вклад процессов диффузии в кинетику ПОЛ несущественен и можно пренебречь диффузионными ограничениями на скорости реакций ПОЛ. Поскольку молекулы липидов составляют основу липидного бислоя клеточных мембран и как субстрат реакций ПОЛ находятся в значительном избытке, то их распределение можно с большой степенью точности считать равномерным. Следовательно, можно полагать, что диффузия липидного субстрата RH не накладывает ограничений на скорости реакций с его участием. Липидные радикалы также имеют распределение, близкое к равномерному, поскольку для радикала $R\bullet$ значительную роль играет быстрая эстафетная передача радикального центра согласно реакции: $R\bullet + RH = RH + R\bullet$ [1, 2]. При этом диффузия молекул и радикалов липидов (латеральная, вращательная), как и флип-флоп переходы (хоть и в меньшей мере) [1, 2], также способствуют их более равномерному распределению. Для липидного антиоксиданта InH скорость диффузии существенно выше, так как его масса и размер намного меньше, чем у липидных молекул. Значительно более высокими являются скорости диффузии малых нейтральных молекул, таких как: O_2 , количество которого в жидкофазных системах считается достаточно высоким [1] (то есть O_2 как субстрат в избытке) и АФК (протонированный супероксидный радикал кислорода $HO_2\bullet$, гидроксильный радикал $HO\bullet$, синглетный кислород 1O_2), которые в большинстве случаев являются основной причиной образования радикалов $R\bullet$, инициируя процесс ПОЛ. Поскольку образование радикала $ROO\bullet$ идёт с очень высокой скоростью, то при равномерном распределении $R\bullet$ и избытке O_2 распределение $ROO\bullet$ также будет близко к равномерному.

Таким образом, в данном случае диффузионные ограничения на скорости реакций ПОЛ можно не учитывать. Следует отметить, что при

истощении запасов O_2 (то есть в условиях гипоксии) и InH (то есть без учёта эффекта синергии витаминов E и C) диффузионные ограничения на скорости реакций ПОЛ следует принимать во внимание.

Данная модель также не учитывает вклад в кинетику ПОЛ радикала $\text{RO}\cdot$, исходя из следующих аргументов. Выход в квазистационарный режим для радикала $\text{RO}\cdot$ происходит медленнее, чем для липидных радикалов $\text{R}\cdot$ и $\text{ROO}\cdot$: сначала $\text{R}\cdot$, потом $\text{ROO}\cdot$ и лишь затем $\text{RO}\cdot$. Следовательно, неравенство $[\text{RO}\cdot] \ll [\text{ROO}\cdot]$ соблюдается вплоть до значительного накопления липидной гидроперекиси ROOH . При совместном действии α -токоферола и аскорбата значительно снижаются скорость и максимальный уровень накопления ROOH . Причём аскорбат в данном случае не только повышает антирадикальную эффективность α -токоферола, но и непосредственно способен участвовать в гашении $\text{RO}\cdot$, поскольку кислородосодержащие радикальные центры, будучи полярными группами, выталкиваются из толщи липидного слоя мембраны в интерфазу и становятся доступными для реакции с аскорбатом. Важно, что константа скорости реакции аскорбата с $\text{RO}\cdot$ немного выше, чем у α -токоферола, а его концентрация значительно выше $[\text{InH}]$. Следовательно, для инактивации $\text{RO}\cdot$ используется лишь незначительная доля от концентраций α -токоферола и аскорбата. Таким образом, действуя совместно, аскорбат и α -токоферол фактически блокируют разветвление радикальных цепей, что и даёт основание не учитывать вклад радикала $\text{RO}\cdot$ в кинетику процесса ПОЛ с участием аскорбата и α -токоферола.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Далее представим некоторые аналитические результаты, полученные в данной минимальной модели (5)–(9) с учётом выполненных приближений. Использование условий квазистационарности для липидных радикалов $\text{R}\cdot$ и $\text{ROO}\cdot$ позволяет рассчитать их стационарные концентрации. Для основного липидного радикала $\text{ROO}\cdot$ получим:

$$w_i = (k_{2r1}\bar{R}_1^2 + k_{i1}\bar{I}_1\bar{R}_1), \quad (10)$$

где \bar{R}_1 – квазистационарная концентрация радикала $\text{ROO}\cdot$ в присутствии ингибитора (α -токоферола).

Если процесс ПОЛ не контролируется ингибитором InH , то, как указано в [1], что также следует и из (10):

$$\bar{R}_{1,0} = (w_i / k_{2r1})^{1/2}, \quad (11)$$

где $\bar{R}_{1,0}$ – квазистационарная концентрация радикала $\text{ROO}\cdot$ при отсутствии ингибитора (α -токоферола).

Для дальнейшего анализа, комбинируя (10) и (11), удобно ввести безразмерный параметр:

$$\bar{R}_1 / \bar{R}_{1,0} = (1 + \alpha)^{-1/2}, \quad \alpha = (k_{i1}\bar{I}_1 / k_{2r1}\bar{R}_1). \quad (12)$$

Из (12) следует, что ингибитор уменьшает концентрацию радикала $\text{ROO}\cdot$. При увеличении \bar{I}_1 величина \bar{R}_1 падает, и при больших α ($\alpha \gg 1$) можно показать, что $\bar{R}_1 \sim \bar{I}_1^{-1}$, и, следовательно, α растёт квадратично с ростом \bar{I}_1 ($\alpha \sim \bar{I}_1^2$).

Поскольку считаем, что $S \approx S_0$, $Y \approx Y_0$, $A \approx A_0$, а для радикалов $\text{R}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$ рассматривается режим квазистационарности ($R \approx \bar{R}$, $R_1 \approx \bar{R}_1$), то дифференциальные уравнения (7) и (8) для I_1 и I_2 можно решить аналитически:

$$I_1 / I_0 = \gamma_a / \gamma + (\gamma_1 / \gamma) \exp(-\gamma t), \quad (13)$$

$$I_2 / I_0 = (\gamma_1 / \gamma) [1 - \exp(-\gamma t)], \quad (14)$$

где $\gamma = \gamma_a + \gamma_1$, $\gamma_a = k_a A_0$ – эффективная константа скорости реакции восстановления аскорбатом радикала α -токоферола ($\text{In}\cdot$), $\gamma_1 = (k_r R + k_{i1} R_1)$ – эффективная константа скорости реакции инактивации α -токоферолом радикалов $\text{R}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$. Для упрощения γ_1 используем неравенство $R_1 \gg R$ и тот факт, что $k_i < k_{i1}$, тогда получим $\gamma_1 \approx k_{i1} R_1$, так как $(k_r R / k_{i1} R_1) \ll 1$.

Из (13), (14) следует, что с течением времени величины I_1 и I_2 стремятся к своим предельным значениям $\bar{I}_1 = (\gamma_a / \gamma) I_0$, $\bar{I}_2 = (\gamma_1 / \gamma) I_0$, как это показано ниже на рис. 1.

Важно отметить, что при отсутствии аскорбата в уравнении (8) для I_2 (как и в (5), (6) для R , R_1) следует учитывать рекомбинационные члены: $-k_r R I_2$, $-k_{r1} R_1 I_2$, $-k_{2r1} I_2^2$, которые были отброшены при наличии аскорбата. Как следствие, при отсутствии аскорбата концентрации обеих форм α -токоферола при больших t стремятся к нулю: I_1 – монотонно по экспоненте, а I_2 , возрастая в начале, проходит максимум и идёт на экспоненциальный спад. Таким образом, эффект синергии витаминов E и C приводит к насыщению концентраций двух форм α -токоферола на ненулевых уровнях. При этом чем выше концентрация аскорбата, тем выше уровень насыщения для I_1 и ниже для I_2 .

Поскольку концентрации I_1 и I_2 достаточно быстро выходят на постоянные уровни \bar{I}_1 и \bar{I}_2 , то дифференциальное уравнение (9) для продукта ПОЛ P_1 (ROOH) можно также решить аналитически. В итоге (при $t > 1/\gamma$) получаем:

$$P_1 = (k_{r1} S_0 \bar{R}_1 + k_{i1} \bar{I}_1 \bar{R}_1) [1 - \exp(-k_d t)] / k_d. \quad (15)$$

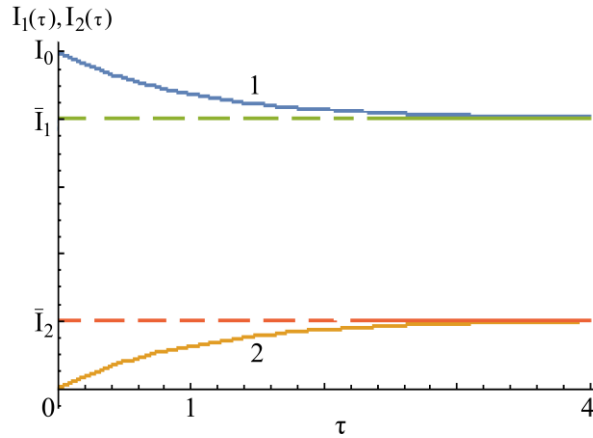


Рис. 1. Временные зависимости концентраций двух форм ингибитора (время в относительных единицах $\tau = \gamma t$). Кривая 1 – для восстановленной формы I_1 , а кривая 2 – для радикальной формы I_2 .

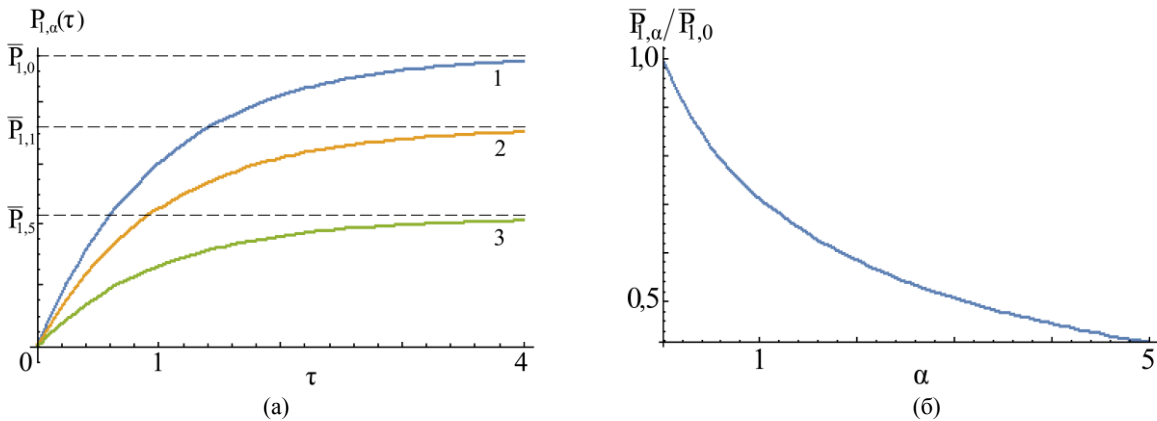


Рис. 2. Временная зависимость концентрации продукта ПОЛ $P_{1,\alpha}(\tau)$ (время в относительных единицах $\tau = k_d t$). Кривая 1 – при $\alpha = 0$, кривая 2 – при $\alpha = 1$, а кривая 3 – при $\alpha = 5$ (а). Зависимость уровня насыщения концентрации продукта ПОЛ (в относительных единицах) от параметра α (б).

Аналогично при отсутствии α -токоферола имеем:

$$P_{1,0} = (k_{R1} S_0 \bar{R}_{1,0}) [1 - \exp(-k_d t)] / k_d, \quad (16)$$

$$k_d = k_{d1} + k_{d2}.$$

Подчеркнём, что без учёта эффекта синергии витаминов E и C InH необратимо переходит в In•, который в реакциях рекомбинации с радикалами постепенно расходуется вплоть до нуля. Следовательно, величина P_1 в этом случае, то есть α -токоферол без аскорбата, после окончания индукционного периода ($\tau_{ind} = 2I_0/w_i$) начнёт стремиться к зависимости $P_{1,0}$. Зависимости $P_{1,\alpha}$ для разных значений α показаны на рис. 2.

Далее покажем, что $P_1 < P_{1,0}$. Для этого возьмём отношение функций P_1 из (15) и $P_{1,0}$ из (16) и получим:

$$P_1 / P_{1,0} = \left[1 + (k_{i1} \bar{I}_1 / k_{R1} S_0) \right] (\bar{R}_1 / \bar{R}_{1,0}). \quad (17)$$

Затем, используя выражения для α и $\bar{R}_1 / \bar{R}_{1,0}$ из (12) и вводя безразмерный параметр $\beta_0 = (k_{2,r1} \bar{R}_{1,0} / k_{R1} S_0) \ll 1$, окончательно получаем:

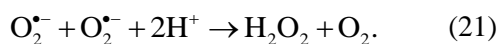
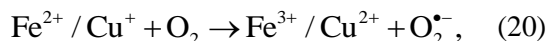
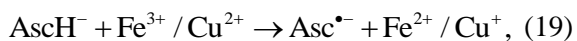
$$P_1 / P_{1,0} = \left[(1 + \alpha)^{-1/2} + \alpha \beta_0 / (1 + \alpha) \right]. \quad (18)$$

Из (18) следует, что даже при невысоких значениях α ($\alpha < 1$) $P_1 < P_{1,0}$ (см. также рис. 2), а при больших значениях α ($\alpha \gg 1$) $P_1 \ll P_{1,0}$. Таким образом, α -токоферол, действуя как ингибитор, значительно понижает квазистационарные концентрации липидных радикалов (прежде всего ROO•). Вследствие чего замедляется процесс ПОЛ и максимальные концентрационные уровни продуктов ПОЛ также заметно снижаются. В свою очередь аскорбат, действуя как синергист, защищает α -токоферол от израсходования, поддерживая высокий уровень концентрации его восстановленной формы InH. Величина \bar{I}_1 зависит от A_0 параметрически, возрастая с ростом A_0 . В свою очередь, как было показано выше, значения $\bar{R}_1 / \bar{R}_{1,0}$ и $P_1 / P_{1,0}$ определяются параметром α , величина которого с увеличением \bar{I}_1 становится больше.

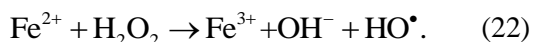
В конечном итоге при достаточном уровне сопряжённых антиоксидантов режим квазистационарности для липидных радикалов завершится спадом их концентраций. Следовательно, накопление продуктов перекисления прекратится, так что концентрация P_1 , достигнув максимума, также перейдёт к снижению.

Отметим, что для оптимального проявления эффекта синергии витаминов Е и С отношение концентраций α -токоферол/аскорбат должно быть порядка от 1:10 до 1:100.

Следует упомянуть и о прооксидантной активности витамина С. Она связана со способностью аскорбата восстанавливать металлы с переменной валентностью, прежде всего железо и медь, переводя Fe из трёхвалентной формы (Fe^{3+}) в двухвалентную (Fe^{2+}), а Cu из Cu^{2+} в Cu^+ [8]:



В результате, аскорбат в присутствии переходных металлов способствует накоплению перекиси водорода (H_2O_2) и может участвовать в синтезе гидроксильного радикала ($\text{HO}\bullet$) по реакции Фентона [8]:



Отметим также, что благодаря способности аскорбата проявлять прооксидантную активность он привлек внимание исследователей как перспективное вспомогательное средство при лечении онкологии [8]. Аскорбат, будучи введен внутривенно в больших дозах, накапливается в злокачественных клетках, поскольку некоторые переносчики глюкозы активно транспортируют его (в ДНА форме) внутрь таких клеток. В связи с этим аскорбат способен разрушать злокачественные клетки благодаря его участию в генерации активных форм кислорода, согласно реакциям (19)–(22).

Следует также подчеркнуть, что концентрация радикала аскорбата $\text{Asc}^{\bullet-}$ в плазме крови может использоваться как один из маркеров окислительного стресса. При измерениях кинетики $\text{Asc}^{\bullet-}$ удобно использовать метод УФ-спектроскопии, в дополнении к нему для идентификации $\text{Asc}^{\bullet-}$ применяется метод электронного парамагнитного резонанса, который позволяет получить информацию о структуре исследуемых радикалов [6].

ВЫВОДЫ

В заключение отметим, что эффект синергии чрезвычайно важен, как механизм защиты молекул липидов (и белков) от окисления, поскольку в клетке нет специализированных ферментов, восстанавливающих радикалы α -токоферола [9]. Таким образом, появление в биосистеме дополнительного антиоксиданта (витамина С), проявляющего синергию к основному антиоксиданту (витамину Е),

приводит к возобновлению концентрационного уровня основного антиоксиданта и тем самым становится определяющим фактором для эффективного контроля процесса перекисного окисления липидов и белков. При этом способностью регенерировать окисленную форму α -токоферола, помимо витамина С, обладают также глутатион и убихинол, восстановленная форма убихинона (коэнзима Q_{10}) [2, 10, 11]. В свою очередь глутатион, как было указано выше, эффективно выполняет восстановление витамина С.

В целом такая вариативность в проявлении эффекта синергии у низкомолекулярных антиоксидантов обеспечивает надёжную работу системы антиоксидантной защиты организма (подробнее об этом см., например, в [2, 5]).

Отметим также, что в продолжение данной темы будет опубликована следующая наша работа. В ней будет выполнено сравнение аналитических решений, полученных здесь в квазистационарном приближении для концентраций радикалов $\text{R}\bullet$ и $\text{ROO}\bullet$ и с учётом выхода концентрации ингибитора InH на насыщение, с результатами численного моделирования представленной системы дифференциальных уравнений. Также в ней будут представлены более точные аналитические решения, полученные с использованием других приближений, и их анализ.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Настоящая работа выполнена в рамках проектов ANCD 20.80009.5007.14 и ANCD 20.80009.5007.27.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рубин, А.Б., *Биофизика. Кн. 2. Биофизика клеточных процессов*. М.: Высшая школа, 1987. 303 с.
2. Канаровский, Е.Ю., Ялыченко, О.В., Горинчой, Н.Н., Кинетика антиоксидантной активности α -токоферола и некоторых его гомологов. Часть 1. Обзор проблемы. Теоретическая модель, ЭОМ, 2017, т. 53, № 5, с. 48.
3. Меньщикова, Е.Б., Ланкин, В.З., Кандалицева, Н.В., *Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Строение, свойства, механизмы действия*. LAP LAMBERT Acad. Publ.: Saarbrücken, 2012. 496 с.
4. Lucarini, M., Pedulli, G.F., Overview of antioxidant activity of Vitamin E. In: *The Encyclopedia of*

- Vitamin E*, Preedy V.R. and Watson R.R. (Eds.). CABI Publishing: Wallingford, UK, 2007, p. 3.
5. Узбеков, М.Г., Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях, *Соц. клинич. психиатрия*, 2016, т. 26, № 3, с. 65.
 6. Девис, М., Остин, Дж., Патридж, Д., *Витамин С: Химия и биохимия*. М.: Мир, 1999. 176 с.
 7. Linster, C.L. and Van Schaftingen, E., Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals, *The FEBS J.*, 2007, vol. 274, no. 1, p. 1.
 8. Du, J., Cullen, J.J. and Buettner, G.R., Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer, *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, vol. 1826, p. 443.
 9. Buettner, G.R., The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1993, vol. 300, p. 535.
 10. Niki, E., Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence, *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, vol. 66, p. 3.
 11. Kelly, K.A., Havrilla, C.M., Brady, T.C., Abramo, K.H., et al., Oxidative stress in toxicology: established mammalian and emerging piscine model systems, *Environ Health Perspect.*, 1998, vol. 106, no. 7, p. 375.
 12. Чепур, С.В., Плужников, Н.Н., Сайганов, С.А., Чубарь, О.В., и др., Механизмы реализации антиоксидантных эффектов альфа-токоферола, *Успехи совр. биологии*, 2020, т. 140, № 2, с. 149.
 13. Чудинова, В.В., Алексеев, С.М., Захарова, Е.И., Евстигнеева, Р.П., Перекисное окисление липидов и механизм антиоксидантного действия витамина E, *Биоорганич. химия*, 1994, т. 20, № 10, с. 1029.

Summary

The paper discusses a theoretical model for the kinetics of the process of lipid peroxidation, which takes into account the effect of the synergy of vitamins E and C. Approximations are analyzed that make it possible to simplify the model system, taking into account the peculiarities of the process of lipid peroxidation. The resulting model is minimal and adequately describes the process of lipid peroxidation at stages significant for the effective control of this process as a whole.

Keywords: kinetics, peroxidation, cell membranes, radicals, antioxidants, synergy effect, α -tocopherol, ascorbate