

REACTIVE OXYGEN FORMS AND OXIDATIVE MODIFICATION OF MACROMOLECULES: BENEFIT, HARM AND DEFENSE

V. I. KULINSKY

The formation of reactive oxygen products as well as oxidative modification of macromolecules are normal and important biological processes. But a surplus of oxygen products may injure cells and promote the development of many diseases. The antioxidative system protects cells from damage. Redox-regulation of many important processes has been discovered.

Образование активных форм кислорода и оксидативная модификация макромолекул – нормальные и важные биологические процессы. Но образование избытка кислородных радикалов может повреждать клетки и способствовать развитию многих болезней. Антиоксидантная система защищает клетки от повреждений. Открыта редокс-регуляция многих важных процессов.

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И ОКСИДАТИВНАЯ МОДИФИКАЦИЯ МАКРОМОЛЕКУЛ: ПОЛЬЗА, ВРЕД И ЗАЩИТА

В. И. КУЛИНСКИЙ

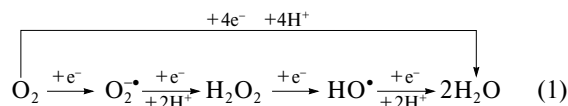
Иркутский государственный медицинский университет

ВВЕДЕНИЕ

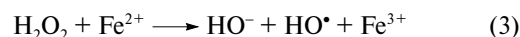
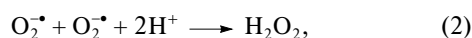
Человек в покое вдыхает около 280 мл O_2 /мин, или не менее 400 л/сут, что соответствует 18 молям O_2 . Основное количество O_2 (95–98%) расходуется на выработку энергии и окислительный катаболизм субстратов. Относительно небольшая часть (2–5%) переходит в активные формы кислорода (АФК) [1, 2] и затем частично используется для оксидативной модификации (ОМ) макромолекул. Это означает, что в АФК переходит ~0,4–0,9 моля O_2 . При отсутствии метаболизма средняя концентрация АФК в организме достигла бы 6–14 мМ. Однако реальный уровень в тканях равен 10^{-8} М, то есть в 10^6 раз меньше [2]. Возникают вопросы: 1) какое значение имеют АФК и ОМ макромолекул – это просто утечка с главного пути использования O_2 или важные процессы, но тогда они полезны или вредны; 2) как осуществляется мощный метаболизм АФК и активных окисленных молекул и почему это нужно?

ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ И МЕТАБОЛИТЫ

Кроме полного четырехэлектронного восстановления молекулы O_2 до воды в дыхательной цепи митохондрий в аэробных клетках всегда происходит и неполное – одно–трехэлектронное восстановление с последовательным образованием различных АФК. Это свободный радикал-анион супероксид $O_2^{\cdot-}$, перекись водорода H_2O_2 и наиболее активный радикал – гидроксил HO^{\cdot} (реакции (1)):



Донорами электрона могут быть Fe^{2+} , Cu^+ или семихиноны, а для второй и третьей реакций – также и $O_2^{\cdot-}$:



Термин “АФК” шире, чем “свободные радикалы кислорода” (O_2^{\bullet} , HO^{\bullet}), так как кроме последних включает также молекулы H_2O_2 , синглетный кислород 1O_2 , озон O_3 и гипохлорит $HOCl$.

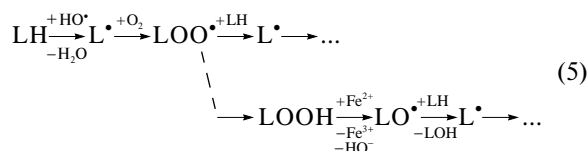
АФК генерируются во всех частях клетки. Наибольший вклад вносит дыхательная цепь митохондрий, особенно при низкой концентрации АДФ. Важна роль и системы цитохрома P-450, локализованной в эндоплазматической сети. Участвуют ядерная мембрана и другие части клетки, при этом АФК часто возникают не только спонтанно, но и ферментативно (НАДФН-оксидаза дыхательного взрыва в плазматической мембране и ксантинооксидаза в гилоплазме). Концентрации АФК в тканях невысоки: $H_2O_2 - 10^{-8}$ М, $O_2^{\bullet-} - 10^{-11}$ М, $HO^{\bullet} < 10^{-11}$ М. АФК вызывают образование органических гидропероксидов ROOH – ДНК, белков, липидов, а также малых молекул [1, 3]. ROOH образуются и в реакции с обычным молекулярным O_2 при участии ферментов диоксигеназ (реакция (4)) или циклооксигеназ:



ROOH по своей структуре подобны H_2O_2 (R–O–O–H и H–O–O–H) и химически тоже активны, при последующем метаболизме они переходят в спирты, альдегиды, эпоксиды и другие окисленные соединения. Образование ROOH называют пере-

кисным окислением (пероксидацией), а совокупность описанных реакций (рис. 1) теперь именуют ОМ молекул.

АФК вызывают в липидах (L), в основном в остатках полиненасыщенных жирных кислот, цепные реакции с накоплением липидных радикалов L^{\bullet} , пероксидов LOO^{\bullet} , гидропероксидов LOOH и алкоксидов LO^{\bullet} :



Первые три реакции – это инициация и продолжение цепи, а реакция LOOH с Fe^{2+} создает ее разветвление. Далее образуются диеновые конъюгаты, а затем минорные метаболиты: малоновый диальдегид, этан, пентан и др. [1, 3]. На протяжении многих лет перекисное окисление липидов (ПОЛ) считали преимущественно спонтанным (неферментативным) и неспецифическим самоускоряющимся процессом и ему придавали ведущее значение в ОМ и ее последствиях. Однако затем стало ясно, что: 1) огромное значение имеют и ферментативные реакции типа (4), катализируемые липоксигеназами [4] и циклооксигеназами – первыми ферментами путей, приводящих к образованию специфических регуляторов – эйкозаноидов [5–7]; 2) в организме главными продуктами ПОЛ являются 4-гидроксиалкенилы типа $C_5H_9-CH=CH-CHO$, то есть снова специфические вещества; 3) большое значение имеет ОМ и других макромолекул – ДНК и белков, особенно изучаемая в 90-е годы [8, 9].

АФК вызывают ОМ нуклеотидов и нуклеиновых кислот, особенно ДНК. Это приводит к гидропероксидам ROOH (так, из тимина образуется 5- CH_2OOH -урацил), а затем к гидроксипроизводным ROH или $R(OH)_2$, основными из которых являются 8-ОН-2'-дезоксигуанозин и тимингликоль (их определение в тканях и моче используют как индексы ОМ ДНК) [8]. ОМ белков также вызывает образование в организме ROOH, а затем ROH (*o*- и *m*-тирозины), $R(OH)_2$ (ДОФА), карбонилы и других окисленных производных; образуются и димеры (дитиризины); происходит также аутоокислительное гликозилирование белков [9].

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

На протяжении длительного времени в биологической и особенно медицинской литературе основной акцент делали на вредных эффектах АФК и ОМ. Они действительно существуют, но теперь уже нет сомнений, что образование АФК и ОМ приносят и пользу.

Эйкозаноиды – это гормоны, производные C_{20} -полиненасыщенных жирных кислот типа арахидоновой. Их разделяют на циклические (простаноиды)

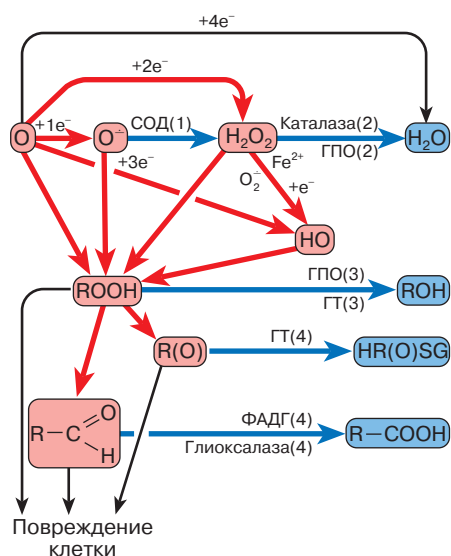
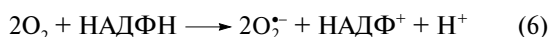


Рис. 1. Образование активных форм кислорода и окислительная модификация молекул (красные стрелки) и реакции антиоксидантной защиты (синие стрелки). СОД – супероксиддисмутаза, ГПО – селеновая глутатионпероксидаза, ГТ – глутатион-трансфераза, ФАДГ – формальдегиддегидрогеназа, числа в скобках – линии ферментативной защиты; ROOH – органические гидропероксиды, R(O) – другие продукты окислительной модификации (4-гидроксиноненаль и др.), HR(O)SG – их конъюгаты с глутатионом

и линейные (прежде всего лейкотриены). Промежуточными метаболитами являются пероксиды (соответственно циклический эндопероксид ПГ G_2 и 5-НОО-арахидонат). Роль и значение простаноидов кратко описаны в [5]. Кроме того, они защищают от повреждений клетки желудка, сердца и других органов [6]. Липоксигеназа образует первый лейкотриен A_4 – 5,6-эпоксид арахидоновой кислоты, который при гидратации переходит в лейкотриен B_4 , а при присоединении глутатиона – в лейкотриен C_4 . Лейкотриены, как и простаноиды, способствуют развитию воспаления (первично это полезная защитная реакция), при этом лейкотриен B_4 вызывает хемотаксис и активацию нейтрофилов; лейкотриен C_4 и его метаболит D_4 стимулируют сокращение гладких мышц [6, 7].

Серьезной проблемой для многоклеточных организмов является борьба с клетками-врагами. Важную роль в этом играют фагоциты (нейтрофилы и макрофаги), которые захватывают микроорганизмы, а затем убивают их, используя АФК в качестве основного оружия [1], повреждающего макромолекулы и мембраны путем их ОМ. Макрофаги разрушают поврежденные, старые или иммунологически несовместимые клетки, а также способствуют уничтожению злокачественных клеток и клеток, пораженных вирусами. Остеокласты (специализированные макрофаги) применяют АФК для разрушения кости – обязательного условия ее обновления. Во всех этих случаях клетки-защитники быстро поглощают большое количество O_2 (дыхательный взрыв) и затем используют его для образования АФК при помощи расположенной в плазматической мембране НАДФН-оксидазы дыхательного взрыва:



Важное значение АФК для защиты от бактерий доказывается тем, что при инактивирующей мутации этого фермента возникает хронический септический грануломатоз: фагоцитированные микроорганизмы остаются живыми, что приводит к повторным хроническим инфекциям и чревато сепсисом. H_2O_2 используется также для окисления галоген-анионов: в нейтрофилах – Cl^- – для образования мощного окислителя гипохлорита $HOCl$, также убивающего бактерии, а в щитовидной железе – I^- , что необходимо для синтеза гормонов иодтиронинов.

В последнее время обнаружены новые функции АФК – регуляторные [10, 11]. АФК стимулируют накопление в клетке вторых посредников – циклонуклеотидов: цАМФ и цГМФ, при этом последний образуется в результате активации NO^* (но не другими АФК) гиалоплазматической гуанилилциклазы. АФК вызывают накопление ионов Ca^{2+} в цитозоле и стимуляцию фосфорилирования белков в результате активации протеинкиназ (особенно протеинкиназы С) и протеинтирозинкиназ и ингибирования протеинфосфатаз; активируют белок Ras, играющий важную роль в передаче сигналов в ядро

клетки. Активно исследуется, не могут ли АФК сами прямо выполнять функции вторых посредников гормонов. В пользу этого свидетельствуют накопление АФК при воздействии факторов роста клеток, цитокинов, инсулина, паратирин, витамина D_3 , модификация эффектов этих гормонов под влиянием АФК и их снижение или блокада антиоксидантами. АФК и липидные $ROOH$ в низких субтоксических концентрациях индуцируют такие процессы, как экспрессия генов (в том числе генов раннего ответа и других протоонкогенов) и деление клеток. H_2O_2 , накапливающаяся при инвазии вирусов и бактерий, активирует транскрипционный фактор $NF-\kappa B$, что приводит к индукции ряда цитокинов и иммунных рецепторов и в результате к иммунным и воспалительным ответам, а также к индукции белков острой фазы и адгезии (последние способствуют выходу лейкоцитов в ткани, что важно при воспалении). Очевидно, роль АФК в защите организма шире, чем предполагалось ранее: она включает не только фагоцитоз опасных клеток, но и запуск других воспалительных реакций и иммунных процессов.

Патологические последствия возникают при чрезмерном накоплении АФК, пероксидов и их вторичных продуктов – состоянии, называемом обычно оксидативным стрессом, а факторы и вещества, способствующие этому, называют прооксидантами, эти термины спорны (речь идет не об основных окислительных процессах) [12], но общеприняты. Факторы, вызывающие оксидативный стресс, различны, но все они в конечном счете вызывают ОМ макромолекул. Прежде всего это избыток O_2 , особенно при гипербарической оксигенации (лечении кислородом под повышенным давлением) и реперфузии, то есть возобновления кровотока после его нарушения из-за тромбоза (закупорки сосуда) или сильного спазма, характерных для инфаркта миокарда или инсульта головного мозга. Значительная выраженность воспаления с активацией нейтрофилов и макрофагов также неизбежно приводит к накоплению АФК. К другим факторам относят избыток гема, Fe^{2+} и Cu^+ , ионизирующие и ультрафиолетовое излучения, курение, витамин Д, большие дозы витамина А и некоторые ксенобиотики. Для последних наиболее важными процессами являются: 1) окисление в пероксисомах (гликолат), митохондриях (амины) или в микросомах (лекарства амидопирин, гексенал, дионин) с образованием H_2O_2 ; 2) редокс-циклирование хинонов (менадион, доксорубин, фурадонин), метронидазола и бипиридильных гербицидов (паракват, дикват), вызывающее аккумуляцию O_2^- [1, 3, 6, 12].

Оксидативный стресс приводит к повреждению наиболее важных полимеров – нуклеиновых кислот, белков и липидов. Из АФК только NO^* вызывает повреждение ДНК (окисление оснований, их модификации, разрывы цепей, повреждения хромосом), при этом сейчас считают, что АФК вызывают больше мутаций, чем другой класс мутагенов – алкилирующие

вещества. Мутации могут привести к патологии и гибели клеток или их злокачественному перерождению (раки, лейкозы и др.), а мутации в ДНК половых клеток — к наследуемым заболеваниям. Высокие концентрации АФК и липидных гидропероксидов ингибируют синтез ДНК и деление клеток и могут активировать апоптоз (программированную смерть клеток), что полезно для организма, так как ценой гибели части клеток предупреждает прогрессирование злокачественных процессов и гибель всего организма [8].

ОМ белков, вызванная АФК, не только изменяет аминокислотные остатки, но и нарушает третичную структуру и даже вызывает агрегацию и денатурацию. В результате снижается или исчезает их многообразная функциональная активность (ферментативная, регуляторная, участие в матричных синтезах, транспорт ионов и липидов), а некоторые из них способствуют мутациям или становятся аутоантигенами [9]. ПОЛ прежде всего повреждает клеточные мембраны. Кроме того, продукты ПОЛ (4-гидроксиалкены, малоновый диальдегид и др.) являются мутагенными и цитотоксичными [1, 3]. Избыток некоторых эйкозаноидов также дает патологические эффекты: тромбоз и гипертонию (тромбоксаны), гиперчувствительность, участие в патогенезе бронхиальной астмы, шока, инфаркта миокарда, язвы желудка (лейкотриены) [5–7].

Все описанные нарушения могут серьезно или полностью дезорганизовать функционирование клеток и организма в целом, утяжелить или даже вызвать серьезные болезни и привести к смерти и/или наследственной патологии. Оксидативный стресс с накоплением в тканях и биологических жидкостях АФК и вторичных продуктов ОМ макромолекул обнаружен при многих (>60) болезнях и патологических синдромах, часто называемых свободно-радикальной патологией: старении, различных злокачественных процессах, хроническом воспалении (ревматоидный артрит, гастрит и язва, колиты, цистит и др.), СПИДе, сахарном диабете, атеросклерозе, последствиях инфаркта и инсульта, катаракте, нейродегенеративных заболеваниях (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера и др.) и многих других [1, 3, 4, 8, 9]. Правда, далеко не всегда установлены первичность накопления АФК и/или ОМ макромолекул и их важное значение в патогенезе. Многие не учитывают, что эти нарушения могут быть не причиной, а следствием развития болезней. Наконец, важно подчеркнуть, что организм отнюдь не беззащитен по отношению к АФК и ОМ макромолекул.

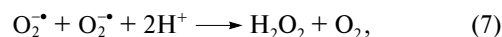
ЗАЩИТА

Защита осуществляется двумя принципиально различными механизмами: 1) снижением образования первой АФК — O_2^* путем уменьшения O_2 в клетке или его более быстрого использования дыхательной цепью ввиду снятия ее контроля $\Delta\mu H^+$ [13],

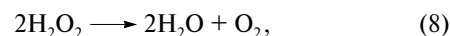
2) функционированием антиоксидантной системы (АОС). Мы рассматриваем только второй механизм.

АОС включает как низкомолекулярные антиоксиданты, так и антиоксидантные ферменты. Концентрации первых представлены в табл. 1. Ясно, что они значительно выше, чем АФК. Гидрофильные восстановленный глутатион (GSH) и аскорбиновая кислота (в мышцах и карнозин) находятся в водной фазе клетки и защищают вещества гиалоплазмы и матрикса митохондрий, а гидрофобные антиоксиданты защищают мембраны. Эти вещества перехватывают свободные радикалы, восстанавливают АФК и продукты ОМ. Отметим, что среди низкомолекулярных антиоксидантов важную роль играют пищевые вещества: витамины С и Е и каротины. Такими же свойствами обладают ураты и билирубин [1, 3, 6, 8], которые ранее считали просто ненужными и даже вредными метаболитами.

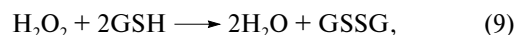
Еще более важную роль играют антиоксидантные ферменты. Обычно выделяют три линии защиты: 1) супероксиддисмутаза, 2) селеновая глутатионпероксидаза (ГПО) и каталаза, 3) ГПО и глутатионтрансферазы (рис. 1), а также недавно обнаруженная фосфолипидгидропероксид-ГПО. Супероксиддисмутаза восстанавливает супероксид:



каталаза — H_2O_2 :



ГПО — H_2O_2 и органические гидропероксиды ROOH свободных жирных кислот, нуклеотидов, нуклеиновых кислот и, вероятно, белков:



Глутатионтрансферазы восстанавливают только ROOH, но важно, что один из изоферментов находится прямо в хроматине и восстанавливает ROOH ДНК в ядре. Фосфолипидгидропероксид-ГПО восстанавливает ROOH жирных кислот в составе фосфолипидов (для этого не требуется предварительный гидролиз последних). Вспомогательным ферментом является глутатионредуктаза,

Таблица 1. Концентрация антиоксидантов в тканях, М

Вещество	Печень	Плазма крови
GSH	10^{-2}	10^{-5}
Аскорбат	$2 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-5}$
Ретинолы	10^{-4}	10^{-6}
Токоферолы	$4 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-5}$
Ураты		$3 \cdot 10^{-4}$
Каротины		$3 \cdot 10^{-6}$
Билирубин		10^{-5}

регенерирующая GSH из GSSG путем НАДФН-зависимого восстановления:



Сопряженная работа этих ферментов показана на рис. 2.

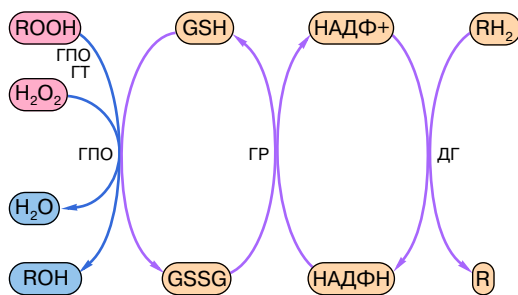


Рис. 2. Сопряженное восстановление гидропероксидов. GP – глутатионредуктаза, GSH и GSSG – восстановленный и окисленный глутатион, DH – НАДФ⁺-зависимые дегидрогеназы (глюкозо-6-фосфата и др.), RH₂ – субстрат, R – дегидрированный субстрат; остальные обозначения как на рис. 1

Это уменьшает или даже предупреждает прогрессирование ПОЛ и ОМ нуклеиновых кислот и белков [1, 2, 4, 6, 12]. Однако необходимо обезвреживание вторичных метаболитов ОМ (см. рис. 1) – это четвертая линия защиты [2]. ГТ конъюгирует с GSH ряд окисленных веществ (R(O) на рис. 1), в том числе главный продукт ПОЛ – 4-гидроксиалканили и опасные эпоксиды. Формальдегиддегидрогеназа и глиоксалаза, использующие GSH в качестве кофермента, окисляют свои субстраты до органических кислот. Кроме того, альдегиддегидрогеназа окисляет малоновый диальдегид. Хинонредуктаза (ДТ-диафораза) обеспечивает двухэлектронное восстановление хинонов в дигидрохиноны, что предупреждает образование вредных продуктов одноэлектронного восстановления – семихинонов; эпоксидгидролаза гидратирует эпоксиды с образованием диолов [2, 12]. В целом ферментативная АОС обеспечивает мощный и эффективный метаболизм не только АФК, но и активных окисленных соединений. В АОС особенно важна роль GSH: 1) это главный восстановитель клетки, его концентрация (1–10 мМ) выше, чем большинства органических веществ; 2) как и другие низкомолекулярные антиоксиданты, он прямо восстанавливает АФК; 3) функционирует на трех линиях ферментативной защиты (восстановление H₂O₂, ROOH и обезвреживание вторичных метаболитов ОМ) из четырех; 4) GSH-зависимые ферменты работают во всех частях клетки, включая ядро, митохондрии и эндоплазматическую сеть. Известный антиоксидантный эффект Se также в основном опосредован ферментами – обеими ГПО [2, 12].

Важность АОС доказывается: 1) накоплением АФК и нарастанием ОМ при дефиците низкомолекулярных антиоксидантов: GSH, витаминов E и C; 2) гибелью нейронов спинного и головного мозга при инактивирующей мутации СОД (амиотрофический латеральный склероз); 3) развитием при серьезном дефиците GSH или GSH-зависимых ферментов гемолиза эритроцитов, катаракты хрусталика и поражения печени прооксидантными ядами (CCl₄ и др.). Неудивительно, что окислительный стресс возникает не только при избыточности АФК и ОМ макромолекул, но и при недостаточности АОС (не только абсолютной, но и относительной). Следовательно, окислительный стресс – это сдвиг к преобладанию прооксидантов над антиоксидантами.

Но АОС выполняет и другую важную функцию. Она снижает или даже предупреждает большинство эффектов, вызываемых АФК и ОМ макромолекул: активацию протеинкиназы C, фактора NF-κB, экспрессии генов (в том числе протоонкогенов) и апоптоза, действие гормонов типа факторов роста клеток и цитокинов, тормозит прогрессирование СПИДа. Это не только стало дополнительным и независимым подтверждением регуляторных функций АФК, но и привело к признанию регуляторных функций АОС, к рождению концепции внутриклеточной редокс-регуляции, определяемой соотношением прооксидантов и антиоксидантов [10, 11]. Возникли и определенные надежды на антиоксидантную профилактику злокачественных процессов путем применения природных (витамины E, C и каротины) и синтетических антиоксидантов. Сейчас это усиленно проверяется.

Если ОМ происходит и повреждает макромолекулы, то клетка вынуждена их разрушать: активируется катаболизм полимеров, осуществляемый пептидазами, фосфолипазами (особенно A₂) и нуклеазами [8, 9], а затем новые синтезы восполняют убыль. Для ДНК включается и механизм репарации – хорошо известно, что это единственные биомолекулы, для которых он существует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех клетках и всех их частях происходят образование АФК и ОМ макромолекул всех классов: нуклеиновых кислот, белков и липидов. Это вторичные, но обязательные биологические процессы, выполняющие очень важные функции. Одна из них – синтез эйкозаноидных гормонов: простаноидов и лейкотриенов, а также участие в синтезе иодтиропинов. АФК и ОМ необходимы для иммунитета и воспаления, так как: а) увеличивают синтез цитокинов и иммунных рецепторов; б) способствуют выходу лейкоцитов в ткани; в) убивают фагоцитированные бактерии, старые и поврежденные клетки и способствуют повреждению несоместимых, а также злокачественных и пораженных вирусами клеток. Но избыточность АФК и ОМ повреждает клетки и

может способствовать развитию очень многих болезней и синдромов, в том числе самых распространенных и опасных: старения, атеросклероза, инфаркта и инсульта, тяжелых воспалительных заболеваний, СПИДа, злокачественных процессов и др. Поэтому существует защитная антиоксидантная система. Она состоит из низкомолекулярных антиоксидантов и антиоксидантных ферментов. Соотношение прооксидантов и антиоксидантов и определяет, разовьется ли и будут ли прогрессировать оксидативный стресс и в результате свободно-радикальная патология. Это же соотношение участвует в регуляции многих очень важных биологических процессов, то есть существует новая форма контроля — редокс-регуляция.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др.* Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. 1991. Т. 29.
2. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* // Успехи соврем. биологии. 1993. Т. 113, вып. 1. С. 107–122.
3. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.
4. *Ланкин В.З.* // Укр. биохим. журнал. 1984. Т. 56, № 3. С. 317–331.
5. *Варфоломеев С.Д.* Простагландины — новый тип биологических регуляторов // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 1. С. 40–47.
6. *Кулинский В.И.* Лекционные таблицы по биохимии. Иркутск: Иркут. мед. ин-т, 1994. Вып. 4: Биохимия регулирующей. 94 с.
7. *Сала А., Зарини С., Бола М.* // Биохимия. 1998. Т. 63, № 1. С. 101–110.
8. *Wiseman H., Halliwell B.* // Biochem. J. 1996. Vol. 313, № 1. P. 17–29.
9. *Dean R.T., Fu Sh., Stocker R., Davies M.J.* // Ibid. 1997. Vol. 324, № 1. P. 1–18.
10. *Suzuki Y.J., Forman H.J., Sevanian A.* // Free Radical Biol. Med. 1996. Vol. 22, № 1/2. P. 269–285.
11. *Lander H.M.* // FASEB J. 1997. Vol. 11, № 1. P. 118–124.
12. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* // Успехи соврем. биологии. 1990. Т. 110, вып. 1(4). С. 20–33.
13. *Скулачев В.П.* Кислород в живой клетке: Добро и зло // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 3. С. 4–10.

* * *

Владимир Ильич Кулинский, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биохимии Иркутского государственного медицинского университета, действительный член Международной академии наук высшей школы. Область научных интересов — регуляция гормонами и вторыми посредниками окислительно-восстановительных процессов и устойчивости организма к экстремальным факторам. Автор 395 публикаций, включая 191 статью и четыре учебных пособия.